

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**АЗАМАТОВ АМИР РУСЛАНОВИЧ**

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Ю.В. Тезиков

Самара, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Механизмы формирования и возможности прогнозирования преэклампсии (обзор литературы) .....</b>	<b>12</b>
1.1. Дискуссионные аспекты современных теорий преэклампсии .....	12
1.2. Феномен физиологической и патологической инсулинорезистентности, компенсаторной и хронической гиперинсулинемии .....	19
1.3. Патогенез, критерии диагностики метаболического синдрома. Связь с осложненным течением беременности .....	24
1.4. Прогностическая значимость предикторов преэклампсии.....	32
<b>2. Материалы и методы исследования .....</b>	<b>41</b>
2.1. Организация исследования .....	41
2.2. Медико-социальная характеристика обследованных женщин .....	45
2.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования беременных групп сравнения.....	50
2.4. Статистическая и математическая обработка полученных результатов.....	56
<b>3. Результаты собственных исследований .....</b>	<b>60</b>
3.1. Клинический анализ течения и исходов беременности у женщин групп сравнения.....	60
3.2. Результаты лабораторного мониторинга беременных группы высокого риска по преэклампсии, с метаболическим синдромом и здоровых женщин с неосложненным течением гестации.....	86
3.3. Этапное прогнозирование и математические модели оценки индивидуального риска реализации преэклампсии. Дополнительные критерии ранней диагностики преэклампсии тяжелой степени .....	123

3.4. Концепция формирования преэклампсии с учетом общих с метаболическим синдромом механизмов развития и альтерации эмбрио(фето)плацентарного комплекса .....	137
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>153</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>179</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>181</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на значительные достижения медицинской науки, преэклампсия (ПЭ) остается ведущей причиной жизнеугрожающих состояний в акушерстве и перинатологии. По данным мета-анализов с ПЭ ассоциировано развитие метаболического синдрома (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.A. et al., 2019]. 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; Замалева 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

инсулинорезистентности (ИР), инсулина, лептина, дислипидемии [Чабанова Н.Б. и соавт., 2017; Nolan C.J., 2019]. 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. et al., 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 артериальной гипертензии (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. и соавт., 2019; Ahmed A., 2017]. Другие относятся к ПЭ как к гетерогенной клинической категории, при этом раннюю ПЭ ассоциируют с патологией фето-плацентарного комплекса (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 (PAPP-A, PP13, ПАМГ-1, PlGF), 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, гиперинсулинемии (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 ишемии плаценты, 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 фактора роста плаценты (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 клинико-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 клинико-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 (клинико-статистический, лабораторные (иммуноферментный (ИФА), 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 жиротложения, 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 «08» 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 клинико-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 объёмом 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 международную базу данных 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.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 1. Механизмы формирования и возможности прогнозирования преэклампсии (обзор литературы)

#### 1.1. Дискуссионные аспекты современных теорий преэклампсии

Неизбежность продолжающихся в научном сообществе дискуссий по проблеме преэклампсии обусловлена сохраняющейся неясностью этиопатогенеза, несмотря на существование более 40 теорий формирования данного осложнения, отсутствием ранних информативных прогностических критериев и объективных диагностических критериев степени тяжести, эффективных методов профилактики и лечения, чем объясняется неснижаемый уровень материнской и перинатальной смертности во всем мире [Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2019; Nirupama R. et al., 2021].

Рекомендованное ВОЗ разделение ПЭ на раннюю и позднюю, имеет в своей основе клиничко-патогенетические особенности каждой из выделенных форм [Laskowska M., 2017]. Однако по данному вопросу в научном обществе сформировалось несколько различных точек зрения. Часть исследователей считают раннюю и позднюю ПЭ абсолютно гетерогенными по патогенезу состояниями. Так, ранняя ПЭ связывается с нарушением миграции цитотрофобласта в маточные сосуды и развитием функциональной неполноценности ФПК, а поздняя ПЭ представляется отдельным синдромом, не связанным с функционированием плаценты, так называемая «материнская» преэклампсия, имеющая в своей основе метаболические нарушения [Стрижаков А.Н. и соавт., 2018; Kalafat E., Thilaganathan B., 2017; Maged A.M. et al., 2017;]. D. Nelson с соавт. (2014) на основании оценки ФПК у женщин с данной патологией утверждают, что преэклампсия – это два различных заболевания в зависимости от срока реализации, особо отмечая преобладание гиперплазии плаценты и нормальное развитие плода при поздней ПЭ, что наводит на мысль о существовании иного, «питающего»

метаболического фактора в развитии указанного осложнения, нежели нарушенная инвазия цитотрофобласта и ишемия плаценты. Рядом авторов используется понятие фенотипа ПЭ. Первый фенотип (поздняя ПЭ) имеет связь с заболеваниями современной цивилизации (хроническая артериальная гипертензия, МС, сахарный диабет – клинические проявления существующей ИР), малоактивным образом жизни, преимущественно висцеральным типом ожирения, многоплодной беременностью. Для женщин со вторым фенотипом ПЭ (ранняя) характерны осложненный задержкой роста плода (ЗРП), антенатальной гибелью и мертворождениями акушерский анамнез, наличие среди соматической патологии заболеваний почек, печени, наследственной или приобретенной тромбофилии, системных заболеваний [Цхай В.Б. и соавт., 2017; Стрижаков А.Н. и соавт., 2019, Маковецкая Г.А. и соавт., 2020]. В свою очередь академик РАН Г.М. Савельева рекомендует применять терминологию рано и поздно проявляющейся ПЭ, рассматривая данное осложнение, как единое состояние с общими механизмами развития, клиникой и различиями лишь в сроке и тяжести реализации [Савельева Г.М. и соавт., 2015]. Важно также учитывать и отсутствие особых специфических звеньев патогенеза, характерных только для ранней или поздней ПЭ: в каждом конкретном случае ПЭ в разной степени проявляются все общеизвестные патогенетические механизмы (дисфункция эмбрио(фето)плацентарного комплекса, метаболические нарушения, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс ангиогенных факторов, иммунологическая нетолерантность матери к аллоантигенам плода, провоспалительное и протромбогенное состояния, и др.) [Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2019; Small H.Y. et al., 2017]. Рассматривая вопрос разделения ПЭ на раннюю и позднюю непосредственно по срокам манифестации, необходимо отметить представленное в литературе большое разнообразие существующих мнений. В качестве демаркационного срока используются значения 30, 32, 34, 37 недель [Савельева Г.М. и соавт., 2015; O’Gorman N. et al., 2016; Mandade K., 2017].

На современном этапе развития акушерской науки этиология и патогенез ПЭ остаются невыясненными в полной мере [Стрижаков А.Н. и соавт., 2018]. Оценивая вклад наследственного фактора в развитии гестационной гипертензии,

необходимо отметить, что генетический профиль ПЭ насчитывает более 100 полиаллельных генов. Множество генов распределено по группам, отвечающим за определенный патогенетический механизм развития ПЭ: гены метаболизма (GSTT1, GSTM1, GSTP1, CYP1A1, EPHX) [Цахилова С.Г. и соавт., 2019]; гены, контролирующие сосудистый тонус (ADD1, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3) [Рокотьянская Е.А., 2019], гены главного комплекса гистосовместимости (HLA-G, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1) [Small H.Y. et al., 2017]; гены свертывающей системы крови (FV, FII, MTHFR; FGB, ITGB3, F7) [Фадеева Н. И. и соавт., 2017]; гены цитокинов и ростовых факторов (TNFA, IGFII, IL10, IL1A, IL1B, IL1RN, CTLA4) [Радьков О.В. и соавт., 2017]; гены эндотелия (NOS3, EDNI, VEGF, GNB) [Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2019]; гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - РААС (ACE, AGT, REN, AGTR1, AGTR2, PAI-1) [Фетисова И.Н. и соавт., 2017; Тимохина Е.В. и соавт., 2019]. Важно, что у потомства женщин, перенесших ПЭ, возникает эпигенетическое программирование сердечно-сосудистой патологии [Ching T. et al., 2015]. Данный механизм обусловлен метилированием отдельных локусов генов эндотелия, метаболизма, ростовых факторов и т.д., что объясняет наследственный механизм передачи ПЭ [Ковтун О.П., Цывьян П.Б., 2019]. Однако, несмотря на большую заинтересованность исследователей в поиске «гена преэклампсии», в настоящее время не выявлено специфического генетического полиморфизма, обуславливающего развитие этого грозного осложнения [Agius A. et al., 2018]. Вклад наследственного фактора в формировании ПЭ заключается в аддитивном влиянии минимальных эффектов отдельных полиморфизмов и эпигенетических изменений генов, кодирующих патогенетически значимые пептиды [Gray K.J. et al., 2018]. При помощи существующих генетических маркеров формируются группы риска по ПЭ. В то же время, ряд исследователей выдвигают предположение, что изученные современные наследственные предикторы являются лишь вариабельностью генома человека, а развитие ПЭ обусловлено иными патогенетическими механизмами [Цахилова С.Г. и соавт., 2017].

Одной из ведущих теорий ПЭ в настоящее время является теория плацентарной ишемии [Rana S. et al., 2019]. В качестве пускового момента в

данной гипотезе выступает недостаточная инвазия цитотрофобласта, формирование перфузионно-диффузионной недостаточности и альтерации плаценты, которые ведут к формированию оксидативного стресса, провоспалительного состояния, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, при ПЭ [Espino Y., 2017]. Схожие механизмы запуска и патоморфологические изменения спиральных артерий имеют место и при других больших акушерских синдромах: плацентарной недостаточности (до 100% при первичной ПН), задержке роста плода (до 90% при асимметричной форме ЗРП), преждевременных родах (в 30-40% наблюдений), преждевременном разрыве плодных оболочек (30-40%), позднем самопроизвольном выкидыше (55-70% случаев), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП - в 30-40% наблюдений) [Макацария А.Д. и соавт., 2016; Медведева И.Н., Святченко К.С., 2016; Липатов И.С. и соавт., 2017; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2018; Тезиков Ю.В. и соавт., 2018; Целкович Л. С., 2020]. Плацентарная ишемия, в первую очередь, должна приводить к развитию ПН, однако клиническая практика и проводимые исследования показывают сочетание ПЭ с ПН лишь в 20-50% наблюдений. Данное обстоятельство подтверждает дискуссионность и определяет наличие вопросов к гипотезе плацентарной ишемии [Ибрагимова С.М. и соавт., 2018; Стрижаков А.Н. и соавт., 2018]. По-прежнему не найдены факторы, определяющие вектор развития единого пускового механизма в то или иное осложнение беременности [Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2017; Zhang J. et al., 2019].

В настоящее время доказано, что именно дисфункция эндотелия выступает ведущим патогенетическим механизмом формирования клинических проявлений ПЭ. В связи с чем исследователями из различных стран все в большей степени раскрываются молекулярные механизмы развития морфофункциональной дестабилизации эндотелия при ПЭ. Как известно, в процессе инвазии цитотрофобласта и формирования плаценты значимую роль играет определенный баланс про- и антиангиогенных факторов, нарушение которого ведет к формированию эндотелиальной дисфункции и развитию гипертензии [Игнатко

И.В. и соавт., 2017; Zeisler H. et al., 2019]. PlGF и VEGF являются важнейшими проангиогенными факторами, обеспечивающими неоваскуляризацию, ангиопротекцию, вазодилатацию в формирующейся плаценте [Курцер М.А. и соавт., 2018]. Антагонистом в данном процессе выступает растворимая форма рецептора Flt-1 (sFlt-1, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 - рецептор к сосудистому и плацентарному факторам роста), связывающая проангиогенные факторы и тем самым блокирующая их действие [Perales A. et al., 2017]. При ПЭ наблюдается значительное нарастание сывороточной концентрации sFlt-1 и снижение уровня PlGF [Zeisler H. et al., 2016]. Данная закономерность положена в основу современного метода прогнозирования ПЭ, заключающегося в определении отношения sFlt-1/PlGF. Однако, несмотря на возложенные надежды на данный предикторный индекс, в литературе появляется все большее количество работ, отражающих его неудовлетворительную эффективность в клинической практике, запоздалую диагностику развивающейся патологии и избирательную ориентированность на раннюю форму ПЭ, ассоциированную с процессами формирования ФПК и становления морфофункциональной связи между матерью и плодом [Luewan S. et al., 2018]. Можно констатировать, что в настоящее время не представлено достаточно эффективного маркера или способа в отношении прогнозирования поздней ПЭ [Стрижаков А.Н. и соавт., 2018]. В дополнение D.J. Yang и соавт. (2016) доказали статистически значимую более низкую ассоциативную связь между развитием ПЭ и уровнями представленных сосудистых факторов у афроамериканских женщин, чем у представительниц других рас, несмотря на обратную закономерность эпидемиологических данных.

Учеными активно изучается механизм нарушения адекватной глубины вне- и внутрисосудистой инвазии инвазии клеток цитотрофобласта в стенку спиральных артерий. Одну из ведущих ролей в данном процессе отводят матриксным металлопротеиназам (ММП) [Яковлева Н.Ю. с соавт., 2017; Laskowska M., 2017]. ММП представляют собой группу лизирующих ферментов, относящихся к семейству внеклеточных цинксодержащих эндопептидаз, которые способны к расщеплению всех типов белков, содержащихся во внеклеточном матриксе

[Sharma K. et al., 2017]. В частности, ММП, секретируемые клетками трофобласта, участвуют в процессе инвазии и ремоделировании спиральных артерий. Доказана высокая связь между развитием ПЭ и уровнями ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12, ММП-13 и др. Однако в литературе представлены неоднозначные данные по данному вопросу. Хорошо изучено участие ММП-2, ММП-9 и ММП-12 типов в процессах плацентации. В механизмах имплантации ведущая роль отводится ММП-2 (6-8 неделя гестации), а процесс инвазии с трансформацией спиральных артерий подчинен влиянию ММП-9 (8-11 неделя) [Espino Y. et al., 2017]. Низкий уровень экспрессии клетками трофобласта данных ферментов ассоциирован с риском развития ПЭ [Rahat B. et al., 2016]. В то же время доказано непосредственное участие ММП в развитии эндотелиальной дисфункции при ПЭ [Espino Y. et al., 2017; Wang X., Khalil R.A., 2018]. Рядом ученых показано, что концентрация ММП-2, ММП-3, ММП-12 (в I триместре) и ММП-13 в сыворотке крови достоверно выше, а уровень ММП-9 достоверно ниже у женщин с ПЭ по сравнению с беременными, имеющими физиологическое течение гестации [Яковлева Н.Ю. и соавт., 2017; Laskowska M., 2017]. В отношении развития поздней ПЭ доказана высокая корреляция с повышенным уровнем ММП-7 после 22 недель в сочетании с низким содержанием PlGF [Erez O. et al, 2017]. В целом, изменения концентрации ММП при ПЭ следует рассматривать как одно из звеньев патогенеза, а не как исходную причину развития данного осложнения беременности.

Широко распространена иммунная теория формирования ПЭ. В литературе встречаются множества мнений о том, какой агент активирует иммунную систему матери, какой тип реакции имеет место при ПЭ - ауто- или аллоиммунное воспаление. Академик РАН И.С. Сидорова трактует ПЭ в качестве гестационного иммунокомплексного комплементопосредованного эндотелиоза, вызванного попаданием в материнский кровоток аллогенных нейроспецифических церебральных белков плода. Сторонниками данной идеи подчеркивается важность наличия сенсibilизации на фоне уже существующих иммуноопосредованных заболеваний [Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2019]. Необъяснимыми, с точки зрения практики, остаются причины и механизмы проникновения в кровоток

матери нейроспецифических белков плода через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры в отсутствие каких-либо повреждающих факторов, а при наличии плацентарной недостаточности и гипоксических изменений возникает вопрос о первичном звене патогенеза ПЭ – плацентарной ишемии или иммунном воспалении. Большое количество гипотез основывается на аутоиммунном воспалении. В качестве мишени выступают: антигены эндотелиальных клеток, моноцитов, мембраны тромбоцитов (TrM-001-15), почечной ткани (KiM-05-300), митохондрий печени, двуспиральная ДНК,  $\beta_2$ -гликопротеин, фосфолипиды (фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидиловая кислота) и т.д. [Фролова Н.А. и соавт., 2015; Липатов И.С. и соавт., 2017; Панова И.А. и соавт., 2019]. Однако нарушение иммунобиологического надзора и иммунологической толерантности имеет место при большинстве акушерских осложнений (невынашивание беременности, синдром потери плода, ПР, ПОНРП, HELLP-синдром) [Чепанов С.В. и соавт., 2019; Deng W. et al., 2019]. В чем же специфичность иммунных нарушений при ПЭ? Указанные данные наталкивают на мысль о несостоятельности иммунологических механизмов в качестве главенствующего пускового фактора развития ПЭ, но их важной роли в формировании ее осложнений (например, ПОНРП).

Широко изученные звенья патогенеза ПЭ: неадекватная глубина инвазии цитотрофобласта, оксидативный стресс, дистресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальная дисфункция, провоспалительный статус, антиангиогенное состояние, протромботические и атерогенные изменения, иммунологическая нетолерантность материнского организма, генетические полиморфизмы, эндотелиальная дисфункция – бесспорно важны и вносят свой вклад в развитие ПЭ и ее осложнений [Ходжаева З.С., 2017; Липатов И.С. и соавт., 2018; Стрижаков А.Н. и соавт., 2018; Armaly Z., 2018; Holland J.O., 2018]. Однако неспецифичность указанных изменений и невозможность выделения из них главенствующего и всеобъемлющего первичного фактора, отражает лишь второстепенный характер данных механизмов. Представленные изменения находят широкое отражение как при акушерской патологии, так и при большом числе соматических заболеваний, среди которых наиболее очевидно угадывается МС [Rochlani Y. et al., 2017].

Таким образом, сохраняющаяся неопределенность в отношении существующих взглядов на этиологию, патогенез, предикцию и критерии степени тяжести ПЭ, объективно и наглядно указывает на необходимость «разгадки» ПЭ. Знание общебиологических закономерностей метаболических изменений при физиологической беременности и при развитии ПЭ, в частности ИР и ГИ, как механизмов энергопластического обеспечения плода, может предложить качественно иной взгляд на данную проблему.

## **1.2. Феномен физиологической и патологической инсулинорезистентности, компенсаторной и хронической гиперинсулинемии**

Одной из важнейших функций всех живых организмов, в том числе и человека, является энергообеспечение жизнедеятельности. Применительно к человеческому виду, в процессе филогенетического становления данной функции нередко возникало чередование периодов энергетического (пищевого) избытка и периодов недостаточного поступления энергетического субстрата [Макишева Р. Т., 2016]. Изучая проблему возрастающей распространенности ожирения в современной цивилизации, J.V. Neel еще в 1962 г. выдвинул теорию «бережливого генотипа». Согласно предложенной теории, в результате естественного отбора наиболее адаптированными и жизнеспособными оказались те представители первобытных людей, которые отличались способностью к быстрому накоплению энергии в организме за непродолжительные периоды достатка пищевых ресурсов и постепенному ее расходованию из сформированных депо для поддержания гомеостаза в течение длительных периодов вынужденного голодания [Шагалова Н.Я., 2016]. Жировая ткань выступает в роли энергетического аккумулятора, а ключевым механизмом его «подзарядки» является селективная ИР мышечной и печеночной ткани [Williams K.J., Wu X., 2016; Nolan C.J., 2019].

Несмотря на существующую и глубоко укоренившуюся догму о вреде ИР, часть авторов предполагают, что ИР – это эволюционно выработанный механизм защиты и адаптации организма человека к меняющимся условиям окружающей

среды, избытку питательных веществ для сохранения энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем [Erion K.A., Corkey V.E., 2017]. В своих работах S.E. Inzucchi и соавт. (2015) утверждают, что ИР является физиологическим процессом, и, как любой физиологический процесс, она может приобретать патологический характер под влиянием различных декомпенсирующих факторов и приводить к развитию АГ, СД 2 типа, МС, ожирению и др. В ряде исследований показана положительная роль ИР в защите печеночной ткани и сердечно-сосудистой системы, как наиболее уязвимых, от повреждения, вызванного избытком энергетических субстратов [Agius L., 2013; Nolan C.J., 2019].

Выделяют физиологическую и патологическую ИР [Дедов И.И., 2019]. Несмотря на широкое присутствие инсулиновых рецепторов (IR, insulin receptor) на поверхности большинства клеток организма, понятие ИР в первую очередь применительно к адипоцитам, гепатоцитам, скелетной мускулатуре, эндотелию [Литвинова Л.С. и соавт., 2015; Chen X., 2019]. Существует взгляд, рассматривающий физиологическую ИР как периферическую (мышечную), а патологическую – как центральную (печеночную) [Dahlmans D. et al., 2017]. Протективная роль физиологической ИР заключается в поддержании функциональной активности клеток, тканей, органов и систем, а также гармоничном развитии организма в целом. Положительные эффекты данного биологического феномена имеют яркое отражение во время активной мышечной деятельности, иммуновоспалительных реакций, ночного сна, периода пубертатного развития, в динамике менструального цикла и, несомненно, играют важнейшую роль в развитии беременности [Шварц В.Я., Колберг Б., 2011; Мацнева И.А. и соавт., 2018].

Возрастающая потребность в энергии при физической деятельности компенсируется механизмами усиления гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, повышением синтеза свободных жирных кислот (СЖК) в жировой ткани и увеличением утилизации полученных субстратов мышцами [Sargsyan A., Herman M.A., 2019]. Разнонаправленность представленных изменений (повышение чувствительности к инсулину в скелетной мускулатуре и ИР жировой ткани и печени) обусловлена дуальным действием IL-6 – одного из важнейших миокинов

(цитокинов), выделяющегося в ответ на снижение резерва гликогена в миоците, причем данный характер изменений имеет место при резком и непродолжительном повышении IL-6, в отличие от хронического постоянно высокого уровня при патологии с провоспалительным статусом [Sarvas J.L., 2013; Rehman K. et al., 2017]. При физической нагрузке непродолжительное воздействие резко повышенного уровня IL-6 на адипоциты приводит к подавлению образования трансмембранного транспортера глюкозы GLUT-4 и ингибированию субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1), являющегося ключевым звеном во внутриклеточной передаче инсулинового сигнала путем активации фосфорилирования его сериновых остатков (Ser36, Ser38, Ser111), в результате чего происходит усиление липолиза [Schmidt A.D., Rose J.S., 2019]. В гепатоцитах IL-6 способствует глюконеогенезу, гликогенолизу и подавлению гликогеногенеза за счет активации гликогенфосфоорилазы и синтеза SOCS-3, что ведет к блокировке проведения инсулинового сигнала [Sarvas J.L., 2013]. Повышение утилизации энергосубстратов в скелетной мускулатуре опосредованно активирующим действием IL-6 на АМФ-киназу и независимой от действия инсулина стимуляцией PKB/Akt (протеинкиназа В/серино-треониновая киназа), что ведет к активации механизмов внутриклеточной трансдукции инсулина [Saini A. et al., 2014].

Доказан положительный прооксидантный эффект ИР при инфекционно-воспалительных процессах, в качестве одного из молекулярных механизмов защиты макроорганизма, элиминации возбудителя и репарации поврежденных тканей, путем адекватного энергообеспечения окислительного метаболизма лейкоцитов [Шварц В.Я., Колберг Б., 2011; Санталова Г.В., Плахотникова С.В., Гасилина Е.С., 2019; DaSilva K.L.C. et al., 2018]. Активация на поверхности инсулинчувствительных клеток (гепатоциты, адипоциты и миоциты) Toll-подобных рецепторов (TLR) 2 и 4 типов (TLR-2, TLR-4), участвующих в механизмах врожденного иммунитета, блокирует эффекты инсулина [Engin A., 2017]. Основными лигандами TLR являются липополисахариды грамотрицательных бактерий и двухцепочечная вирусная РНК [Tsujiimoto T. et al., 2017]. Конечными этапами каскада внутриклеточных сдвигов, вызванных возбуждением TLR, является фосфорилирование транскрипционного фактора NF-κB, его интрануклеарная миграция, активация транскрипции и синтез

провоспалительных молекул (цитокины, адипокины, хемокины), вызывающих ИР клеток [Brennan J.J., Gilmore T.D., 2018]. Схожий механизм активируется при воздействии на TLR насыщенных жирных кислот, что ведет к формированию низкоинтенсивного хронического воспаления при МС [Takeda K., Akira S., 2015].

Общеизвестен тот факт, что течение физиологической беременности сопровождается развитием ИР, причем ее степень начинает активно нарастать со II триместра гестации до родоразрешения [Гордюнина С.В., 2013; Чабанова Н.Б. и соавт., 2017]. В III триместре физиологической беременности ИР практически в 2 раза превышает уровень характерный для небеременных женщин [Макишева Р.Т., 2016]. Доказано, что данные изменения возникают в клетках скелетной мускулатуры, жировой ткани, печени, плаценты, плода и др. [Гордюнина С.В., 2013]. Эволюционное значение физиологической ИР заключается в материализации самой сущности беременности, осуществлении ее важнейшей функции – адекватном энергообеспечении развивающегося плода и перенаправлении потока нутритивных субстратов (глюкоза, СЖК, аминокислоты) от матери к плоду [Шагалова Н.Я., 2016]. Основным регулятором данного процесса выступает плацента, посредством синтеза множества молекул (плацентарный лактоген (ПЛ), прогестерон, эстрогены, кортизол, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и т.д.), обладающих контринсулярной активностью [Карасева Е.В., Гузий Е.А., 2018]. При беременности молекулярные основы физиологической ИР реализуются через ингибирование контринсулярными гормонами, провоспалительными цитокинами, СЖК, свободными радикалами ферментных систем, участвующих во внутриклеточной передаче инсулинового сигнала (IRS, PI3Ks) [Lee J.K. et al., 2014].

Неразрывно от физиологической ИР свой вклад в поддержание гомеостаза вносит компенсаторная ГИ [Пашенцева А.В. и соавт., 2017]. В ответ на формирующуюся гипергликемию, в результате снижения чувствительности тканей к инсулину,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы начинают синтезировать инсулин, преодолевающий данную резистентность и направляющий глюкозу в энергопотребные ткани, тем самым поддерживая нормальный уровень гликемии [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2019]. Данный процесс имеет важную роль и при

беременности, обеспечивая тонкую регуляцию баланса между приоритетным адекватным энергообеспечением развивающегося плода и поддержанием необходимого функционального состояния организма матери. Доказано, что пульсирующий характер ГИ, характерный для физиологических процессов (прием пищи, физическая нагрузка, менструальный цикл, ритм «сон-бодрствование») повышает экспрессию IR на поверхности клеток, препятствуя сохранению ИР [Дедов И.И. и соавт., 2015; Boucher J., Kleinridders A., 2014]. Оценивая вклад ГИ в регулирование АД важно отметить, что инсулин в физиологических концентрациях обладает вазодилатирующим эффектом, однако в условиях хронической ГИ реализуются его гипертензивные эффекты через центральные и вегетативные механизмы регуляции сосудистого тонуса, влияние на уровень NO в миоцитах стенки сосудов, формирование гиперлептинемии, повышение адгезивных свойств лейкоцитов и тромбоцитов, провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , повышение активности РААС. В этой связи становится понятной патогенетическая роль отмечаемого в литературе наличия ГИ при ПЭ [Гордюнина С.В., 2013].

Инсулин, один из самых эволюционно ранних гормонов, имеет большое значение в процессах репарации и клеточного обновления организма, реализуя данный эффект через активацию MAP-киназного пути передачи сигнала. В условиях хронической ГИ представленный механизм вызывает ремоделирование сосудистой стенки и повышение АД, а также многократно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [Nolan C.J., 2019].

Несмотря на важность физиологических эффектов ИР, внимание клиницистов смещено и сконцентрировано на патологической ИР, ввиду стремительного расширения круга заболеваний, патогенез которых связан с данным состоянием [Chen X. et al., 2019]. Помимо общеизвестных метаболических заболеваний (АГ, СД 2, МС, синдром поликистозных яичников, ГСД и т.д.), патологическая ИР участвует в развитии болезни Альцгеймера, Паркинсона, ревматоидного артрита, сердечной недостаточности, подагры, осложненного течения беременности [Мацнева И.А. и соавт., 2018; Кондратьева Л.В. и соавт., 2019; De Monte S.M., 2017], повышает риск смерти от онкологических заболеваний [Tsujiimoto T. et al., 2017].

Основными причинами формирования патологической ИР являются наличие избытка энергосубстратов, жировой ткани, генетических дефектов, приводящих к функциональной неполноценности молекул сигнального пути инсулина (IRS, РКВ/Акт, PI3Ks, гликогенсинтетаза, гормончувствительная липаза), транспортеров глюкозы в клетке (GLUT) [Дедов И.И. и соавт., 2018]. Однако ряд авторов утверждают, что ИР независимо от своей направленности развивается по схожим механизмам, только при физиологических процессах она локализована (периферическая ИР), не продолжительна и имеет обратное развитие при удалении воздействующего фактора, а характерные для патологической ИР персистентность и закономерность возникающих изменений по типу «порочной восходящей спирали» приводят к генерализации процесса с исходом в развитие различных заболеваний [Ахметова Е.С., 2017; Da Silva K.L.C. et al., 2018]. Важную роль в замыкании «порочного круга» играет компенсаторная хроническая ГИ, принимающая патологический характер [Erion, K.A., Corkey V.E., 2017]. Показано, что перманентное воздействие повышенных доз инсулина на адипоциты вызывает дозозависимое снижение количества IR на поверхности клеток и нарушение транспорта глюкозы [Boucher J., Kleinrider A., Kahn C.R., 2014].

Учитывая чрезвычайную важность и универсальность патологической ИР и хронической ГИ в патогенезе множества заболеваний, современный этап развития медицинской науки ставит перед исследователями задачу поиска скрытых молекулярных основ данных состояний. МС является квинтэссенцией сложнейших механизмов патологической ИР и хронической ГИ, поняв которые, представится возможным предложение новых теорий развития, методов диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний, в том числе и акушерской патологии, неразрывно связанной с общебиологическим феноменом ИР.

### **1.3. Патогенез, критерии диагностики метаболического синдрома.**

#### **Связь с осложненным течением беременности**

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению больных с

метаболическим синдромом (2013), «МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии». Данное определение подчеркивает ключевую роль ИР и ГИ в патогенезе МС [Сагирова Р.И., Вербовой А.Ф., 2017; Rochlani Y. et al., 2017].

В настоящее время в литературе выделяются различные клиничко-патогенетические варианты МС, учитывающие различные пусковые механизмы в разные возрастные периоды жизни [Nolan C.J., 2019]. МС пубертатного возраста, как важный патогенетический компонент при формировании СПКЯ, согласно теории D. Barker и по данным работ ряда авторов [Балтер Р.Б. и соавт., 2017; Квиткова Л.В. и соавт., 2019; Ching T. et al., 2015], является результатом антенатального программирования на фоне ПЭ, тяжелых форм ПН с задержкой роста и хронической гипоксией плода. Развитие МС в постменопаузальном периоде связано с патологической реакцией органов и систем на резкое снижение женских половых стероидов с развитием ожирения и АГ. При этом многие авторы связывают менопаузальный МС с осложненным ПЭ течением беременности [Rochlani Y. et al., 2017]. К отдельному клиничко-патогенетическому варианту МС относится и синдром обструктивного апноэ сна, в частности гестационное сонное апноэ. Данное патологическое состояние характерно для беременных как с МС, так и с ПЭ, и объясняется нарушением центральной инспираторной активности, тонизации мышц глотки, языка и мягкого нёба (вследствие отека слизистой носа и гортани), уменьшением площади ротоглотки [Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., 2019]. Послеродовой нейроэндокринный синдром (по сути - МС) в большинстве наблюдений развивается у женщин с ПЭ и обусловлен метаболическими сдвигами, значительно превышающими «норму беременности» [Серов В.Н., 2015]. Следовательно, клиничко-патогенетические варианты МС разнообразны и имеют различные пусковые механизмы развития. Наиболее часто встречающийся «кардиоваскулярный» вариант МС связан с избыточным поступлением питательных веществ (цивилизационная болезнь). Привлекает интерес то, что

данный механизм формирования МС имеет закономерности развития, схожие с метаболическими изменениями при беременности [Patti A.M. et al., 2018].

Анализ имеющихся в литературе данных, показывает дискуссионность вопроса о первопричинном механизме формирования МС [Corkey В.Е., 2012]. Ряд авторов выдвигают теорию, согласно которой пусковым моментом «патологической петли» является хроническая ГИ, причиной которой могут выступать активно применяемые пищевые добавки, СЖК, экологические факторы и различные токсины [Макишева Р. Т., 2017; Erion К.А., Corkey В.Е., 2017]. Группой индийских исследователей были проанализированы математические модели развития СД 2 типа Торр-IR (первичный фактор - сниженная чувствительность к инсулину) и Торр-HS (первичный фактор - гиперсекреция инсулина). Полученные результаты позволили теоретически обосновать гипотезу гиперсекреции инсулина, как потенциального пути формирования ИР и МС [Goel P., 2015].

Однако большинство научных идей и поисков направлено на представление о первичной роли ИР в запуске витиеватой цепочки патогенеза МС [Ткаченко Л.В. и соавт., 2017; Тарасова О.А. и соавт., 2019]. Подкожная и висцеральная жировая ткань, формирующаяся при избытке поступающих питательных субстратов, гиподинамии и различных генетических предпосылках, имеет особенность увеличиваться преимущественно за счет гипертрофии адипоцитов, а не за счет их гиперплазии [Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д., 2019]. В висцеральной жировой ткани благодаря повышенной плотности  $\beta_3$ -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкой плотности  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину на молекулярном уровне закреплена ИР и повышенная склонность к процессам липолиза [Титов В.Н., 2015; Исаева А.П. и соавт., 2018]. В дополнение, уменьшающаяся плотность ИР на увеличивающейся поверхности жировых клеток приводит к снижению антилиполитического действия инсулина [Ali A.T. et al., 2013]. Выделенный в процессе интенсивного липолиза пул свободных жирных кислот направляется в печень [Мишина Е.Е. и соавт., 2017; Шатунова Е.П., Линева О.И., Целкович Л.С., 2019]. Доказано, что избыток СЖК вызывает развитие ИР в

гепатоцитах, в результате чего активируется синтез эндогенной глюкозы с формированием гипергликемии [Исаева А.П. и соавт., 2018]. Перегрузка печеночных клеток СЖК проявляется и в атерогенном характере изменений липидного обмена ( $\uparrow$  триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и  $\downarrow$  липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови). Избыток СЖК в центральном кровотоке вызывает активацию утилизации СЖК в скелетных мышцах и переход на «ложный» путь метаболизма (цикл Рендла). Образующиеся при данном процессе продукты реакции: церамид, диаглицерол, ацетил-КоА – обуславливают нарушение чувствительности к инсулину, снижение утилизации глюкозы миоцитами, что потенцирует нарастание системной гипергликемии. Повышенное количество церамида тормозит сигнальный путь инсулина посредством блокирования фосфорилирования PKB/Akt [Saini A. et al., 2014]. Возникшая ИР жировой ткани, печени и скелетных мышц по механизму обратной связи компенсируется нарастающей ГИ.

Избыточная гипертрофия адипоцитов ассоциирована с возникновением гипоксического повреждения жировой ткани. В ответ на длительное действие ишемии в жировой ткани синтезируется большое количество адипокинов (IL-6, ФНО- $\alpha$ , лептин, адипонектин, ангиотензин II, ММП 2-го и 9-го типов, белок хемотаксиса макрофагов и моноцитов-1 и др.), потенцирующих существующую ИР. Ожирение и связанное с ним хроническое системное воспаление приводят к возникновению внутриклеточного стресса, в особенности стресса эндоплазматического ретикулума и митохондриальной дисфункции. Избыточное поступление СЖК и аминокислот в клетку и действие провоспалительных цитокинов закономерно приводят к повышению активности митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Накапливающиеся в процессе метаболизма активные формы кислорода эскалируют внутриклеточный стресс, нарушение процесса фолдинга («сворачивание» протеинов в третичную и четвертичную структуры), в результате чего происходит накопление дисфункциональных органелл и белка, денатурированного уже с момента синтеза [Титов В.Н., 2015]. В ответ на это активируются внутриклеточные провоспалительные киназы - IкВ

(inhibitor of kappa B, ИКК) и c-Jun N-концевая (JNK) киназы, определяющие синтез провоспалительных белков (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и др.) посредством фосфорилирования транскрипционных факторов AP-1 и NF- $\kappa$ B. Доказано непосредственное влияние стресса эндоплазматического ретикулума на транскрипцию генов провоспалительных цитокинов путем активации фактора X-box binding protein-1. В то же время, в работах A.D. Schmidt, J.S. Rose (2019) показано участие ИКК и JNK в фосфорилировании сериновых остатков в молекуле IRS-1, в результате чего подавляется внутриклеточная передача сигналов инсулина. Аналогичный механизм формирования ИР имеет место при воздействии на клетки избыточных уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Тем самым подчеркивается важная роль хронического системного воспаления, стресса митохондриального аппарата и эндоплазматического ретикулума в развитии и прогрессировании ИР [Rehman K. et al., 2017].

В ряде недавних работ данный механизм внутриклеточного стресса описан в отношении центральной нервной системы (ЦНС) и в частности гипоталамуса. Учитывая регулирующее влияние гипоталамуса на метаболические процессы организма, включая обмен углеводов и липидов, контроль аппетита, сон, энергетический баланс и гомеостаз АД, объективизируется ЦНС-опосредованный механизм формирования МС. Представленные звенья патогенеза имеют тесную взаимосвязь с центральными механизмами развития ПЭ. Вклад ЦНС имеет отражение и в том, что беременные с ПЭ относятся к нондипперам (non-dipper) и найтпикерам (night-peaker), т.е. в ночное время у них отсутствует снижение либо отмечается подъем АД, связанные с нарушенным синтезом мелатонина [Шварц В.Я., 2011]. В пользу роли центральных структур в развитии ПЭ свидетельствуют данные, полученные в масштабных рандомизированных исследованиях. В данных работах показано, что антигипертензивным средством первой линии при ПЭ является препарат метилдопа, обладающий центральным механизмом действия за счет стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецепторов мембраны нейронов вазомоторного центра, приводящей к подавлению симпатического влияния на сосуды [Rezk M. et al., 2020].

Первичным барьером на пути избыточного потока СЖК, аминокислот, глюкозы, провоспалительных белков и хронической ГИ, компенсаторно

формирующейся при патологической ИР, выступает эндотелий сосудистой стенки. В многочисленных обзорах акцентирована значимая роль эндотелиальной дисфункции в развитии МС, а также акушерской патологии [Радзинский В.Е. и соавт., 2018; Deng W. et al., 2019]. Под эндотелиальной дисфункцией понимается дисбаланс физиологических процессов и веществ, нарушающий эндотелийзависимую вазорелаксацию и вазопротекцию, и, приводящий к гиперкоагуляции и тромбообразованию, воспалению и повышению проницаемости сосудистой стенки [Stewart D.J. et al., 2019]. Известно, что физиологические концентрации инсулина обеспечивают релаксацию сосудов, стимулируя выработку оксида азота (NO) через фосфатидил-3-киназный путь. Помимо важнейшей функции вазодилатации NO препятствует пролиферации гладких мышц и гипертрофии сосудистой стенки, обладает мощным антитромбогенным эффектом. Многочисленные исследования раскрывают патогенетическую связь между эндотелиальной дисфункцией и ингибированием эндотелиальной синтазы NO (eNOS), и как следствие недостаточным высвобождением NO, вызванным инсулинорезистентностью, ФНО- $\alpha$ , IL-6, лептином, СЖК и др. [Chen X. et al., 2019]. При патологической ИР и хронической ГИ у пациентов с МС формируется устойчивая вазоконстрикция, и, как следствие, артериальная гипертензия [Дедов И.И., 2019]. В литературе широко описаны инсулин-зависимые патогенетические векторы изменений, определяющие повышение АД при МС. При хронической ГИ уменьшается тормозящее влияние вентромедиальных ядер гипоталамуса на ствол, в частности, на сосудистый центр, результатом чего выступает гиперсимпатикотония; посредством фосфатидил-3-киназного пути активируется  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  транспорт в дистальных канальцах нефрона и ионы  $\text{Na}^+$  задерживаются в организме, вызывая гиперволемию; вовлечение MAP-киназного пути передачи инсулинового сигнала проявляется стимуляцией пролиферативной активности гладкомышечных элементов сосудистой стенки (ремоделирование и повышение сосудистого сопротивления); гиперинсулинемия стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему; возникающая блокада трансмембранных ионных потоков с повышением  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке и

уменьшением  $K^+$  приводит к гиперчувствительности сосудов к прессорным воздействиям [Фетисова И.Н. и соавт., 2017; Armaly Z., 2018].

Характерная для МС синдрома протромбогенная направленность гемостаза обусловлена схожими механизмами формирования. Инсулинорезистентность, путем ингибирования синтеза NO, повышает адгезию и агрегацию тромбоцитов как спонтанную, так и активированную. Доказана ассоциативная связь между висцеральным ожирением и повышенным количеством ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) [Фадеева Н. И. и соавт., 2017]. В тоже время экспрессия гена РАI-1 активируется избыточным содержанием инсулина, ЛПНП и ЛПОНП, глюкокортикоидами, липополисахаридом и др. При МС повышается активность фибриногена, нарушается структура и метаболизм мембраны тромбоцита, возникает дисфункция интратромбоцитарной передачи сигнала, способствующие тромбогенным изменениям [Luewan S. et al., 2018]. Склонность к тромбозам и повышенная РАI-1 активность играют роль в нарушении имплантации плодного яйца. Отмечена высокая частота клинической манифестации протромботического статуса во время беременности, причем не только в форме тромбозов, но и в качестве распространенных акушерских осложнений (бесплодие, ранние выкидыши, ЗРП, преэклампсия, ПОНРП и др.) [Фетисова И.Н. и соавт., 2017].

На сегодняшний день существует множество альтернативных критериальных схем диагностики МС, однако кажущееся разнообразие является вариантами комбинации единых параметров, среди которых ИР и ее клинические проявления (нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, СД 2 типа), висцеральное (абдоминальное) ожирение, АГ, атерогенная гиперхолестеринемия. В 1998г. рабочей группой ВОЗ предложено первое официальное определение МС и критерии диагностики, подчеркивающие роль инсулинорезистентности в качестве основного патогенетического фактора, в совокупность к которому требовалось 2 дополнительных критерия, включающих АГ, ожирение,  $\uparrow$ ТГ,  $\downarrow$ ЛПВП или микроальбуминурию [Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998]. Спустя год Европейской группой по изучению ИР (EGIR) к основному фактору помимо ИР была отнесена лабораторно установленная гиперинсулинемия. Предложенные в 2001г. критерии

NCEP-ATP III не требовали наличия одного ведущего фактора и базировались на совокупности 3 из 5 представленных факторов, подчеркивая равнозначную важность, патогенетическую взаимосвязь и эскалацию друг друга [National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2002]. Международная федерация диабета (IDF) в 2005г. выделила абдоминальное ожирение как ведущий фактор, представив разработанные значения окружности талии специфичные для стран или популяций, исключив при этом (условно, из практических соображений) инсулинорезистентность из критериев МС. Однако особый акцент получил тот факт, что измерение окружности талии является легкодоступным методом скрининга, и в тоже время имеет четкую прямую корреляционную зависимость с уровнем ИР [IDF, 2005].

По мере углубления знаний о МС критерии диагностики синдрома расширяются. К ним стали относить гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников, синдром апноэ во сне, гипертрофию левого желудочка, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, гиперсимпатикотонию, оксидативный стресс, провоспалительный и протромботический статус, гиперлептинемия, лептинорезистентность [Шепель Р.Н., Драпкина О.М., 2019]. В свете широчайшего круга клинических проявлений и маркеров МС согласительная группа IDF акцентировала внимание на важности поиска «платинового стандарта» диагностики данной патологии, к которому, по их мнению, могут относиться уровень инсулина (гиперинсулинемия), НОМА-IR, клэмп-тест, абдоминальное распределение жира, оценка эндотелиальной дисфункции, нарушения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, микроальбуминурия, уровни ФНО- $\alpha$  и IL-6 [IDF, 2005].

Важность знания о МС при исследовании осложнений гестационного процесса обусловлена клиническими наблюдениями, свидетельствующими о развитии самых тяжелых вариантов патологического течения беременности и послеродового периода у женщин с МС [Тарасова О.А. и соавт., 2019; Patti A.M. et al., 2018]. Многогранность и универсальность ряда патогенетических звеньев МС определяют его весомый вклад в развитие акушерской патологии: бесплодие, привычное невынашивание беременности, синдром задержки роста плода,

макросомия плода, преждевременные роды, преэклампсия, HELLP-синдром, гестационный сахарный диабет, протеинурия беременных и т.д. [Deng W. et al., 2019]. Так, при ожирении I степени осложненное течение гестации имеет место у 80% беременных, II степени – у 76%, III степени – в 100% наблюдений. Частота ПЭ при МС увеличивается в 10 раз [Бицадзе В.О. и соавт., 2019].

Обобщая представленные данные, следует отметить прослеживающуюся аналогию между жировой тканью и плацентой, которые в качестве гормон- и цитокинпродуцирующих органов запускают при определенных условиях цепь патологических процессов. При рассмотрении таких механизмов МС, как эндотелиальная дисфункция, провоспалительный статус, иммунное воспаление, протромботические и атерогенные изменения, антиангиогенное состояние, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция и дистресс эндоплазматического ретикулума, генетические полиморфизмы, обращает на себя внимание их схожесть с доказанными патогенетическими изменениями при ПЭ – это случайность или закономерность? До настоящего времени не известен механизм, специфичный для беременности, направляющий представленные патогенетические звенья на формирование гестационной гипертензии и полиорганной недостаточности.

#### **1.4. Прогностическая значимость предикторов преэклампсии**

На сегодняшний день в литературе представлено широкое разнообразие методов прогнозирования ПЭ, основанных на существующих этиопатогенетических теориях ее развития [Perales A. et al., 2017]. Большинство предлагаемых методик базируются на данных лабораторно-инструментального обследования, связанных с нарушенным формированием ФПК, однако их практическое применение отражает неудовлетворительную эффективность и запоздалую диагностику ПЭ [Холин А.М. и соавт., 2017; Zhang J. et al., 2019]. Важной особенностью доклинической стадии ПЭ является тот факт, что вне зависимости от сроков клинической реализации данного осложнения беременная зачастую не отмечает существенных

изменений своего самочувствия [Савельева Г.М. и соавт., 2018]. В связи с важностью выделения этапа предболезни, усилия исследователей должны быть направлены на выделение факторов риска, поиск новых информативных предикторов ПЭ с целью как можно более раннего формирования группы высокого риска, а также своевременной диагностики данной патологии.

В качестве наиболее простых и легко применяемых на всей популяции беременных предикторов ПЭ выступают клиничко-анамнестические данные женщины. В 2019 году Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) представил обновленное руководство по диагностике и лечению артериальной гипертензии во время беременности, в котором факторы риска развития ПЭ по своей прогностической значимости разделены на факторы высокого и умеренного риска развития указанной патологии. Гипертензивные расстройства во время предыдущей беременности, преэклампсия в семейном анамнезе, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром), СД 1 или 2 типа, хроническая гипертензия отнесены к факторам высокого риска развития ПЭ. Первая беременность, возраст 40 лет и старше, интервал между беременностями более 10 лет, ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при первом посещении, многоплодная беременность выделены как факторы умеренного риска. Наличие одного фактора риска из первой категории и/или двух факторов из второй является показанием к приему 75-150 мг аспирина ежедневно с 12 нед. гестации до рождения ребенка [NICE, 2019]. Однако эффективность представленного NICE скрининга низкая, частота выявляемости ранней ПЭ 39% при 90% специфичности [Rolnik D.L. et al., 2017]. Становится очевидным, что использование факторов риска с целью предикции ПЭ не удовлетворяет требованиям клинической практики и не охватывает весь спектр пациентов с последующей реализацией осложнения [Игнатко И.В. и соавт., 2017]. В настоящее время научный поиск направлен на выявление новых биохимических маркеров, патогенетически вовлеченных в развитие данной патологии. Внимание исследователей привлекало изучение следующих

показателей: PAPP-A, sFlt-1, PlGF, VEGF, MMP различных типов (2,7,9,11 и т.д.), плацентарный белок 13 (PP13), PAI-1, растворимый эндоглин, циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), различные генетические полиморфизмы, витамин D, предсердный натрийуретический пептид, ИР, инсулиноподобный фактор роста (ИФР), белок, связывающий ИФР, лептин, ФНО- $\alpha$ , ХГЧ,  $\alpha$ 1-микроглобулин, ингибин А, антифосфолипидные антитела, гаптоглобин, адипонектин, тромбоксан, микроальбуминурия, L-аргинин, гематокрит, общий белок, адренomedуллин, магний, гомоцистеин,  $\alpha$ -фетопротеин, мочевиная кислота, трансферрин, микротрансферинурия, антитромбин III, С-реактивный белок, нейрокинин В, нейропептид Y, эстриол, плацентарный лактоген, простациклин, циркулирующие клетки трофобласта, ферритин, релаксин, свободная ДНК и РНК плода, активация тромбоцитов, фибронектин (ФН) [Яковлева Н.Ю. с соавт., 2017; Захарова Л.И., Печуров Д.В., Порецкова Г.Ю., 2019; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2019; Laskowska M., 2017; Perales A. et al., 2017; Luewan S. et al., 2018]. Доказано, что любой предиктор ПЭ определяется в референсных значениях при физиологической беременности, т.е. до настоящего времени не найден ранний патогномоничный маркер ПЭ. Следовательно, это важный аргумент в пользу того, что ПЭ это болезнь дезадаптации, а не результат повреждения различного генеза.

Изолированное использование PAPP-A имеет диагностическую ценность всего лишь 10-30%. Так, низкие уровни PAPP-A (<10-го перцентиля) прогнозируют ПЭ с чувствительностью 26,1% и специфичностью 90,8%, однако с данным показателем имеют ассоциацию ЗРП, преждевременные роды. Дополнительный анализ пульсационного индекса маточных артерий (Ut-PI) повышает диагностическую ценность метода до 60-70% (специфичность 95%) [Inan C., 2018].

Мета-анализ, проведенный группой английских ученых, позволил оценить прогностическую точность изолированного применения PlGF с целью предикции ПЭ. Оценка различных порогов PlGF показала, что предиктивные значения были наиболее высокими для уровней PlGF между 80 и 120 пг/мл с чувствительностью 78% (95% ДИ, 67-86) и специфичностью 88% (95% ДИ, 75-95). Точность теста была выше при его выполнении после 14 недель гестации [Agrawal. S et al., 2019].

В аналогичном исследовании, проведенном в Нидерландах, чувствительность маркера оказалась равна 32% [Chau K., Hennessy A., Makris A., 2017].

Повышение концентрации циркулирующего в крови sFlt-1 регистрируется за 4-5 недель до дебюта клинической реализации ПЭ, что позволяет использовать его в клинической практике с целью диагностики. Однако при изолированном его применении чувствительность теста составляет 20-30% при частоте ложноположительных результатов 5% [Chau K., Hennessy A., Makris A., 2017].

Наряду с sFlt-1, общеизвестным антиангиогенным фактором является растворимый эндоглин (sEng), имеющий схожий механизм действия. Чувствительность представленного маркера с целью прогнозирования ранней ПЭ равна 32% при 10% ложноположительных результатов [Rana S. et al., 2019]. При использовании показателя для предикции ранней и поздней ПЭ чувствительность теста 18% (специфичность 95%) [Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2017].

PP-13 – пептид, широко синтезируемый плацентой, который участвует в процессах инвазии цитотрофобласта, усиливает ремоделирование спиральных артерий, создает особую зону взаимодействия с клетками иммунной системы матери. Снижение уровня данного показателя в I триместре беременности используется в качестве предиктора ПЭ, чувствительность метода 80% (95% ДИ, 44-98) при 10% ложноположительных результатов [Asiltas B. et al., 2018]. Однако данный метод прогнозирования ПЭ не нашел широкого применения.

В настоящее время активному изучению подвержены отдельные типы матриксных металлопротеиназ. О. Erez с соавт. (2017) при изучении широкого спектра ММП в качестве маркеров ПЭ доказал, что при сроке гестации 8-16 недель наилучшую прогностическую значимость имела ММП-7 (чувствительность 69% при частоте ложноположительных результатов 20%); в сроке 16-22 недели гестации ММП-7 является лучшим предиктором позднего наступления ПЭ (чувствительность 70% при специфичности 80%). Изолированное определение ММП-2 в моче беременных с целью прогнозирования ПЭ имеет чувствительность 100% и 87,5%, специфичность 62,5% и 74,1% при обследовании женщин в 12 нед. и 16 нед. гестации соответственно [Martinez-Fierro M.L. et al.,

2017]. Оценка сывороточного уровня ММП-9 в качестве раннего маркера ПЭ имеет чувствительность 65,4% и специфичность 60,4% [Sharma K. et al., 2017].

Помимо лабораторных показателей, с целью предикции ПЭ, нашли применение данные инструментальных обследований, в особенности среднее артериальное давление (САД), пульсационный индекс и индекс резистентности маточных артерий [Савельева Г.М и соавт., 2013].

Допплерометрические показатели маточных сосудов позволяют косвенно судить об адекватности процесса ремоделирования и релаксации спиральных артерий. М. Vorati и соавт. (2014) предложили использовать значение Ut-PI >1,45 как предикторное в развитии ПЭ. Чувствительность метода 79% (95% ДИ, 43-82), специфичность 92,5% (95% ДИ, 70-96). А.М. Холин с соавт. (2015) при изучении прогностических моделей ПЭ отметили, что метод с определением Ut-PI при 90% чувствительности имеет специфичность 33%.

Систематический обзор, включающий 34 исследования (60 тыс. пациенток), показал, что уровень САД 85 мм рт.ст., применяемый в качестве предикторного критерия ПЭ, характеризуется 52% чувствительностью (95% ДИ, 28-75) и 84% специфичностью (95% ДИ, 75-94). Использование порогового значения 90 мм рт.ст. повышает эффективность метода – чувствительность 62% (95% ДИ, 35- 89), специфичность 82% (95% ДИ, 72-92) [Рокотьянская Е.А., 2019].

Несмотря на представленное в литературе многообразие предикторов ПЭ, отражающих различные звенья патогенеза, все исследователи сходятся в едином мнении о необходимости применения комбинированных методик и алгоритмов, включающих анамнестические данные, биохимические и инструментальные данные, с целью повышения информативности и эффективности предикции ПЭ, которые бы соответствовали неудовлетворенным в настоящее время требованиям клинической практики. Поэтому научные изыскания последних лет нацелены на поиск предикторных индексов (ПИ) и многомерных моделей прогнозирования ПЭ.

К наиболее распространенным ПИ относится соотношение sFlt-1/PlGF. Этот коэффициент имеет чувствительность 80% (95% ДИ, 68-88) и специфичность 92% (95% ДИ, 87-96) [Agrawal S. et al., 2018]. Результатом многоцентрового

проспективного исследования, проведенного Н. Zeisler и соавт. (2016) на когорте из 500 женщин с одноплодной беременностью, стало обнаружение порогового прогностического значения соотношения sFlt-1/PlGF равного 38. Так значение данного показателя  $\leq 38$  свидетельствует о 99,3% вероятности отсутствия развития ПЭ в течение 1 недели (чувствительность 80,0%, специфичность 78,3%). При значениях  $>38$  существует вероятность дебюта ПЭ в течение 4 недель (чувствительность 66,2%, специфичность 83,1%). Высокое отрицательное прогностическое значение позволят считать данный метод в большей степени тестом «исключения» ПЭ [McCarthy F.P. et al., 2019]. Испанские ученые провели определение отношения sFlt-1/PlGF в 20, 24 и 28 недель у беременных высокой группы риска по ПЭ, доказав низкую прогностическую значимость метода для ранней предикции поздней ПЭ. Соответственно каждому гестационному сроку получены средние значения показателя: 14,5, 18,4 и 51,9 - для женщин с ранней ПЭ; 6,7, 4,7 и 6,0 - для женщин с поздней ПЭ [Perales A. et al., 2017]. Однако отрицательной стороной метода выступает значительный разброс показателей на разных сроках беременности и низкая чувствительность индекса для поздней ПЭ.

Группой турецких ученых предложен ПИ, представляющий соотношение прокинетицина-1 (PROK-1)/ PAPP-A. PROK-1 – белок семейства факторов роста, вырабатываемый в клетках эндокринных желез, в том числе и плацентой. Применение данного ПИ в I триместре беременности прогнозирует развитие ПЭ с чувствительностью 92% и специфичностью 81% [Inan S., 2018]. Однако пока отсутствуют данные о широком эффективном применении индекса в практике.

Feng H. и соавт. (2017) доказали возможность использования во II триместре предикторного индекса ММП-2/ММП-9 в качестве раннего маркера ПЭ, отметив при этом отсутствие прогностической значимости исследуемых показателей по отдельности. Чувствительность метода составила 74,8% (95% ДИ, 66,8-81,8), специфичность - 74,7% (95% ДИ: 67,1–81,3%).

Крупномасштабное исследование, посвященное построению модели риска ПЭ, было проведено в Великобритании Фондом медицины плода (The Fetal Medicine Foundation) [Pedroso M.A. et al., 2018]. В исследовании оценена

эффективность различных комбинаций маркеров для прогноза ранней ПЭ (данные анамнеза женщины, уровень САД, Ut-PI, PlGF и PAPP-A в сыворотке крови) в сроке гестации 11-13 нед. Модель, включающая только данные анамнеза, имела чувствительность 53% при специфичности 90%. При включении в модель дополнительных параметров чувствительность изменялась следующим образом (специфичность 90%): данные анамнеза + Ut-PI и САД – 94%; данные анамнеза + PAPP-A и PlGF – 75%, данные анамнеза + Ut-PI, САД, PAPP-A и PlGF – 100%. В работе также отмечено отсутствие повышения эффективности моделей при включении в них PAPP-A. В многоцентровом исследовании SPREE проведенном Национальной службой здравоохранения Великобритании оценена эффективность аналогичной скрининговой модели. Чувствительность теста для прогнозирования поздней ПЭ равна 42,5%, в отношении ранней ПЭ данный показатель составил 82,4% [Tan M.Y. et al., 2018].

Группой китайских ученых представлена комбинированная прогностическая модель, оценивающая факторы риска ПЭ (паритет, этническая принадлежность, ИМТ, ПЭ и артериальная гипертензия в анамнезе), а также среднее артериальное давление, уровень PAPP-A и PlGF в сыворотке крови. Обследование 3270 китайнок показало, что при 90% специфичности частота выявления ранней и поздней ПЭ составила 87,5% и 48,6% соответственно, что отражает эффективность представленной модели для прогнозирования ранней ПЭ [Zhang J. et al., 2019].

Asiltas В. и соавт. (2018) разработали прогностическую модель, оценивающую сывороточные уровни PAPP-A, PP-13,  $\beta$  ХГЧ и малоновый диальдегид (маркер окислительного стресса). Чувствительность метода 97% (95% ДИ, 86-100), специфичность 75% (95% ДИ, 66-82).

Исследование, проведенное Akolekar R. и соавт. (2013), продемонстрировало прогностическую ценность модели, оценивающей Ut-PI, САД, PlGF, sEng, P-selectin, PP-13, активин-А, ингибин-А, пентраксин-3. Чувствительность данной модели в отношении раннего начала ПЭ составила 91% (10% ложноположительных результатов). Несмотря на высокую прогностическую значимость метода, большинство даже крупных перинатальных центров не

оснащены данными лабораторными тестами для массового скрининга беременных женщин. Данная модель в силу большого количества редких для клинической практики показателей сложна в практической реализации.

Систематический обзор, посвященный ранним предикторам ПЭ, показал низкую объединенную чувствительность включенных в модель ADAM-12 (дизинтегрин и металлопротеиназа), PlGF, PAPP-A, PP-13, ингибина-A. Чувствительность представленного метода составила 40% (95% ДИ, 39-41) при 10% ложноположительных результатов [Wu P. et al., 2015].

Представленные и прочие существующие маркеры ПЭ, основанные на клиничко-анамнестических, доплерометрических и биохимических параметрах, имеют чувствительность 25-85% и специфичность 30-95%, причем опыт их применения на российской популяции продемонстрировал более низкую чувствительность по сравнению с полученными данными в оригинальных исследованиях, проводимых на англосаксонской популяции [Холин А.М. и соавт., 2017]. Столь значительная вариабельность результатов и противоречивость существующих данных обосновывают дальнейший поиск маркеров ПЭ с максимальными чувствительностью и специфичностью [Ходжаева З.С., 2019]. Повышение информативности новых предикторов может быть связано с их патогенетической обусловленностью.

Таким образом, существующее крайнее разнообразие взглядов на проблему ПЭ во всех ее аспектах (этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение) отражает сохраняющуюся неполную изученность и отсутствие ясного понимания механизмов формирования данного осложнения беременности. Общепринятая плацентарная теория, основанная на патологическом процессе инвазии трофобласта, не имеет уникальной специфичности для ПЭ. Зачастую представленные механизмы нарушенной плацентации имеют более выраженное морфологическое отражение и большую встречаемость при первичной ПН, раннем фенотипе ЗРП, ранних преждевременных родах, поздних самопроизвольных выкидышах, ПОНРП, в то время как при ПЭ часто выявляются случаи абсолютно нормального развития плаценты. Выделяемые изолированные

направления патогенетических изменений (нарушение инвазии, оксидативный стресс, антиангиогенное состояние, провоспалительный статус, иммунологическая нетолерантность матери, генетическая предрасположенность, эндотелиальная дисфункция) отражают второстепенные или поздние звенья патогенеза, которые до настоящего времени не интегрированы в единый, универсальный, всеобъемлющий и непротиворечивый механизм формирования ПЭ. Описанные изменения широко распространены при различной акушерской патологии и не являются патогномоничными для ПЭ. В результате возникает закономерный вопрос о факторе, определяющем вектор клинической реализации представленных механизмов. Что определяет развитие ПЭ у одной женщины, ПН, ЗРП или ПОНРП у другой при формировании схожих изменений гомеостаза? В дополнение, можно с уверенностью предположить, что выделение специфичного предиктора ПЭ невозможно, так как изменение функционального состояния эндотелия, умеренное провоспалительное состояние и оксидативный стресс, гиперкоагуляционный статус имеют место и при физиологической беременности в качестве регуляторно-защитных механизмов, однако при наличии предрасполагающих факторов адаптивная направленность представленных изменений приобретает патологический характер с последующей реализацией в большие акушерские синдромы. Отсутствие патогномоничного предиктора ПЭ объясняет столь низкие прогностические возможности предлагаемых тестов, а существующие методы в большей степени ориентированы на выявление ранней ПЭ и имеют низкую информативность в отношении поздней формы и оценки степени тяжести формирующейся патологии.

Важно подчеркнуть, что прослеживаемая клиничко-патогенетическая схожесть ПЭ и МС направляет фокус внимания на выявление общих механизмов развития, более активное изучение роли патологической инсулинорезистентности, имеющей ключевое значение при МС, возможно, и в патогенезе ПЭ. Новый взгляд и переосмысление данного осложнения беременности с позиции закономерностей развития МС позволит разрешить существующие разногласия и противоречия и приблизит разгадку тайн ПЭ.

## 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Организация исследования

Исследование проводилось в период с 2017 по 2021 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Ю.В. Тезиков), включающих амбулаторный уровень - ГБУЗ СО «СГП №1» (главный врач – В.Д. Милованов), ГБУЗ СО «СГП №13» (главный врач – А.А. Кравец), ГБУЗ СО «СГП №15» (главный врач – А.В. Дзюбайло); стационарный уровень - ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (главный врач – С.Ю. Пушкин), ГБУЗ СО «СГКБ №2 им. Н.А. Семашко» (главный врач – Я.З. Резников).

В диссертационном исследовании приняли участие 292 беременные женщины, которые на **первом этапе** были распределены на 3-и группы. 1 группу составили 180 беременных высокого риска развития преэклампсии, во 2 группу были включены 82 беременные женщины с клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома, 3 клиническая группа (контроля) была сформирована для получения референсных значений и включила в себя 30 практически здоровых беременных с физиологическим течением гестации.

На амбулаторном уровне при постановке женщины на учет по беременности проводился активный сбор анамнеза для определения критериев включения и исключения и отнесения беременной в ту или иную группу исследования. 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 (дислипидемии, гиперурикемии, нарушения толерантности к глюкозе).

Для отбора во 2 группу женщин с МС нами использовались критерии МС, представленные согласительной группой Международной Федерации Диабета (IDF) [IDF, 2005]. 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 в плазме 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 ЛПВП в сыворотке крови  $<1,29$  ммоль/л, АД  $\geq 130/\geq 85$  мм рт.ст. Общим критерием включения для отбора в 1 и 2 группы явился отказ от медикаментозной профилактики ПЭ.

Критерии исключения из исследования для всех групп: нарушение углеводного обмена до беременности, ГСД; тяжелая экстрагенитальная патология (кроме МС во 2 группе); синдром поликистозных яичников; аномалии половых органов; врожденная патология плода; беременность после ВРТ.

Для объективной оценки критериев включения и исключения групп сравнения учитывались догестационные значения окружности талии, длины и массы тела, уровня глюкозы и липидов крови, уровня АД, чем обеспечивалась достоверность критериев МС. С данной целью проводилась выкопировка данных из «Медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» форма N 025/у.

Для сбора первичных данных в ходе проспективного лонгитюдного обследования беременных групп сравнения нами была разработана «Индивидуальная регистрационная карта случая». Получаемая информация вносилась в единую базу данных ПК Huawei в среде Windows 10.

Всеми участницами исследования было заполнено информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов в научной литературе. Беременные женщины с прервавшейся беременностью в сроке до 22 недель гестации в исследовании не рассматривались.

Всем исследуемым проводилась комплексная динамическая оценка согласно Приказу МЗ РФ от 01 ноября 2012 г. № 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология

(за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»»». В гестационные сроки 11-14 нед., 18-21 нед., 30-34 нед., определяемые по дате последней менструации и результатам УЗИ, беременные проходили лабораторно-инструментальное обследование, а результаты фиксировались в «Индивидуальной регистрационной карте случая». Пациенток с верифицированным диагнозом ПЭ обследовали дополнительно в момент клинической реализации данного осложнения.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Дизайн исследования.**

В соответствии с поставленными задачами нами проведена лабораторная оценка следующих параметров: метаболические показатели (глюкоза в плазме венозной крови, расчет индекса ИР (НОМА-IR), уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови с расчетом коэффициента атерогенности (КА) и отношения ТГ/ЛПВП, мочевиная кислота); показатели, характеризующие эндотелиально-гемостазиологические изменения (метаболиты оксида азота (II), количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита, фракция незрелых тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с коллагеном, фибронектин, циркулирующие эндотелиальные клетки,); гормоны (в крови - инсулин, лептин, плацентарный лактоген, кортизол; в моче – норадреналин); маркеры провоспалительного состояния (количество лейкоцитов, нейтрофилов, индекс активации лейкоцитов (ИАЛ), фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок); маркеры плацентарного ангиогенеза (фактор роста плаценты) и децидуализации стромальных клеток (плацентарный альфа-1-микроглобулин (ПАМГ-1)). Также изучены дополнительные клинические признаки: суточный профиль АД, эпизоды сонного апноэ, субъективная оценка характеристик сна, характер накопления и распределения жировой ткани (толщина подкожного жира (тПКЖ), толщина преперитонеального жира (тППЖ), расчетом индекса жира брюшной стенки (ИЖБС)), особенности которых описаны при МС вне беременности.

Диагностика хронической плацентарной недостаточности проводилась с использованием критериев клинической классификации А.Н. Стрижакова, И.С. Липатова, Ю.В. Тезикова (2012), включающей балльную оценку следующих параметров: несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода, показатель по диагностической шкале ПН, степень нарушения кровотоков в маточных и пуповинных сосудах, интегральный показатель состояния плода (ИПСП), реакция состояния сердечно-сосудистой системы плода (РСССП). Исследование ультразвуковых и лабораторных критериев маркеров состояния ФПК проводилось в сроки гестации 18-21 нед., 30-34 нед. Ретроспективное подтверждение ПН проводили путем гистологического исследования последов по критериям А.П. Милованова (2009).

Диагноз преэклампсии и степень тяжести данного осложнения беременности верифицировались согласно клинико-лабораторным критериям, разработанным экспертами ВОЗ и утвержденным в качестве критериев диагностики Министерством здравоохранения Российской Федерации в Клинических рекомендациях (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 16.05.2016 г.

На **втором этапе** исследования проведено ретроспективное разделение групп в зависимости от реализации ПЭ. I группу (основную) составили 89 беременных женщин группы высокого риска по ПЭ с реализовавшейся ПЭ; II группу (сравнения) - 50 беременных женщин с МС и реализовавшейся ПЭ; III группу (сравнения) - 32 беременные женщины с МС без реализации ПЭ; IV группу (контроля) - 30 практически здоровых беременных женщин с физиологическим течением гестации. Данный подход в разделении групп обеспечил возможность проведения клинико-лабораторного анализа течения гестации у беременных с ПЭ и МС как при изолированном течении данных патологий, так и при сочетанном их развитии. Выявленные особенности клинических и лабораторных параметров у женщин групп сравнения позволили выделить общие механизмы развития ПЭ и МС; выявить клинико-патогенетические особенности ПЭ различных сроков манифестации; разработать метод этапного прогнозирования ПЭ для повышения точности и стандартизации определения риска реализации ПЭ; предложить обоснованные дополнительные критерии ранней диагностики ПЭ тяжелой степени тяжести; разработать новую научную концепцию формирования ПЭ.

## **2.2. Медико-социальная характеристика обследованных женщин**

Данный раздел работы отражает наиболее важные особенности анамнеза и медико-социального портрета беременных групп сравнения. Согласно используемым в данной работе факторам высокого риска ПЭ количественный состав женщин I группы распределился следующим образом: с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом – 40,0% (72/180) беременных, с отягощенным ПЭ семейным

анамнезом – 39,4% (71/180), первобеременные позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) – 20,6% (37/180). Среди женщин данной группы значение возраста находилось в пределах от 18 до 44 лет, средний показатель составил  $32,4 \pm 4,6$  лет. Во 2 группе средний возраст –  $30,5 \pm 4,1$  лет, для контрольной группы данный показатель был равен  $28,1 \pm 3,7$  лет. Проведенный анализ не показал статистически значимых отличий между исследуемыми группами по возрастному критерию ( $p > 0,05$ ).

Также нами были изучены такие медико-социальные характеристики, как паритет, профессиональная принадлежность, семейное положение беременных, участвующих в исследовании, которые нашли отражение в таблице 1.

**Таблица 1 - Распределение беременных групп сравнения по паритету, профессиональной принадлежности и семейному положению (% (абс. ч.))**

Медико-социальная характеристика	Группы сравнения			$\chi^2$	p
	1 группа n=180	2 группа n=82	3 группа (контроль), n=30		
<b>Паритет</b>					
Первородящие	41,7 (75)	43,9 (36)	46,7 (14)	0,32	0,85
Повторнородящие	58,3 (105)	56,1 (46)	53,3 (16)	0,32	0,85
<b>Профессиональная принадлежность</b>					
<b>Работающие</b>	<b>72,7 (131)</b>	<b>68,3 (56)</b>	<b>73,3 (22)</b>	<b>0,61</b>	<b>0,74</b>
Интеллектуальный труд	50,0 (90)	47,6 (39)	56,6 (17)	0,72	0,69
Физический труд	8,3 (15)	7,3 (6)	6,7 (2)	0,15	0,93
Смешанные формы труда	14,4 (26)	13,4 (11)	10,0 (3)	0,47	0,80
<b>Неработающие</b>	<b>27,3 (49)</b>	<b>31,7 (26)</b>	<b>26,7 (8)</b>	<b>0,61</b>	<b>0,74</b>
Учащиеся	8,3 (15)	6,1 (5)	6,7 (2)	0,44	0,80
Домохозяйки	19,0 (34)	25,6 (21)	20,0 (6)	1,55	0,46
<b>Семейное положение</b>					
Брак зарегистрирован	65,6 (118)	62,2 (51)	70,0 (21)	0,63	0,72
Брак не зарегистрирован	25,5 (46)	28,0 (23)	23,3 (7)	0,30	0,86
Одинокие	8,9 (16)	9,8 (8)	6,7 (2)	0,25	0,88

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p < 0,05$ ).

Выявленное значительное преимущество повторнородящих 58,3% (105/180) над первородящими 41,7% (75/180) среди беременных высокого риска по ПЭ можно объяснить особенностью критериев включения в данную группу – беременные с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом.

Анализ трудовой деятельности женщин до беременности выявил, что в 1 группе профессиональную деятельность вели 72,7% (131/180) респондентов, во 2 -

68,3% (56/82). Наибольшее количество женщин имели профессию, связанную с интеллектуальным трудом 50,0% (90/180) и 47,6% (39/82), 8,3% (15/180) и 7,3% (6/82) - с физическим трудом, 14,4% (26/180) и 13,4% (11/82) – со смешанной формой труда в 1 и 2 группах соответственно. Среди неработающих выявлено 8,3% (15/180) и 6,1% (5/82) учащихся, домохозяйками являлись 19,0% (34/180) и 25,6% (21/82) женщин соответственно для 1 и 2 групп сравнения.

В зарегистрированном браке состояли 65,6% (118/180) женщин в 1 группе и 62,2% (51/82) женщин с МС. В данных группах соответственно брак не был зарегистрирован у 25,5% (46/180) и 28,0% (23/82) обследованных, одинокими являлись 8,9% (16/180) и 9,8% (8/82) женщин. Статистически значимых различий данных по паритету, профессиональной принадлежности, семейному положению женщин 1 и 2 групп по сравнению с контролем не выявлено ( $p>0,05$ ).

Исследуемые группы не имели статистически значимых различий по наличию вредных привычек. Табакокурение (до 5 сигарет в сутки) встречалось в 12,8% (23/180) среди женщин высокого риска по ПЭ и в 14,6% (12/82) во 2 группе, в группе контроля курящие отсутствовали ( $\chi^2=0,17$ ,  $p=0,68$ ). Женщин, употребляющих алкогольные напитки, не было выявлено ни в одной из групп.

Данные акушерского анамнеза, представленные в таблице 2, показывают, что у 49,4% (89/180) и 59,8% (49/82) беременных 1 и 2 групп соответственно имело место осложненное течение предыдущих беременностей ( $\chi^2=2,01$ ,  $p=0,16$ ). У женщин контрольной группы акушерский анамнез отягощен не был.

**Таблица 2 – Частота осложнений в предшествующих беременностях у женщин групп сравнения (% (абс.ч.))**

Параметры акушерского анамнеза	Группы сравнения			
	1 группа, n=180	2 группа, n=82	$\chi^2$	p
Самопроизвольные аборты	17,8 (32)	23,2 (19)	0,73	0,39
Неразвивающаяся беременность	5,6 (10)	6,1 (5)	0,01	0,91
Медицинские аборты	13,3 (24)	13,4 (11)	0,03	0,86
Мертворождение	0,6 (1)	1,2 (1)	0,04	0,85
Преждевременные роды	6,7 (12)	9,8 (8)	0,39	0,53
Эктопическая беременность	5,6 (10)	6,1 (5)	0,01	0,91
<b>Всего</b>	<b>49,4 (89)</b>	<b>59,8 (49)</b>	2,01	0,16

Примечание. Расчет статистической значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p<0,05$ ).

Проведенный анализ менструальной функции не выявил статистически значимой разницы между группами. Нами оценивались средний возраст менархе и регулярность менструального цикла. Среди обследованных беременных 1 и 2 групп исследования соответственно наступление менархе приходилось на возраст  $12,7 \pm 0,7$  лет и  $13,1 \pm 0,9$  лет ( $p=0,75$ ), регулярный менструальный цикл присутствовал у 78,3% (141/180) и 72,0% (59/82) женщин ( $\chi^2=0,94$ ,  $p=0,33$ ), нормопонирующий ритм имел место в 81,1% (146/180) и 78,0% (64/82) наблюдений ( $\chi^2=0,16$ ,  $p=0,68$ ).

Данные анамнеза позволили установить, что наиболее часто встречающимися гинекологическими заболеваниями были: воспалительные заболевания органов малого таза (вульвовагинит, хронический эндометрит) – 23,3% (42/180) и 28,0% (23/82) –  $\chi^2=0,44$ ,  $p=0,51$ , патология шейки матки – 12,2% (22/180) и 13,4% (11/82) –  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,94$ , бесплодие первичное и вторичное – 8,3% (15/180) и 14,6% (12/82) –  $\chi^2=1,79$ ,  $p=0,18$  - для 1 и 2 групп сравнения соответственно. Количество гинекологических заболеваний на 1 женщину составило 0,48 и 0,61 для 1 и 2 групп соответственно.

Анализируя соматическую патологию беременных сравниваемых групп, необходимо отметить, что в исследование включались женщины без тяжелых экстрагенитальных заболеваний (легкая степень тяжести, контролируемое течение заболевания, пребывание в стадии ремиссии). Частота соматических заболеваний у беременных групп сравнения отражена в таблице 3.

В 1 и 2 группах сравнения в структуре экстрагенитальной патологии ведущее место заняли заболевания сердечно-сосудистой системы: эссенциальная гипертензия – 1,1% (2/180) и 4,8% (4/82) соответственно ( $\chi^2=2,09$ ,  $p=0,14$ ), ВСД по гипертоническому типу – 11,7% (21/180) и 13,4% (11/82) ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,84$ ), ВСД по смешанному типу 14,4% (26/180) и 14,7% (12/82) ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,88$ ), варикозная болезнь вен нижних конечностей 22,1% (40/180) и 25,6% (21/82) ( $\chi^2=0,20$ ,  $p=0,66$ ). Заболевания органов дыхания были выявлены у 17,2% (31/180) и 17,1% (14/82) женщин ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,88$ ), патология мочевыделительной системы у 23,3% (42/180) и 28,1% (23/82) –  $\chi^2=0,44$ ,  $p=0,51$ , заболевания желудочно-кишечного тракта у 12,8% (23/180) и 13,4% (11/82) –  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,95$ , железодефицитная анемия легкой степени у 13,3% (24/180) и 15,9% (13/82) женщин ( $\chi^2=0,12$ ,  $p=0,72$ ) соответственно 1 и 2 группам.

**Таблица 3 – Частота соматической патологии у беременных групп сравнения (% (абс.ч.))**

Экстрагенитальная патология	Группы сравнения			
	1 группа, n=180	2 группа n=82	$\chi^2$	p
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы:</b>	<b>49,4 (89)</b>	<b>58,5 (48)</b>	1,52	0,22
- эссенциальная гипертензия	1,1 (2)	4,8 (4)	2,09	0,14
- нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу	11,7 (21)	13,4 (11)	0,04	0,84
- нейроциркуляторная дистония по смешанному типу	14,4 (26)	14,7 (12)	0,02	0,88
- варикозная болезнь вен нижних конечностей	22,2 (40)	25,6 (21)	0,20	0,66
<b>Заболевания органов дыхания:</b>	<b>17,2 (31)</b>	<b>17,1 (14)</b>	0,02	0,88
- хронический бронхит	7,8 (14)	7,3 (6)	0,01	0,90
- хронический тонзиллит	9,4 (17)	9,8 (8)	0,02	0,88
<b>Заболевания органов мочевыделительной системы:</b>	<b>23,3 (42)</b>	<b>28,1 (23)</b>	0,44	0,51
- хронический пиелонефрит	13,3 (24)	15,9 (13)	0,12	0,72
- мочекаменная болезнь	3,3 (6)	4,9 (4)	0,07	0,80
- цистит	6,7 (12)	7,3 (6)	0,01	0,94
<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта:</b>	<b>12,8 (23)</b>	<b>13,4 (11)</b>	0,01	0,95
- хронический гастрит, гастродуоденит	10,0 (18)	9,7 (8)	0,03	0,87
- хронический холецистит	2,8 (5)	3,7 (3)	<0,001	0,99
<b>Железодефицитная анемия легкой степени тяжести</b>	<b>13,3 (24)</b>	<b>15,9 (13)</b>	0,12	0,72
<b>Ожирение:</b>	<b>0 (0)</b>	<b>100 (82)</b>	<b>257,37</b>	<b>&lt;0,001</b>
- I степени	0 (0)	59,8 (49)	<b>128,40</b>	<b>&lt;0,001</b>
- II степени	0 (0)	30,4 (25)	<b>57,19</b>	<b>&lt;0,001</b>
- III степени	0 (0)	9,8 (8)	<b>14,97</b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. Расчет статистической значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p < 0,05$ ).

Выявленная у отдельных женщин догестационная артериальная гипертензия проявлялась периодическим повышением АД не выше 140 и 90 мм рт.ст. и не требовала медикаментозной коррекции. В группе контроля выявлены единичные случаи экстрагенитальной патологии: варикозная болезнь вен нижних конечностей диагностирована у 1 (3,3%) пациентки, хронический тонзиллит,

компенсированная форма - у 1 (3,3%) пациентки, хронический гастрит - у 2 (6,7%) женщин. Согласно критериям включения, ожирение присутствовало только у женщин 2-ой группы с МС, причем I степени у 59,8% женщин, II степени – у 30,4% и III степени – 9,8%. По другой соматической патологии статистически значимых различий между 1-ой и 2-ой группами выявлено не было ( $p>0,05$ ).

### **2.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования беременных групп сравнения**

При проведении комплексной клинико-лабораторной оценки состояния беременных групп сравнения нами применены общеклинические, лабораторные (иммуноферментный, иммунофлюоресцентный, колориметрический, проточной цитометрии, определение индексов), инструментальные (УЗИ, УЗДГ, ЦДК), морфологические методы исследования.

Большинство лабораторных параметров были исследованы при помощи анализаторов Architect c4000 и Architect i1000 SR («Abbotte», США). Для выявления особенностей *метаболических изменений*, играющих важное значение в патогенезе как ПЭ, так и МС, в крови определялись: уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак после предварительного голодания не менее 8, но не более 14 часов, отражающий состояние углеводного обмена (гексокиназный метод, реагент ЗАО «Вектор-Бест» (Россия)); для оценки атерогенной направленности изменений липидного профиля – уровень общего холестерина, ТГ, ЛПВП (колориметрический метод, реагент ЗАО «Вектор-Бест» (Россия)), коэффициент атерогенности ( $КА=(ОХ-ЛПВП)/ ЛПВП$ ), а также отношение ТГ/ЛПВП; концентрацию мочевой кислоты – важного естественного антиоксиданта, приобретающего прооксидантную активность при патологическом нарастании, вызывая активацию тромбоцитов, повреждение эндотелия (уриказный метод, реагенты «Ольвекс Диагностикум» (Россия)).

*Состояние эндотелиально-гемостазиологического звена* гомеостаза оценивалось определением в крови уровня метаболитов оксида азота (II) - NO

(суммарный уровень нитрит-аниона ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрат-аниона ( $\text{NO}_3^-$ ), характеризующие уровень NO – плейотропного биологического медиатора и важнейшего вазодилататора в организме, маркеры эндотелиальной дисфункции) колориметрическим методом с использованием набора реагентов Total NO /Nitrite/Nitrate «R&D Systems» (Канада). Количество и фракция незрелых тромбоцитов, средний объем тромбоцита, количество лейкоцитов и нейтрофилов определялись на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 «Sysmex Corporation» (Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном, как показатель функциональной активности данных клеток, определялся на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 ООО НПФ «Биола» (Россия) с применением реактива ООО «Технология-Стандарт» (Россия). В качестве непосредственного маркера дисфункции и повреждения эндотелия определялось количество ЦЭК в крови беременных методом J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева (2001). Суть метода заключается в визуальной оценке ЦЭК путем фазово-контрастной микроскопии, полученных изоляцией из цельной крови десквамированных эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов аденозиндифосфатом. Определение количества выделенных эндотелиоцитов производилось с помощью камеры Горяева с перерасчетом показателя на 100 мкл крови. Препараты исследовали с использованием бинокулярного микроскопа Leica DM1000 (Германия). Важным показателем, отражающим формирование дисфункции эндотелия и развитие дисбаланса гемостаза с доминированием прокоагуляционного звена, является белок межклеточного матрикса - фибронектин. Оценка уровня ФН в плазме крови осуществлялось методом твердофазного ИФА с применением набора реагентов ЗАО «НВО-Иммунотех».

Среди *гормональных показателей* особое внимание уделялось уровню инсулина. Инсулин – один из важнейших гормонов-регуляторов, участвующий во всех метаболических процессах, снижение чувствительности организма к которому приводит к развитию патологических ИР и ГИ, запускающих патогенетические механизмы МС, дисметаболического варианта АГ. [Stewart D.J. et al., 2019].

Концентрация инсулина в сыворотке крови определялась методом твердофазного ИФА, набор реагентов Инсулин-ИФА-БЕСТ ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Лептин – гормон, синтезируемый в жировой ткани, плаценте, молочных железах, мышцах, желудке, влияет на энергетический баланс организма, развитие ИР, активность симпатической нервной системы, функциональное состояние эмбрио(фето)плацентарного комплекса. В диагностике применялся набор реагентов для количественного определения лептина методом ИФА фирмы «DVC» (Канада).

Плацентарный лактоген (ПЛ, соматомаммотропин) - важнейший контринсулярный гормон беременности, синтезируемый только плацентой, прямо отражающий состояния плацентарного комплекса, регулирующий энергетический обмен между матерью и плодом путем формирования физиологической ИР. При детекции ПЛ применяли реагенты ПЛ-ИФА ООО «ХЕМА» (Россия).

Определение уровня кортизола – одного из главных адаптивных гормонов, проводилось с использованием реагентов Кортизол-ИФА-БЕСТ ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Увеличение кортизола служит компенсаторно-приспособительной реакцией при беременности, направленной на поддержание нормального энергообеспечения плода, а ее нарушение ведет к развитию акушерских осложнений.

С целью оценки степени активации симпато-адреналовой системы у беременных групп сравнения нами исследован уровень норадреналина (НА) в суточной моче методом ИФА («IBL-International GmbH» (Германия)).

*Индекс активации лейкоцитов* (показатель, отражающий функциональную активность лейкоцитов и состояние реактивности иммунной системы беременной женщины) определялся согласно запатентованному «Способу определения функциональной активности лейкоцитов при беременности» [Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., 1998]. Методика основана на определении спонтанного фагоцитоза лейкоцитами нитросинего тетразолия (НСТс) и индуцированного после инкубации в среде 199 при 37°C в течение 30 мин. (НСТи). С помощью полученных значений рассчитывался индекс активации лейкоцитов:  $ИАЛ = (НСТи - НСТс) / НСТс \times 100\%$ . Нулевые и отрицательные значения показателя соответствуют нормальной функциональной активности лейкоцитов,

сбалансированному состоянию иммунной системы беременной и, как следствие, благоприятному гестационному и перинатальному исходу течения беременности. Положительные значения индекса активации интерпретируются как повышенная функциональная активность лейкоцитов, активированное состояние иммунитета, что проявляется неблагоприятным гестационным и перинатальным исходом.

*Фактор некроза опухоли альфа* (ФНО- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor - alpha) – один из основных провоспалительных цитокинов, играющий активную роль в запрограммированной клеточной гибели, а также в развитии ИР и системного эндотелиоза. Данный цитокин определялся тест-системой Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) методом иммуноферментного анализа. К показателям провоспалительного состояния также относится *C-реактивный белок* (СРБ), являющийся мультифункциональным протеином и неспецифическим индикатором процесса воспаления в организме. При лабораторной диагностике применялись реактивы фирмы «Monobind» (USA), метод определения – ИФА.

Одним из главных показателей, характеризующих неоангиогенез в формирующемся эмбрио(фето)плацентарном комплексе, является *фактор роста плаценты* (ФРП, PlGF, placental growth factor). ФРП – один из белков семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста, важнейший регулятор формирования и васкуляризации плаценты. Количественное определение плацентарного фактора роста методом ИФА производилось при помощи коммерческого набора реактивов производства «IBL-International GmbH» (Германия).

*Плацентарный альфа-1-микроглобулин* (placental alpha microglobulin-1) рассматривается как показатель децидуализации стромальных клеток, играющий в материнском организме роль естественного регулятора инвазии цитотрофобласта. ПАМГ-1 - основной белок, синтезируемый дифференцированными децидуальными клетками, регулирующий биологическую активность инсулиноподобного фактора роста. Уровень данного белка в сыворотке крови оценивался с применением тест-системы ПАМГ-1 Фертитест-М производства ООО «Диатех-ЭМ» (Россия).

*Инсулинорезистентность* – основное патогенетическое звено в формировании МС, а также биологический процесс, играющий важную роль в

развитии беременности, оценивалась по величине индекса ИР (НОМА-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Данный индекс был предложен D. Matthews и соавт. (1985). Для расчета необходимо определить уровень глюкозы крови натощак в ммоль/л (ГЛЮ), уровень инсулина крови натощак в мкЕД/мл (пмоль/л×0,138) (ИНС). Полученные лабораторные значения подставляются в формулу:  $\text{НОМА-IR} = \text{ГЛЮ} \times \text{ИНС} / 22,5$ . Автор методики рекомендует в качестве критерия ИР использовать значение индекса  $>2,27$  [Matthews D.R. et al., 1985].

Всем исследуемым с целью оценки соответствия их массы росту, и особенно для определения степени ожирения (при его наличии), проводился расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле А. Кетле (A. Quetelet, 1869):  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)} / \text{рост (м)}$ . Согласно нормативам ВОЗ ИМТ  $<18,5$  соответствует дефициту массы тела, 18,5-24,9 – нормальной массе тела, 25-29,9 – избыточной массе тела, 30-34,9 - ожирению I степени, 35-39,9 – ожирению II степени,  $\geq 40$  – ожирению III степени. При определении данного показателя учитывалась масса женщины до беременности без учета гестационной прибавки массы тела или ее потери при развитии у исследуемой раннего токсикоза.

*Динамика накопления и локусы распределения жировой ткани* оценивались с помощью ультразвуковой системы экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (США) при частоте трансабдоминального линейного датчика 7,5 МГц. Согласно предложенной К. Тауама с соавт. (1999) методике толщина подкожного жира (тПКЖ) определялась как расстояние от границы между кожей и жиром до передней поверхности белой линии живота (фиксировалось наименьшее значение), толщина преперитонеального жира (тППЖ) определялась как расстояние от задней поверхности белой линии живота до передней поверхности печени (фиксировалось максимальное значение). Для оценки типа жиросотложения вычислялся индекс жира брюшной стенки - отношение максимальной тППЖ к минимальной тПКЖ. Величина индекса  $>1$  свидетельствовала о преимущественно висцеральном типе жиросотложения, значение  $<1$  указывало на подкожный тип жиросотложения [Suzuki R. et al., 1993].

Для выявления нарушений дыхания во сне и проведено *полисомнографическое мониторирование* с помощью аппарата SomnoCheck2 (Weinmann, Германия). Анализ проводился в автоматическом режиме с расчетом индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ, количество эпизодов апноэ/гипопноэ за час сна). Критерием диагностики сонного апноэ являлись значения ИАГ  $>5$  эпизодов в час.

*Определение типа суточной вариабельности АД* проводилось с использованием системы ВР-Lab («Петр Телегин», Россия). Руководствовались следующими критериями качества мониторирования: продолжительность - не менее 23 часов, не менее 56 успешных измерений, отсутствие «пробелов» в записи длительностью более 1 часа.

Анализ *субъективной оценки характеристик сна* проведен при помощи анкеты Я.И. Левина (1998), в которой оценивались: время засыпания, ночные пробуждения, сновидения, качество сна и пробуждения, продолжительность сна. Количество баллов  $\geq 22$  соответствовало норме, 19-21 балл - пограничный уровень между нормой и нарушениями сна,  $\leq 18$  баллов – нарушения сна (инсомния).

В *оценке фетоплацентарного комплекса* применялись цифровая ультразвуковая система экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (США) с трансабдоминальными конвексными датчиками с рабочей частотой 3-7 МГц, автоматизированный компьютерный кардиотокограф АУСП «УНИКОС-02» (Россия), фетальный монитор «Corometrics-259» GE Healthcare (Индия).

Для уточнения *степени тяжести плацентарной недостаточности* нами использовалась современная клиническая классификация [Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012], имеющая в основе комплексную балльную шкалу оценки степени тяжести ХПН с расчётом итогового показателя (таблица 4). Согласно данной классификации степени тяжести ХПН выделяют: I степень - дисфункция плаценты (1-3 балла); II степень - декомпенсированная ПН (ДПН, 4-9 баллов): ПА - ДПН с преимущественным нарушением трофической функции плаценты, ПБ - ДПН с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты, ПВ - ДПН с сочетанным нарушением функций; III степень - прогрессирующая ДПН (10-13 баллов); IV степень - критическая ПН ( $\geq 14$  баллов).

**Таблица 4 - Комплексная балльная шкала оценки степени тяжести ХПН**

Параметры	Баллы			
	0	1	2	3
Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода (нед.)	Нет	На 1-2	На 3	На 4 и более
Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах)	5 – 4,6	4,5 – 3,6	3, 5 – 2, 1	2, 0 – 0
Степень нарушения кровотоков	Нет	IA, IB	II	III
ИПСП	Менее 1	1 – 2	2 – 3	3 и более
РСССП (в баллах)	5	4 – 3	2	1 – 0

Аntenатальная оценка состояния плода проводилась с помощью определения РСССП путем визуального анализа непрямой КТГ. Исследовались базальная частота сердечных сокращений плода, вариабельность базального ритма, наличие акцелераций и децелераций с последующей расшифровкой на основе пятибалльной шкалы, рекомендованной И.С. Сидоровой и соавт. (2009).

Диагностический ИПСП вычислялся с использованием автоматического компьютерного анализа, выполненного кардиотокографом АУСП «УНИКОС-02». Величина ИПСП: 0-1 – нормальное состояние плода; 1,1-2 – начальные признаки нарушения состояния; 2,1-3 – выраженные нарушения; 3,1-4 – резко выраженные нарушения состояния плода.

Степень нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков оценивалась методом цветного доплеровского картирования. Интерпретация результатов проводилась согласно классификации А.Н. Стрижакова и соавт. (2009).

#### **2.4. Статистическая и математическая обработка полученных результатов**

Сбор данных числовых показателей осуществлялся с использованием персонального компьютера Huawei в среде Windows 10, на котором установлены лицензионные пакеты программ «Microsoft Word-2010», «Microsoft Excel-2010». Последующая математическая и статистическая обработка числового массива

исполнялась специализированной программой SPSS Statistics версия 21 (лицензия №5725-A54). В исследовании применены методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, логистическая регрессия, ROC-анализ и тесты клинической эпидемиологии [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012; Петри А., Сэбин К., 2015]. Разница между величинами считалась статистически значимой при 5%-ом критическом уровне значимости –  $p < 0,05$ .

Проверку соответствия нормальному закону осуществляли по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Параметрическое (гауссовское) распределение количественного показателя подразумевало вычисление для данного параметра средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (SD). Статистическое различие между группами (p) оценивалось с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), при отклонении нулевой гипотезы об отсутствии различий в группах проводили апостериорные сравнения по критерию Тьюки. Равенство дисперсий в сравниваемых группах выполняли по критерию Ливеня. При непараметрическом распределении исследуемой величины выполнялся расчет медианы – Me с межквартильным размахом от Q<sub>1</sub> (25%) до Q<sub>3</sub> (75%) квартиля. Статистические различия рассчитывались с применением рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. При использовании поправки Бонферрони для сравнения 4-х групп число пар сравнений равно 6 и новый критический уровень соответствовал  $p < 0,008$ , для попарного сравнения 3-х групп число пар сравнений равно 3 и новый критический уровень соответствовал  $p < 0,017$ . Зависимые выборки (изменения в динамике беременности) оценивались парным критерием Вилкоксона. Статистическая значимость различий категориальных переменных проверялась оценкой критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ ), при размерности таблицы сопряженности 2x2 –  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Для выявления взаимосвязей применяли корреляционный анализ Спирмена (r).

Используя одномерный регрессионный анализ, нами была рассчитана прогностическая ценность отдельных лабораторных показателей в оценке

индивидуального риска развития ПЭ и ранней диагностики тяжелой степени тяжести данного осложнения гестации. При помощи многомерного анализа были построены модели логистической регрессии, включившие совокупность параметров, отобранных в автоматическом режиме путем пошагового включения или исключения показателей, и позволяющие оценить вероятность развития ПЭ.

Модели логистической регрессии в общем виде имеют вид:

$$\ln \frac{p}{1-p} = b_1X_1 + \dots + b_kX_k + b_0 \quad (1)$$

где:  $b_1 \dots b_k$  - коэффициенты регрессии, рассчитанные с помощью бинарной логистической регрессии;  $X_1, X_2 \dots X_k$  - значения независимых переменных (лабораторных, клинических параметров);  $b_0$  - константа регрессионного уравнения.

Если логистически преобразованный шанс исхода обозначить  $Z$ , алгоритм расчета имеет вид:

$$Z = b_1X_1 + \dots + b_kX_k + b_0 \quad (2)$$

Вероятность развития преэклампсии можно вычислить:

$$p = \exp(z)/(1+\exp(z)) \text{ или } p = \frac{e^z}{1+e^z} = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad (3)$$

где:  $e = 2,72$  – основание натуральных логарифмов;  $Z$  – промежуточная величина.

С целью оценки прогностической значимости отдельных лабораторных параметров и моделей логистической регрессии в прогнозе развития ПЭ применялся метод ROC-анализа с построением ROC-кривой (receiver operating characteristic curve) и расчетом площади под ней – AUC (area under the curve). Качество исследуемых параметров и моделей оценивалось при помощи экспертной шкалы для значений AUC: интервал AUC 0,9-1,0 – качество отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7 - 0,8 – хорошее; 0,6 - 0,7 – среднее; 0,5 - 0,6 – неудовлетворительное. Еще одним важным показателем ROC-анализа является пороговое значение  $C$  (точка отсечения, CutOff), отражающее наиболее оптимальные значения чувствительности и специфичности изучаемой модели. У беременных с ПЭ был рассчитан показатель отношение шансов (ОШ) для различных показателей, с целью оценки их влияния на формирование преэклампсии. Оценка значимости ОШ проводилась после вычисления границ 95% доверительного интервала (ДИ).

Возможность применения в практике предложенного метода этапного прогнозирования и дополнительных критериев ранней диагностики тяжелой ПЭ обоснована их прогностической и диагностической значимостью, которые были оценены тестами клинической эпидемиологии: Se, Sp, PPV, NPV и P [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012]. Данные показатели рассчитывались на основе построения четырехпольной таблицы сопряженности (таблица 5):

**Таблица 5 - Четырехпольная таблица сопряженности**

Тест \ Осложнение гестации	Преэклампсия		Всего
	присутствует	отсутствует	
положительный	A	B	AB
отрицательный	C	D	CD
Всего	AC	BD	

Чувствительность (Se) – доля истинноположительных результатов среди беременных с осложнившейся ПЭ гестацией:  $Se=A/(A+C)$ . Специфичность (Sp) – доля истинноотрицательных результатов среди беременных без осложнившейся ПЭ гестации:  $Sp=D/(B+D)$ . Предсказательная вероятность положительного результата (PPV) – доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов:  $PPV=A/(A+B)$ . Предсказательная вероятность отрицательного результата (NPV) - доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов:  $NPV=D/(C+D)$ . Диагностическая точность метода (P) – доля истинных результатов среди всех результатов:  $P=(A+D)/(A+B+C+D)$ .

### 3. Результаты собственных исследований

#### 3.1. Клинический анализ течения и исходов беременности у женщин группы сравнения

Преэклампсия на сегодняшний день занимает одну из лидирующих позиций среди причин материнской смертности. Несмотря на кажущуюся легкость диагностики на основе всем известной диады (артериальная гипертензия и протеинурия) до настоящего времени возникает множество трудностей в постановке диагноза, связанных с несовершенством существующих критериев. В литературе широко обсуждается наличие атипичных клинических форм данного осложнения, а также ведется активная дискуссия в отношении применяемых клиничко-лабораторных критериев диагностики, периодически подвергающихся пересмотрам. В соответствии с целью и задачами исследования был проведен анализ частоты реализации преэклампсии с учетом сроков клинической манифестации, степени тяжести и особенностей клинических проявлений у беременных высокого риска без метаболических нарушений и с МС.

Сравнительный анализ течения и исходов беременности проведен у 201 женщины, отобранных на 2-ом этапе исследования, которые были распределены в I, II, III, IV группы в зависимости от реализации ПЭ. Так I группу исследования составили 89 женщин с ПЭ (исходно в 1 группу входило 180 женщин, высокого риска развития ПЭ). Частота реализации ПЭ у женщин 1 группы составила 49,4% (89/180), что значительно превышает среднепопуляционный показатель и объясняется используемыми независимыми факторами высокого риска в качестве критериев отбора в группы. В подгруппе женщин с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом частота развития ПЭ составила 63,9% (46/72): все обследованные являлись повторнородящими, средний возраст которых составил  $33,6 \pm 3,9$  лет, осложненное течение предыдущих беременностей (за исключением ПЭ) имело место в 87,5% (63/72) наблюдений (медицинские аборт – 20,8% (15/72), самопроизвольные состоявшиеся аборт – 27,8% (20/72), неразвивающаяся

беременность – 13,9% (10/72), преждевременные роды – 13,9% (10/72), эктопическая беременность – 9,7% (7/72), мертворождение – 1,4% (1/72)). В подгруппе женщин с отягощенным ПЭ семейным анамнезом частота реализации ПЭ составила 50,7% (36/71) наблюдений% в 52,1% (37/71) подгруппа была представлена первобеременными, в 47,9% (34/71) – повторобеременными, у которых осложненный акушерский анамнез имел место в 76,5% (26/34) наблюдений (медицинские аборты – 26,5% (9/34), самопроизвольные аборты – 35,3% (12/34), эктопическая беременность – 8,8% (3/34), преждевременные роды – 5,8% (2/34)), средний возраст в подгруппе составил  $29,4 \pm 4,3$  лет. В подгруппе первобеременных позднего репродуктивного возраста реализация ПЭ имела место в 18,9% (7/37) наблюдений, средний возраст женщин составил  $38,1 \pm 2,7$  лет.

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 I группой с независимыми факторами риска, отражает важную роль существующих при МС изменений в патогенезе развития ПЭ. Указанные женщины с ПЭ составили II группу исследования. 39,0% (32/82) беременных из 2-ой группы с МС без ПЭ сформировали III группу. 30 беременных с физиологическим течением гестации представили IV (контрольную) группу. Следовательно, I группу составили 89 женщин с ПЭ из исходной группы высокого риска по реализации ПЭ; II группу – 50 женщин с ПЭ на фоне МС; III группу – 32 беременные с МС без ПЭ; IV (контрольную) группу – 30 здоровых беременных с неосложненным течением гестации.

Оценивая частоту реализации ПЭ в зависимости от степени тяжести и срока клинической манифестации необходимо отметить отсутствие статистических различий указанных показателей между 1 и 2 группами (таблица 6). Умеренная ПЭ имела место у 31,1% (56/180) женщин 1 группы и у 36,6% (30/82) беременных с МС 2 группы ( $\chi^2=0,53$ ,  $p=0,46$ ), тяжелая ПЭ соответственно у 18,3% (33/180) и 24,4% (20/82) исследуемых ( $\chi^2=0,93$ ,  $p=0,33$ ). Ранняя ПЭ развилась у женщин 1 и 2 групп в 17,2% (31/180) и 26,8% (22/82) наблюдений соответственно ( $\chi^2=2,65$ ,  $p=0,10$ ), поздняя ПЭ - в 32,2% (58/180) и 34,1% (28/82) случаев ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,87$ ).

**Таблица 6 - Частота реализации преэклампсии с учетом сроков клинической манифестации и степени тяжести у беременных 1 и 2 групп (% (абс.ч.))**

Срок клинической манифестации и степень тяжести ПЭ	1 группа n=180	2 группа n=82	$\chi^2$	p <sub>1-2</sub>
<b>ПЭ всего</b>	49,4 (89)	61,0 (50)	2,56	0,11
<b>Ранняя ПЭ</b>	<b>17,2 (31)</b>	<b>26,8 (22)</b>	2,65	0,10
-умеренная	8,9 (16)	13,4 (11)	0,80	0,37
-тяжелая	8,3(15)	13,4 (11)	1,11	0,29
<b>Поздняя ПЭ</b>	<b>32,2 (58)</b>	<b>34,1 (28)</b>	0,03	0,87
-умеренная	22,2 (40)	23,2 (19)	0,01	0,99
-тяжелая	10,0 (18)	10,9 (9)	0,01	0,98
<b>Умеренная ПЭ (всего)</b>	<b>31,1 (56)</b>	<b>36,6 (30)</b>	0,53	0,46
<b>Тяжелая ПЭ (всего)</b>	<b>18,3 (33)</b>	<b>24,4 (20)</b>	0,93	0,33

Примечание. Расчет статистической значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p < 0,05$ ).

Оценка частоты осложнений гестации у беременных групп сравнения представлена в таблице 7. Соответственно I, II и III группам встречались: ранний токсикоз среднетяжелой степени – в 6,7% (6/89), 20,0% (10/50) и 18,8% (6/32) наблюдений ( $\chi^2=6,24$ ,  $p=0,04$ ), угроза прерывания беременности – 31,5% (28/89), 54,0% (27/50) и 43,8% (14/32) случаев ( $\chi^2=6,95$ ,  $p=0,03$ ) с преобладанием форм без ретрохориальной гематомы. Указанные осложнения 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.

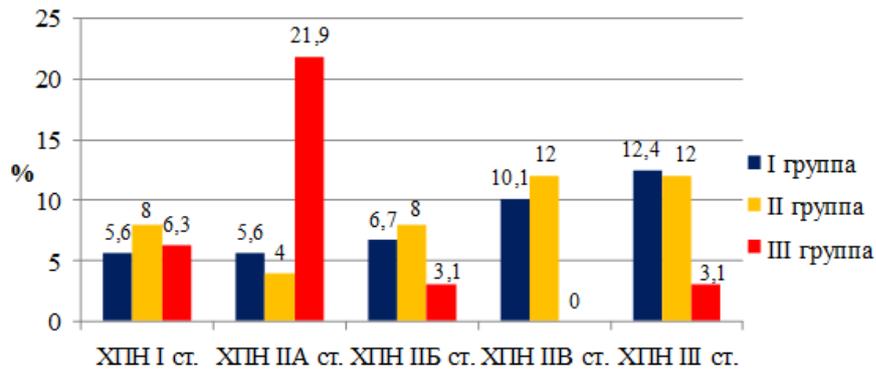
Угроза преждевременных родов и преждевременные роды имели схожую частоту реализации в I и II группах, превышающую в 2-3 раза показатели III группы. При этом угроза преждевременных родов встречалась статистически значимо чаще ( $\chi^2_{1-3}=4,05$ ,  $p_{1-3}=0,04$ ,  $\chi^2_{2-3}=5,15$ ,  $p_{2-3}=0,02$ ). Патология околоплодных вод возникла у 22,5% (20/89) беременных I группы, 28,0% (14/50) II группы, 24,9% (7/32) III группы и не имела статистических различий ( $\chi^2=0,63$ ,  $p=0,72$ ).

**Таблица 7 - 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
Хроническая плацентарная недостаточность	40,4 (36)	44,0 (22)	34,4 (11)	0,75	0,68
- I ст. (дисфункция плаценты)	5,6 (5)	8,0 (4)	6,3 (2)	0,30	0,86
- II ст. (декомпенсированная ПН)	22,4 (20)	24,0 (12)	25,0 (8)	0,09	0,95
• II А ст.	5,6 (5) <sup>yy</sup>	4,0 (2) <sup>yy</sup>	21,9 (7) <sup>xx</sup>	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. (прогрессирующая декомпенсированная ПН)	12,4 (11)	12,0 (6)	3,1 (1)	2,29	0,32
- IV ст. (критическая ПН)	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
Количество осложнений на 1 беременную	1,9	2,2	1,6		

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой (x –  $p = 0,04$ , xx –  $p = 0,02$ , xxx –  $p = 0,01$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой (y –  $p = 0,04$ , yy –  $p = 0,02$ ).

Частота реализации ХПН составила 40,4% (36/89), 44,0% (22/50) и 34,4% (11/32) наблюдений в I, II и III группах соответственно ( $\chi^2 = 0,75$ ,  $p = 0,68$ ). При этом ХПН I степени имела место в 5,6% (5/89), 8,0% (4/50), 6,3% (2/32) случаев ( $\chi^2 = 0,30$ ,  $p = 0,86$ ). ХПН II-III степени у беременных I (34,8% - 31/89) и II групп (36,0% - 18/50) встречалась чаще соответственно в 1,2 и 1,3 раза, чем в III группе ( $\chi^2_{1-2} = 0,01$ ,  $p_{1-2} = 0,96$ ;  $\chi^2_{1-3} = 0,22$ ,  $p_{1-3} = 0,64$ ;  $\chi^2_{2-3} = 0,25$ ,  $p_{2-3} = 0,62$ ). ХПН IV степени отсутствовала. Следовательно, прослеживается тенденция к развитию более тяжелых форм ХПН у женщин с ПЭ (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Распределение ХПН различной степени тяжести среди беременных групп сравнения.**

ПОНРП, HELLP-синдром имели место только у 6,7% (6/89) и 3,4% (3/89) женщин I группы и 8,0% (4/50) и 4,0% (2/50) II группы ( $\chi^2_{\text{ПОНРП}}=0,01$ ,  $p_{\text{ПОНРП}}=0,95$  и  $\chi^2_{\text{HELLP}}=0,08$ ,  $p_{\text{HELLP}}=0,78$ ). У всех женщин с ПЭ выявленные осложнения 2-ой половины беременности были зафиксированы после 28 нед. гестации, что не в полной мере соответствует положению о пусковой роли ишемии плаценты в патогенезе ПЭ. Группа контроля имела неосложненное течение беременности.

Клиническим проявлением ХПН является задержка роста и хроническая гипоксия плода (ХГП) - таблица 8. При оценке состояния плодов I, II и III групп ЗРП была выявлена у 24,7% (22/89), 26,0% (13/50) и 25,0% (8/32) беременных ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,98$ ). Однако у женщин с ПЭ, в соответствии со степенью тяжести ХПН, чаще встречалась ЗРП II-III степени, которая более чем в 6 раз превышала значение в III группе: I группа - 19,1% (17/89), II - 22,0% (11/50), III - 3,1% (1/32) ( $\chi^2=5,54$ ,  $p=0,06$ ), в то время как ЗРП I степени выявлена статистически значимо чаще у женщин с МС без ПЭ ( $\chi^2_{1-3}=5,26$ ,  $p_{1-3}=0,02$ ,  $\chi^2_{2-3}=4,68$ ,  $p_{2-3}=0,03$ ). Выявленные закономерности свидетельствуют о тяжести возникающих нарушений при ПЭ.

Хроническая гипоксия плода в I и II группах статистически значимо превышала значение данной патологии в III группе и составила 25,8% (23/89), 30,0% (15/50) и 6,3% (2/32) соответственно представленным группам ( $\chi^2_{1-3}=4,38$ ,  $p_{1-3}=0,03$ ,  $\chi^2_{2-3}=5,33$ ,  $p_{2-3}=0,02$ ). Сочетание ЗРП и ХГП в I и II группах встречалось в 5 раз чаще, чем у женщин III группы, что также подтверждает более тяжелую фетальную патологию, ассоциированную с ПН, при ПЭ. Однако следует учитывать, что ХПН с ЗРП и ХГП диагностировались в конце 2-го и в 3-ем триметрах беременности.

**Таблица 8 – Частота реализации патологии плода, связанной с нарушением трофической и газообменной функций плаценты, у беременных групп сравнения (% (абс.ч.))**

Патология плода	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	$\chi^2$	p
<b>Задержка роста плода</b>	24,7 (22)	26,0 (13)	25,0 (8)	0,03	0,98
<i>I степени</i>	5,6 (5) <sup>xx</sup>	4,0 (2) <sup>x</sup>	21,9 (7)	9,92	<b>&lt;0,01</b>
<i>II степени</i>	13,5 (12)	16,0 (8)	3,1 (1)	3,25	0,20
<i>III степени</i>	5,6 (5)	6,0 (3)	0 (0)	1,94	0,38
<b>Хроническая гипоксия плода</b>	25,8 (23) <sup>x</sup>	30,0 (15) <sup>xx</sup>	6,3 (2)	6,76	<b>0,03</b>
<b>Сочетание ЗРП и ХГП</b>	15,7 (14)	20,0 (10)	3,1 (1)	4,63	0,10
<b>ВСЕГО</b>	34,8 (31)	36,0 (18)	28,1 (9)	0,61	0,74

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой (x –  $p = 0,03$ , xx –  $p = 0,02$ ).

В исследовании были проанализированы сроки и методы родоразрешения у женщин сравниваемых групп. Среди беременных I, II, III групп преждевременные роды произошли у 23,6% (21/89), 28,0% (14/50), 9,4% (3/32) соответственно ( $\chi^2 = 4,12$ ,  $p = 0,13$ ), причем у подавляющего большинства женщин I и II групп путем операции кесарева сечения, которое во всех случаях было экстренным. Срочные роды преобладали у женщин III группы – 90,6% (29/32), против 76,4% (68/89) и 72,0% (36/50) в I и II группах ( $\chi^2 = 4,12$ ,  $p = 0,13$ ). Количество срочных родов «per vias naturales» статистически чаще встречалось у беременных с МС без ПЭ ( $\chi^2_{1-3} = 12,42$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $\chi^2_{2-3} = 14,86$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ). Обратную тенденцию имела частота срочных родов путем операции кесарева сечения – 42,7% (38/89), 46,0% (23/50) и 18,7% (6/32) в I, II и III группах ( $\chi^2_{1-3} = 4,84$ ,  $p_{1-3} = 0,03$ ,  $\chi^2_{2-3} = 5,20$ ,  $p_{2-3} = 0,02$ ). Аналогичные статистически значимые различия имели место при оценке общей частоты родов «per vias naturales» и путем операции кесарева сечения (таблица 9). У всех женщин контроля беременность завершилась срочными самопроизвольными родами. Статистически значимое преобладание оперативного метода родоразрешения в I и II группах по сравнению с III также характеризует более выраженную тяжесть возникающих при ПЭ изменений, при этом статистическое различие по частоте экстренных операций кесарева сечения свидетельствует о нестабильности состояния женщин при данной патологии в отличие от беременных с МС без сочетания с ПЭ.

**Таблица 9 - Сроки и методы родоразрешения беременных групп сравнения (% (абс.ч.))**

Сроки и методы родоразрешения	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	$\chi^2$	p
<b>Преждевременные роды</b>	23,6 (21)	28,0 (14)	9,4 (3)	4,12	0,13
-самопроизвольные	7,9 (7)	10,0 (5)	9,4 (3)	0,20	0,90
-индуцированные	15,7 (14) <sup>x</sup>	18,0 (9) <sup>x</sup>	0 (0)	6,26	<b>0,04</b>
<b>Срочные роды</b>	76,4 (68)	72,0 (36)	90,6 (29)	4,12	0,13
Роды «per vias naturales»	33,7 (30) <sup>xxxx</sup>	26,0 (13) <sup>xxxx</sup>	71,9 (23)	19,20	<b>&lt;0,01</b>
Кесарево сечение	42,7 (38) <sup>x</sup>	46,0 (23) <sup>xx</sup>	18,7 (6)	7,04	<b>0,02</b>
-плановое	18,0 (16)	18,0 (9)	15,6 (5)	0,10	0,95
-экстренное	24,7(22) <sup>xx</sup>	28,0 (14) <sup>xxx</sup>	3,1 (1)	8,16	<b>0,02</b>
<b>Роды «per vias naturales» (всего)</b>	41,6 (37) <sup>xxxx</sup>	36,0 (18) <sup>xxxx</sup>	81,3 (26)	18,53	<b>&lt;0,01</b>
<b>Кесарево сечение (всего)</b>	58,4 (52) <sup>xxxx</sup>	64,0 (32) <sup>xxxx</sup>	18,7 (6)	18,53	<b>&lt;0,01</b>
-плановое (всего)	18,0 (16)	18,0 (9)	15,6 (5)	0,10	0,95
-экстренное (всего)	40,4 (36) <sup>xxxx</sup>	46,0 (23) <sup>xxxx</sup>	3,1 (1)	18,09	<b>&lt;0,01</b>

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой (x -  $p = 0,03$ , xx -  $p = 0,02$ , xxx -  $p = 0,01$ , xxxx -  $p < 0,001$ ).

Осложнения и хирургические вмешательства в родах встречались с частотой 70,3% (26/37), 77,8% (14/18) и 61,5% (16/26) в I, II, III группах соответственно (таблица 10). Проведение амниотомии достоверно чаще встречалось среди беременных с ПЭ, что обусловлено ограничением выжидательной тактики при данной патологии ( $\chi^2_{1-3} = 5,06$ ,  $p_{1-3} = 0,02$ ,  $\chi^2_{2-3} = 4,88$ ,  $p_{2-3} = 0,02$ ). У женщин I и II групп исследования несвоевременное излитие околоплодных вод отмечается чаще - 35,1% (13/37) и 38,9% (7/18) против 11,5% (3/26) у беременных с МС ( $\chi^2 = 5,44$ ,  $p = 0,07$ ). Получена разница в частоте развития аномалий родовой деятельности между I (без метаболических нарушений) и II, III (с МС) группами ( $\chi^2_{1-2} = 3,93$ ,  $p_{1-2} = 0,04$ ,  $\chi^2_{1-3} = 3,37$ ,  $p_{1-3} = 0,07$ ), определяемая более выраженными центральными нарушениями регуляции и избыточной массой тела у женщин с МС.

Оперативное влагалищное родоразрешение в 1,8 и 2,9 раза чаще встречалось у беременных I и II групп – 13,5% (5/37) и 22,2% (4/18) наблюдений против 7,7% (2/26) в III группе ( $\chi^2 = 1,91$ ,  $p = 0,38$ ). Необходимо отметить, что наложение акушерских щипцов применялось только у беременных с ПЭ: без МС – 8,1% (3/37), с МС – 11,1% (2/18) наблюдений.

**Таблица 10 – Осложнения и хирургические вмешательства в родах и раннем послеродовом периоде у женщин групп сравнения (% (абс.ч.))**

Патология	I группа n=37	II группа n=18	III группа n=26	$\chi^2$	p
Амниотомия	29,7 (11) <sup>y</sup>	33,3 (6) <sup>y</sup>	3,8 (1) <sup>xx</sup>	7,57	<b>0,02</b>
Несвоевременное излитие околоплодных вод	35,1 (13)	38,9 (7)	11,5 (3)	5,44	0,07
- <i>преждевременное излитие околоплодных вод</i>	18,9 (7)	22,2 (4)	3,8 (1)	3,76	0,15
- <i>раннее излитие околоплодных вод</i>	16,2 (6)	16,7 (3)	7,7 (2)	1,13	0,57
Аномалии родовой деятельности	24,3 (9)	55,6 (10) <sup>x</sup>	50,0 (13)	16,71	<b>0,03</b>
- <i>патологический прелиминарный период</i>	10,8 (4)	16,7 (3)	15,4 (4)	0,46	0,79
- <i>первичная слабость родовой деятельности</i>	8,1 (3)	27,8 (5)	23,1 (6)	4,18	0,12
- <i>вторичная слабость родовой деятельности</i>	5,4 (2)	11,1 (2)	7,7 (2)	0,58	0,75
- <i>чрезмерно сильная родовая деятельность</i>	0 (0)	0 (0)	3,8 (1)	2,14	0,34
Оперативное влагалищное родоразрешение	13,5 (5)	22,2 (4)	7,7 (2)	1,91	0,38
- <i>вакуум-экстракция</i>	5,4 (2)	11,1 (2)	7,7 (2)	0,58	0,75
- <i>акушерские щипцы</i>	8,1 (3)	11,1 (2)	0 (0)	2,71	0,26
Плотное прикрепление плаценты	5,4 (2)	11,1 (2)	7,7 (2)	0,58	0,75
Задержка частей последа	8,1 (3)	11,1 (2)	3,8 (1)	0,87	0,65
Родовой травматизм матери	54,1 (20)	55,6 (10)	46,2 (12)	0,51	0,78
Гипотоническое кровотечение	10,8 (4)	16,7 (3)	3,8 (1)	2,03	0,36
Ручное обследование полости матки	24,3 (9)	38,9 (7)	15,4 (4)	3,17	0,21
Управляемая баллонная тампонада Жуковского	8,1 (3)	11,1 (2)	0 (0)	2,71	0,26
<b>ВСЕГО</b>	70,3 (26)	77,8 (14)	61,5 (16)	1,36	0,51

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой (x –  $p = 0,04$ , xx –  $p = 0,02$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой (y –  $p = 0,02$ ).

Плотное прикрепление плаценты выявлено в 5,4% (2/37), 11,1% (2/18) и 7,7% (2/26) случаев ( $\chi^2 = 0,58$ ,  $p = 0,75$ ), задержка частей последа – в 8,1% (3/37), 11,1% (2/18) и 3,8% (1/26) наблюдений ( $\chi^2 = 0,87$ ,  $p = 0,65$ ) для I, II и III групп соответственно. Родовой травматизм матери, представленный в первую очередь разрывами промежности и шейки матки, встречался у женщин I, II и III групп с частотой 54,1% (20/37), 55,6% (10/18), 46,2% (12/26) ( $\chi^2 = 0,51$ ,  $p = 0,78$ ), гипотоническое

кровотечение более чем в 3 раза чаще осложняло течение раннего послеродового периода у женщин с ПЭ – 10,8% (4/37), 16,7% (3/18) в I и II группах против 3,8% (1/26) в III группе ( $\chi^2=2,03$ ,  $p=0,36$ ), ручное обследование полости матки было проведено в 24,3% (9/37), 38,9% (7/18) и 15,4% (4/26) наблюдений ( $\chi^2=3,17$ ,  $p=0,21$ ). Ввиду тяжести развившейся патологии, отсутствия эффекта от утеротоников и ручного обследования полости матки у 8,1% (3/37) женщин I группы и у 11,1% (2/18) II группы была осуществлена управляемая баллонная тампонада Жуковского (с эффектом). В контроле осложнения родов были представлены единичными случаями разрыва промежности I степени - 13,3% (4/30).

Послеродовый период (таблица 11) у рожениц I, II и III групп сравнения был осложнен: субинволюцией матки в 12,4% (11/89), 14,0% (7/50) и 12,5% (4/32) случаев ( $\chi^2=0,08$ ,  $p=0,96$ ), гематометрой – в 7,9% (7/89), 10,0% (5/50) и 3,1% (1/32) ( $\chi^2=1,33$ ,  $p=0,51$ ), патологией лактации - в 41,6% (37/89), 46,0% (23/89) и 37,5% (12/32) наблюдений ( $\chi^2=0,60$ ,  $p=0,74$ ).

**Таблица 11 – Осложнения пуэрперия у женщин групп сравнения (% (абс.ч.))**

Патология	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	$\chi^2$	p
Субинволюция матки	12,4 (11)	14,0 (7)	12,5 (4)	0,08	0,96
Гематометра	7,9 (7)	10,0 (5)	3,1 (1)	1,33	0,51
Послеродовый эндометрит	4,5 (4)	16,0 (8) <sup>x</sup>	15,6 (5)	6,15	<b>0,04</b>
Постгеморрагическая анемия	4,5 (4)	6,0 (3)	0 (0)	1,86	0,39
Гипогалактия	32,6 (29)	36,0 (18)	28,1 (9)	0,55	0,76
Лактостаз	9,0 (8)	10,0 (5)	9,4 (3)	0,04	0,84

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p<0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой (x –  $p=0,03$ ).

Необходимо отметить, что у женщин с МС отмечается тенденция к более частому развитию послеродового эндометрита, причем между I и II группами выявлена статистическая разница – 4,5% (4/89) и 16,0% (8/50) соответственно ( $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,04$ ), что может быть обусловлено избыточной массой тела и повышенным риском гнойно-септических осложнений у женщин с МС. У рожениц I и II групп сравнения в 4,5% (4/89) и 6,0% (3/50) наблюдений выявлена постгеморрагическая анемия легкой и умеренной степеней тяжести. В группе контроля пуэрпериальный период протекал без осложнений.

Анализ оценки состояния новорожденных по шкале Апгар (таблица 12) на 1-й минуте после рождения показал, что новорожденные I, II и III групп были оценены на 8-10 баллов в 23,6% (21/89), 18,0% (9/50) и 37,5% (12/32) наблюдений ( $\chi^2=4,10$ ,  $p=0,13$ ), в то время как на 5-й минуте количество детей без асфиксии, рожденных от женщин с ПЭ, было статистически меньше, чем в III группе (I группа – 53,9% (48/89), II группа – 48,0% (24/50), III группа – 78,1% (25/32);  $\chi^2_{1-3}=4,78$ ,  $p_{1-3}=0,03$ ,  $\chi^2_{2-3}=6,16$ ,  $p_{2-3}=0,01$ ), что коррелирует со степенью тяжести ХПН (таблица 12). Асфиксия легкой степени на 5-й минуте после рождения встречалась в 2 раза чаще у новорожденных от женщин I и II групп – 40,5% (36/89) и 44,0% (22/50) соответственно, нежели III группы – 21,9% (7/32) ( $\chi^2=4,50$ ,  $p=0,10$ ). Асфиксия средней степени на 5-й минуте отмечена только в I (5,6% (5/89)) и II (8,0% (4/50)) группах и статистически не различалась.

Самым частым осложнением раннего неонатального периода в I, II, III группах являлось нарушение адаптации новорожденных – 71,9% (64/89), 76,0% (38/50) и 43,8% (14/32), причем различия между группами имели статистическую значимость ( $\chi^2_{1-3}=6,96$ ,  $p_{1-3}=0,01$ ,  $\chi^2_{2-3}=7,41$ ,  $p_{2-3}=0,01$ ). Патологическая убыль массы тела достоверно чаще встречалась у новорожденных от женщин I и II групп – 39,3 (35/89) и 44,0 (22/50) соответственно, в III группе – в 15,6% (5/32) наблюдений ( $\chi^2_{1-3}=4,95$ ,  $p_{1-3}=0,03$ ,  $\chi^2_{2-3}=5,89$ ,  $p_{2-3}=0,02$ ). Гипоксически-ишемическое ППЦНС, геморрагический синдром и спонтанный пневмоторакс встречались с одинаковой частотой и только у недоношенных новорожденных от женщин с ПЭ: I группа – по 5,6% (5/89), II группа – по 8,0% (4/50) наблюдений. В связи с тяжестью состояния новорожденных в I и II группах перевод на 2-й этап выхаживания осуществлялся статистически значимо чаще (32,6% (29/89) и 36,0% (18/50) соответственно), нежели в III группе (9,4% (3/32)) ( $\chi^2_{1-3}=5,38$ ,  $p_{1-3}=0,02$ ,  $\chi^2_{2-3}=5,93$ ,  $p_{2-3}=0,01$ ). В группе контроля все новорожденные имели оценку по шкале Апгар более 8 баллов, осложнений в первые 168 часов после рождения не было. Выявленные закономерности отражают схожесть клинического состояния новорожденных и частоты реализации у них осложнений раннего неонатального периода у женщин с ПЭ без метаболических нарушений и на фоне МС.

**Таблица 12 – Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар и осложнения раннего неонатального периода в группах сравнения (% (абс.ч.))**

Сумма баллов по шкале Апгар, выявленные осложнения	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	$\chi^2$	p
<b>Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар</b>					
На 1-й минуте:					
- 8 и более баллов	23,6 (21)	18,0 (9)	37,5 (12)	4,10	0,13
- 6-7 баллов	62,9 (56)	66,0 (33)	59,4 (19)	0,37	0,83
- 4-5 баллов	13,5 (12)	16,0 (8)	3,1 (1)	3,25	0,19
- 3 и менее баллов	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
На 5-й минуте:					
- 8 и более баллов	53,9 (48) <sup>x</sup>	48,0 (24) <sup>xxx</sup>	78,1 (25)	7,80	<b>0,02</b>
- 6-7 баллов	40,5 (36)	44,0 (22)	21,9 (7)	4,50	0,10
- 4-5 баллов	5,6 (5)	8,0 (4)	0 (0)	2,55	0,28
- 3 и менее баллов	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
<b>Осложнения раннего неонатального периода</b>					
Нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде	71,9 (64) <sup>xxx</sup>	76,0 (38) <sup>xxx</sup>	43,8 (14)	10,71	<b>&lt;0,01</b>
Патологическая убыль массы тела	39,3 (35) <sup>x</sup>	44,0 (22) <sup>xx</sup>	15,6 (5)	7,55	<b>0,02</b>
Гипоксически-ишемическое ППЦНС	5,6 (5)	8,0 (4)	0 (0)	2,55	0,28
Геморрагический синдром	5,6 (5)	8,0 (4)	0 (0)	2,55	0,28
Спонтанный пневмоторакс	5,6 (5)	8,0 (4)	0 (0)	2,55	0,28
Неонатальная желтуха	27,0 (24)	30,0 (15)	18,8 (6)	1,31	0,52
Перевод на 2-й этап выхаживания	32,6 (29) <sup>xx</sup>	36,0 (18) <sup>xxx</sup>	9,4 (3)	7,69	<b>0,02</b>

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой (x –  $p = 0,03$ , xx –  $p = 0,02$ , xxx –  $p = 0,01$ ).

Анализ физического развития проводился отдельно среди доношенных и недоношенных новорожденных (таблица 13). Полученные антропометрические данные и рассчитанные на их основе масса-ростовой коэффициент и пондераловый индекс, позволили сделать вывод о более низком физическом развитии новорожденных от женщин с ПЭ, чем в III группе ( $p < 0,001$ ). Это обусловлено преобладанием в I и II группах ЗРП II-III степени. Выявленная закономерность имела место как при недоношенном, так и при доношенном сроке гестации. Средние значения пондералового индекса и масса-ростового коэффициента у доношенных новорожденных от женщин с ПЭ (I группа – 55,1 г/см и 2,2г/см<sup>3</sup>, II группа – 54,7 г/см и 2,2г/см<sup>3</sup>) соответствовали гипотрофии I-II степени тяжести, в то время как у женщин III группы (61,1 г/см и 2,4г/см<sup>3</sup>) данные показатели соответствовали норме. Необходимо отметить, что между

новорожденными от женщин с ПЭ без метаболических нарушений и с ПЭ на фоне МС статистической разницы не выявлено ( $p > 0,05$ ), что отражает схожую степень нарушения ФПК. В группе контроля новорожденные были доношенными, и все антропометрические показатели соответствовали морфофункциональной зрелости.

**Таблица 13 – Значения антропометрических показателей новорожденных от женщин групп сравнения (M (SD))**

Антропометрический показатель	I группа, n=89	II группа, n=50	III группа, n=32	p
	Недоношенные новорожденные			
	n=21	n=14	n=3	
Масса тела (г)	1990 (307) <sup>x</sup>	1870 (324) <sup>x</sup>	2460 (172)	<0,001
Длина тела (см)	43,3 (1,4) <sup>x</sup>	42,4 (1,5) <sup>x</sup>	45,4 (1,1)	<0,001
Окружность головы (см)	31,2 (0,4) <sup>x</sup>	30,6 (0,4) <sup>x</sup>	32,7 (0,3)	<0,001
Окружность груди (см)	28,9 (0,9) <sup>x</sup>	28,2 (0,8) <sup>x</sup>	30,6 (0,7)	<0,001
Индекс Кетле I (г/см)	46,1 (2,6) <sup>x</sup>	44,2 (2,5) <sup>x</sup>	53,9 (2,1)	<0,001
	Доношенные новорожденные			
	n=68	n=36	n=29	
	Масса тела (г)	2750 (290) <sup>x,y</sup>	2670 (305) <sup>x,y</sup>	
Длина тела (см)	49,6 (1,6) <sup>x,y</sup>	48,8 (1,6) <sup>x,y</sup>	52,6 (1,7) <sup>y</sup>	<0,001
Окружность головы (см)	33,1 (0,5) <sup>x,y</sup>	32,4 (0,6) <sup>x,y</sup>	34,5 (0,4) <sup>y</sup>	<0,001
Окружность груди (см)	32,2 (0,8) <sup>x,y</sup>	31,7 (0,7) <sup>x,y</sup>	33,6 (0,8) <sup>y</sup>	<0,001
Индекс Кетле I (г/см)	55,1 (2,7) <sup>x,y</sup>	54,7 (2,8) <sup>x,y</sup>	61,1 (2,6) <sup>y</sup>	<0,001
Пондераловый индекс (г/см <sup>3</sup> )	2,2 (0,14) <sup>x</sup>	2,2 (0,11) <sup>x</sup>	2,4 (0,18)	<0,001

Примечание. Расчет статистической значимости однофакторным дисперсионным анализом ANOVA (апостериорные сравнения с применением критерия Тьюки,  $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой ( $x - p < 0,001$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с недоношенными новорожденными ( $p < 0,001$ ).

В ходе исследования, в соответствии с поставленными задачами, проведен сравнительный анализ следующих характеристик ПЭ в I и II группах: срок реализации и степень тяжести, уровень АД и протеинурии, наличие осложнений, частота реализации синдрома гестационного сонного апноэ, типы суточной variability АД, субъективная оценка характеристик сна, характер накопления и распределения жировой ткани.

У беременных с ПЭ I и II групп сравнения ранняя реализация ПЭ имела место в 34,8% (31/89) и 44,0% (22/50) наблюдений ( $\chi^2=0,79$ ,  $p=0,38$ ), поздняя – в 65,2% (58/89) и 56,0% (28/50) наблюдений ( $\chi^2=0,79$ ,  $p=0,38$ ) соответственно.

Степень тяжести диагностированной ПЭ имела схожую структуру в обеих группах. Умеренная ПЭ развилась у 62,9% (56/89) женщин в I группе и у 60,0% (30/50) во II группе ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,87$ ), тяжелая - соответственно в 37,1% (33/89) и 40,0% (20/50) наблюдений ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,87$ ). Оценка распределения беременных по степени тяжести реализовавшейся ПЭ в зависимости от срока клинической манифестации также не показала статистически значимых отличий между изучаемыми группами (таблица 14). Выявленная закономерность позволяет судить о схожести данных клинических характеристик реализации ПЭ у беременных высокого риска без метаболических нарушений и с МС.

**Таблица 14 – Распределение беременных I и II групп по сроку манифестации и степени тяжести ПЭ (% (абс.ч.))**

Срок реализации и степень тяжести ПЭ	I группа n=89	II группа n=50	$\chi^2$	p-II
<b>Ранняя ПЭ</b>	<b>34,8 (31)</b>	<b>44,0 (22)</b>	0,79	0,38
-умеренная	18,0 (16)	22,0 (11)	0,12	0,72
-тяжелая	16,8 (15)	22,0 (11)	0,27	0,60
<b>Поздняя ПЭ</b>	<b>65,2 (58)</b>	<b>56,0 (28)</b>	0,79	0,38
-умеренная	45,0 (40)	38,0 (19)	0,37	0,54
-тяжелая	20,2 (18)	18,0 (9)	0,01	0,92
<b>Умеренная ПЭ (всего)</b>	<b>62,9 (56)</b>	<b>60,0 (30)</b>	0,03	0,87
<b>Тяжелая ПЭ (всего)</b>	<b>37,1 (33)</b>	<b>40,0 (20)</b>	0,03	0,87

Примечание. Расчет статистической значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p<0,05$ ).

Как известно, течение ПЭ на фоне МС является одним из самых тяжелых и сопровождается высокой частотой осложнений [Бицадзе В.О. и соавт., 2019]. Проведен анализ уровня АД и протеинурии между беременными I и II групп в зависимости от степени тяжести ПЭ (таблица 15). Выявлено, что у женщин с ПЭ на фоне МС как при умеренной, так и при тяжелой степени тяжести уровень систолического, диастолического и среднего АД, а также уровень протеинурии в разовой порции и суточном количестве мочи статистически значимо превышают показатели у беременных с ПЭ без метаболических нарушений ( $p<0,01$ ). Данный факт на клиническом уровне подтверждает роль дисметаболических процессов не только в реализации, но и в тяжести клинических проявлений ПЭ.

**Таблица 15 – Характеристики течения ПЭ различной степени тяжести у беременных I и II групп сравнения (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Характеристики течения	I группа, n=89		II группа, n=50		p <sub>умер</sub>	p <sub>тяж</sub>
	умеренная ПЭ, n=56	тяжелая ПЭ, n=33	умеренная ПЭ, n=30	тяжелая ПЭ, n=20		
<b>Артериальное давление (мм рт.ст.)</b>						
<i>систолическое</i>						
• при поступлении	145 [142;149]	167 [161;175]	154 [150;157]	185 [177;192]	<0,01	<0,01
• максимальное	148 [143;152]	172 [166;180]	156 [151;158]	188 [180;200]	<0,01	<0,01
<i>диастолическое</i>						
• при поступлении	96 [92;101]	116 [112;120]	104 [98;108]	123 [118;129]	<0,01	<0,01
• максимальное	99 [96;103]	120 [116;125]	105 [100;108]	127 [121;132]	<0,01	<0,01
<i>среднее</i>						
• при поступлении	108 [104;112]	125 [122;130]	117 [113;120]	138 [132;143]	<0,01	<0,01
• максимальное	110 [106;114]	127 [124;132]	120 [115;124]	143 [136;148]	<0,01	<0,01
<b>Протеинурия (г/л)</b>						
<i>в разовой порции</i>						
• при поступлении	1,25 [0,62;1,74]	3,36 [2,97;3,80]	2,30 [1,82-2,76]	4,38 [3,74-5,14]	<0,01	<0,01
• максимальная	1,58 [0,94;2,05]	3,74 [3,25;4,20]	2,48 [2,07;2,89]	4,77 [4,35;5,53]	<0,01	<0,01
<i>в суточном кол-ве мочи (г/сут)</i>	0,99 [0,58;1,42]	3,86 [2,56;4,50]	2,05 [1,74;2,41]	4,83 [3,86;5,57]	<0,01	<0,01

Примечание. В столбцах p<sub>умер</sub> и p<sub>тяж</sub> приведено значение данной статистики для межгруппового сравнения показателей, характеризующих соответственно умеренную и тяжелую ПЭ, по критерию U-Манна-Уитни (p<0,05).

Необходимо отметить, что у всех беременных с ПЭ уровень систолического и диастолического АД соответствовал критериям тяжести развившейся патологии и зачастую выступал определяющим, так как значения протеинурии могли соответствовать более легкому течению. Выявлено, что среди женщин с тяжелой ПЭ в I и II группах в 27,3% (9/33) и 10% (2/20) наблюдений соответственно уровень протеинурии в разовой порции мочи был <3,0 г/л. Суточная протеинурия у женщин с тяжелой ПЭ в I и II группах соответствовала критериям тяжести в 21,2% (7/33) и 45% (9/20) наблюдений соответственно. У беременных III и IV групп динамика АД соответствовала «норме беременности». Выявленные единичные случаи однократного ситуационного повышения систолического АД до 140 мм рт.ст. у женщин с МС не требовали медикаментозного лечения.

Нами выявлено, что показатели АД и протеинурии не имели статистически значимых различий у женщин с ранним и поздним началом ПЭ при умеренной (таблица 16) и тяжелой (таблица 17) степенях тяжести в каждой из групп ( $p > 0,05$ ). Данная закономерность отражает схожесть течения ранней и поздней ПЭ по основным критериям тяжести, несмотря на существующее мнение о гетерогенности данных форм.

**Таблица 16 – Характеристики течения умеренной ПЭ различных сроков клинической манифестации у беременных групп сравнения (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Характеристики течения	I группа, n=56			II группа, n=30		
	ранняя умеренная ПЭ, n=16	поздняя умеренная ПЭ, n=40	p	ранняя умеренная ПЭ, n=11	поздняя умеренная ПЭ, n=19	p
<b>Артериальное давление (мм рт.ст.)</b>						
<i>систолическое</i>						
• при поступлении	146 [143;150]	145 [142;148]	0,72	155 [151;158]	152 [149;155]	0,60
• максимальное	150 [145;153]	147 [143;151]	0,64	156 [152;158]	155 [150;158]	0,74
<i>диастолическое</i>						
• при поступлении	98 [93;102]	95 [91;100]	0,32	105 [100;108]	103 [96;107]	0,38
• максимальное	101 [97;103]	98 [96;101]	0,45	105 [102;108]	104 [99;108]	0,65
<i>среднее</i>						
• при поступлении	109 [105;112]	107 [104;112]	0,51	119 [114;122]	116 [112;119]	0,42
• максимальное	112 [108;115]	110 [106;114]	0,58	121 [117;125]	119 [113;123]	0,36
<b>Протеинурия (г/л)</b>						
<i>в разовой порции</i>						
• при поступлении	1,32 [0,62;1,78]	1,20 [0,56;1,65]	0,25	2,41 [1,99-2,86]	2,24 [1,84-2,69]	0,28
• максимальная	1,64 [1,00;2,10]	1,52 [0,87;2,03]	0,29	2,56 [2,19;2,97]	2,40 [2,01;2,82]	0,27
<i>в суточном кол-ве мочи (г/сут)</i>	1,06 [0,65;1,48]	0,94 [0,53;1,38]	0,37	2,11 [1,82;2,46]	2,01 [1,71;2,36]	0,42

Примечание. В столбце p приведено значение данной статистики для межгруппового сравнения по критерию U-Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 17 – Характеристики течения тяжелой ПЭ различных сроков клинической манифестации у беременных групп сравнения (Me (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>))**

Характеристики течения	I группа, n=33			II группа, n=20		
	ранняя тяжелая ПЭ, n=15	поздняя тяжелая ПЭ, n=18	p	ранняя тяжелая ПЭ, n=11	поздняя тяжелая ПЭ, n=9	p
<b>Артериальное давление (мм рт.ст.)</b>						
<i>систолическое</i>						
• при поступлении	170 [165;176]	165 [161;170]	0,47	187 [179;195]	181 [174;189]	0,34
• максимальное	173 [168;185]	169 [164;179]	0,56	190 [182;203]	186 [177;197]	0,49
<i>диастолическое</i>						
• при поступлении	119 [114;123]	115 [112;118]	0,61	125 [119;132]	120 [116;128]	0,35
• максимальное	123 [120;128]	117 [113;121]	0,25	129 [124;135]	124 [120;131]	0,40
<i>среднее</i>						
• при поступлении	127 [123;132]	123 [120;129]	0,41	140 [134;146]	136 [130;140]	0,28
• максимальное	129 [125;133]	125 [121;130]	0,38	145 [139;152]	141 [134;147]	0,36
<b>Протеинурия (г/л)</b>						
<i>в разовой порции</i>						
• при поступлении	3,45 [3,07;3,89]	3,29 [2,89;3,73]	0,29	4,56 [3,94-5,31]	4,35 [3,73-5,10]	0,31
• максимальная	3,83 [3,38;4,33]	3,66 [3,21;4,16]	0,26	4,90 [4,39;5,68]	4,68 [4,21;5,56]	0,24
<i>в суточном кол-ве мочи (г/сут)</i>	3,95 [2,65;4,61]	3,78 [2,46;4,43]	0,28	4,91 [3,93;5,65]	4,75 [3,78;5,49]	0,30

Примечание. В столбце p приведено значение данной статистики для межгруппового сравнения по критерию U-Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

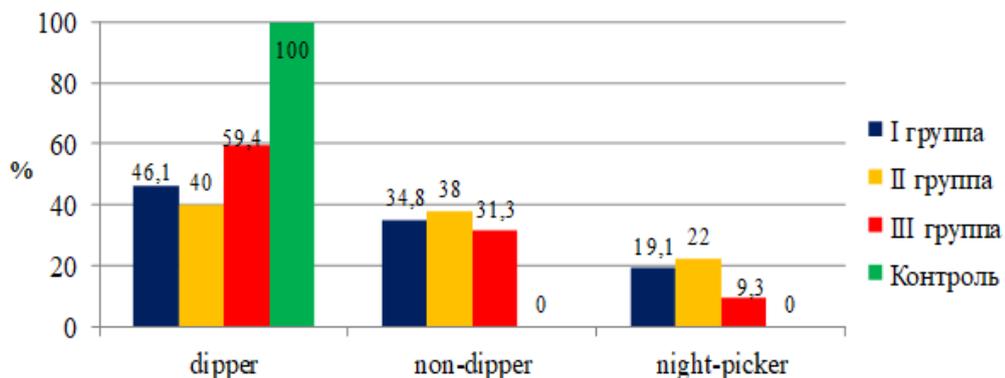
Особый интерес вызывает проведенный анализ особенностей суточной вариабельности АД и характеристик сна у беременных групп сравнения (таблица 18). В норме для здорового организма характерно снижение систолического и диастолического АД в ночное время на 10-20% по сравнению с дневным уровнем (тип суточной вариабельности *dipper*, дипперы). Все беременные контрольной группы имели данный тип суточной вариабельности АД. При ночном снижении уровня АД  $< 10\%$  имеет место тип вариабельности *non-dipper* (нондипперы), при повышении АД в ночное время – *night-picker* (найтпикеры). Данные типы суточной вариабельности являются патологическими и характерны для пациентов с эссенциальной АГ, МС [Altikardes Z.A. et al., 2019]. *Over-dipper* – вариант, при котором снижение АД в ночное время  $> 20\%$ , в исследовании не встречался.

**Таблица 18 - Особенности суточной вариабельности АД и характеристики сна у беременных групп сравнения (% (абс.ч.))**

Характеристики	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	IV группа n=30	$\chi^2$	p
<b>Особенности суточной вариабельности АД</b>						
- <i>dipper</i>	46,1 (41) <sup>xxxx</sup>	40,0 (20) <sup>xxxx</sup>	59,4 (19) <sup>xxxx</sup>	100,0 (30)	32,2	<0,001
- <i>non-dipper</i>	34,8 (31) <sup>xxxx</sup>	38,0 (19) <sup>xxxx</sup>	31,3 (10) <sup>xxx</sup>	0 (0)	15,4	0,002
- <i>night-picker</i>	19,1 (17) <sup>xx</sup>	22,0 (11) <sup>xx</sup>	9,3(3)	0 (0)	8,9	0,03
<b>Гестационное сонное апноэ</b>	53,9 (48) <sup>xxxx</sup>	66,0(33) <sup>xxxx,y</sup>	37,5 (12) <sup>xxxx</sup>	0 (0)	36,8	<0,001
<b>Субъективная оценка характеристик сна</b>						
- $\geq 22$ баллов	39,3 (35) <sup>xxxx</sup>	34,0 (17) <sup>xxxx</sup>	59,4 (19) <sup>xxxx</sup>	100,0 (30)	40,3	<0,001
- 19-21 баллов	18,0 (16) <sup>x</sup>	20,0 (10) <sup>xx</sup>	25,0 (8) <sup>xxx</sup>	0 (0)	8,0	0,04
- $\leq 18$ баллов	42,7 (38) <sup>xxxx,yy</sup>	46,0(23) <sup>xxxx,yy</sup>	15,6 (5)	0 (0)	26,8	<0,001

Примечание. В столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков ( $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с IV группой (x –  $p = 0,03$ , xx –  $p = 0,02$ , xxx –  $p = 0,01$ , xxxx –  $p < 0,001$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с III группой (y –  $p = 0,02$ , yy –  $p = 0,01$ ).

Патологические типы суточной вариабельности АД встречались только в I, II и III группах (рисунок 3). Тип суточной вариабельности АД non-dipper отмечен у 34,8% (31/89), 38% (19/50) и 31,3% (10/32) беременных I, II, III групп соответственно ( $\chi^2_{1-2} = 0,04$ ,  $p_{1-2} = 0,85$ ,  $\chi^2_{1-3} = 0,02$ ,  $p_{1-3} = 0,88$ ,  $\chi^2_{2-3} = 0,15$ ,  $p_{2-3} = 0,67$ ). Количество женщин с типом суточной вариабельности night-picker в I и II группах было в 2 раза больше, чем при МС без ПЭ.



**Рисунок 3 – Распределение типов суточной вариабельности АД у беременных групп сравнения.**

При межгрупповом сравнении беременных с ПЭ следует отметить, что частота патологических типов суточной вариабельности АД была сопоставима с

незначительным преобладанием во II группе. Важно отметить сопоставимость и однотипность указанных нарушений как у беременных без метаболических изменений, так и с метаболическими нарушениями, что подтверждает схожесть механизмов развития ПЭ и МС.

Физиологические изменения дыхательной системы при беременности несут в себе предпосылки затрудненного дыхания, в том числе и во сне [Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., 2019]. В результате формируется специфическое нарушение в форме гестационного сонного апноэ, аналога синдрома обструктивного апноэ сна (отдельный клинический вариант МС). Как известно, при эпизодах апноэ возникает гипоксия, приводящая к окислительному стрессу – одному из важных патогенетических механизмов ПЭ. Нами отмечено, что среди женщин I и II групп сравнения сонное апноэ встречалось в 1,4 и 1,8 раз чаще, чем у женщин с МС без реализации ПЭ, причем между II и III группами выявлены статистически значимые различия ( $\chi^2_{2-3}=5,30$ ,  $p_{2-3}=0,02$ ). Тем самым отражена важная роль гестационного сонного апноэ в развитии гипертензивных осложнений при беременности. В контрольной группе гестационное сонное апноэ не выявлено.

Анализ субъективной оценки характеристик сна, осуществляемой при помощи анкеты Я.И. Левина (1995), показал, что у женщин I, II и III групп имеются нарушения сна. В группе контроля все беременные в ходе анкетирования набрали  $\geq 22$  баллов, что является нормой. Пограничный уровень баллов между нормой и нарушениями сна (19-21 балл) в I, II и III группах имел место в 18,0% (16/89), 20,0% (10/50) и 25,0% (8/32) наблюдений соответственно ( $\chi^2_{1-2}=0,01$ ,  $p_{1-2}=0,95$ ,  $\chi^2_{1-3}=0,36$ ,  $p_{1-3}=0,55$ ,  $\chi^2_{2-3}=0,06$ ,  $p_{2-3}=0,79$ ). У женщин I и II групп исследования по сравнению с III группой достоверно чаще встречалась инсомния ( $\leq 18$  баллов; плохое качество ночного сна с частыми пробуждениями, негативными сновидениями, длительным засыпанием, сонливостью в дневное время) – 42,7% (38/89), 46,0% (23/50) и 15,6% (5/32) соответственно ( $\chi^2_{1-2}=0,04$ ,  $p_{1-2}=0,84$ ,  $\chi^2_{1-3}=6,39$ ,  $p_{1-3}=0,01$ ,  $\chi^2_{2-3}=6,71$ ,  $p_{2-3}=0,01$ ). Следовательно, показана важная роль нарушения сна в развитии ПЭ, реализующаяся через центральные механизмы патогенеза данного осложнения гестации.

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 (таблица 19). У беременных с ранней и поздней ПЭ патологические типы суточной вариабельности АД встречались соответственно в 61,3% (19/31) и 50,0% (29/58) в I группе ( $\chi^2=0,63$ ,  $p=0,43$ ), в 68,2% (15/22) и 53,6% (15/28) во II группе ( $\chi^2=0,57$ ,  $p=0,45$ ). Гестационное сонное апноэ выявлено у 61,3% (19/31) и 50,0% (29/58) женщин I группы с ранней и поздней ПЭ соответственно, во II группе аналогичным образом – в 68,2% (15/22) и 60,7% (17/29) наблюдений. Около половины женщин в обеих группах имели нарушения сна, при этом в I – 45,2% (14/31) и 41,2% (24/58) наблюдений ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,91$ ), во II – 50,0% (11/22) и 42,9% (12/28) при ранней и поздней ПЭ соответственно ( $\chi^2=0,05$ ,  $p=0,83$ ). Полученные данные в очередной раз подтвердили отсутствие гетерогенности ранней и поздней ПЭ.

**Таблица 19 - Особенности суточной вариабельности АД и характеристики сна у беременных с ранней и поздней ПЭ в группах сравнения (% (абс.ч.))**

Характеристики	I группа, n=89				II группа, n=50			
	ранняя ПЭ, n=31	поздняя ПЭ, n=58	$\chi^2$	p	ранняя ПЭ, n=22	поздняя ПЭ, n=28	$\chi^2$	p
<b>Особенности суточной вариабельности АД</b>								
- <i>dipper</i>	38,7(12)	50,0 (29)	0,63	0,43	31,8 (7)	46,4 (13)	0,57	0,45
- <i>non-dipper</i>	35,5 (11)	34,5 (20)	0,02	0,89	40,9 (9)	35,7 (10)	0,01	0,93
- <i>night-picker</i>	25,8 (8)	15,5 (9)	0,80	0,37	27,3 (6)	17,9 (5)	0,21	0,65
<b>Гестационное сонное апноэ</b>	61,3 (19)	50,0 (29)	0,63	0,43	68,2 (15)	60,7 (17)	0,06	0,80
<b>Субъективная оценка характеристик сна</b>								
- $\geq 22$ баллов	35,5 (11)	41,4 (24)	0,10	0,75	31,8 (7)	35,7 (10)	0,01	0,95
- 19-21 баллов	19,4 (6)	17,2 (10)	0,01	0,96	18,2 (4)	21,4 (6)	0,01	0,94
- $\leq 18$ баллов	45,2 (14)	41,4 (24)	0,01	0,91	50,0 (11)	42,9 (12)	0,05	0,83

Примечание. Расчет статистической значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p<0,05$ ).

Необходимо отметить, что 15 (16,9%) женщин I группы и 9 (18,0%) женщин II группы имели осложненную тяжелую ПЭ, при этом межгрупповых статистических различий по показателю осложненного течения не получено ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,95$ ) - таблица 20. Соответственно I и II группам ПОНРП выявлена в

6,7% (6/89) и 8,0% (4/50) наблюдений ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,95$ ), HELLP-синдром – в 3,4% (3/89) и 4,0% (2/50) наблюдений ( $\chi^2=0,08$ ,  $p=0,78$ ), отек и кровоизлияние в сетчатку (отслойки сетчатки не выявлено) – в 5,8% (5/89) и 8,0% (4/50) наблюдений ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,85$ ), олигурия – в 4,5% (4/89) и 6,0% (3/50) случаев ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,98$ ), что отражает схожесть осложнений ПЭ у женщин высокого риска без метаболических нарушений и с МС. Анализ распределения осложнений между ранней и поздней ПЭ в каждой из групп также не показал статистически значимых различий по выявленным осложнениям ( $p>0,05$ ): в I группе соответственно ранней и поздней ПЭ ПОНРП выявлена в 9,7% (3/31) и 5,2% (3/58) наблюдений ( $\chi^2=0,13$ ,  $p=0,72$ ), HELLP-синдром – в 6,5% (2/31) и 1,7% (1/58) наблюдений ( $\chi^2=0,31$ ,  $p=0,58$ ), отек и кровоизлияние в сетчатку – в 6,5% (2/31) и 5,2% (3/58) наблюдений ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,94$ ), олигурия – в 6,5% (2/31) и 3,4% (2/58) случаев ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,91$ ); во II группе соответственно ранней и поздней ПЭ ПОНРП выявлена в 9,1% (2/22) и 7,1% (2/28) наблюдений ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,78$ ), HELLP-синдром – в 4,5% (1/22) и 3,6% (1/28) наблюдений ( $\chi^2=0,31$ ,  $p=0,58$ ), отеки и кровоизлияние в сетчатку – в 4,5% (1/22) и 10,7% (3/28) наблюдений ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,78$ ), олигурия – в 4,5% (1/22) и 7,1% (2/28) случаев ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,82$ ). Сравнительный анализ осложненного течения ПЭ в общей сложности у всех беременных групп сравнения при ранней и поздней манифестации также не показал статистически значимых различий: 26,4% (14/53) для ранней ПЭ и 19,7% (17/86) для поздней ПЭ в I и II группах в целом ( $\chi^2=0,50$ ,  $p=0,48$ ).

**Таблица 20 – Патологические состояния, характеризующие осложненную тяжелую ПЭ (% (абс.ч.))**

Патологическое состояние	I группа, n=89	II группа, n=50	$\chi^2$	p
ПОНРП	6,7 (6)	8,0 (4)	0,01	0,95
HELLP-синдром	3,4 (3)	4,0 (2)	0,08	0,78
Отек, кровоизлияние, отслойка сетчатки	5,8 (5)	8,0 (4)	0,04	0,85
Олигурия	4,5 (4)	6,0 (3)	0,01	0,98
Количество беременных с осложненной тяжелой ПЭ	16,9 (15)	18,0 (9)	0,01	0,95
Количество осложнений на 1 беременную	0,20	0,26		
Количество осложнений на 1 беременную с осложненной тяжелой ПЭ	1,2	1,4		

Примечание. Расчет статистической значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p<0,05$ ).

Проведен анализ распределения патологии, связанной с функционированием маточно-плацентарно-плодового комплекса, у беременных с ранней и поздней ПЭ. Полученные данные приведены в таблице 21.

**Таблица 21 – Распределение патологии, связанной с функционированием маточно-плацентарно-плодового комплекса, у беременных с ранней и поздней ПЭ в группах сравнения (% (абс.ч.))**

Патология	I группа, n=89				II группа, n=50			
	ранняя ПЭ, n=31	поздняя ПЭ, n=58	$\chi^2$	p	ранняя ПЭ, n=22	поздняя ПЭ, n=28	$\chi^2$	p
Угроза прерывания беременности:	41,9 (13)	25,8 (15)	1,73	0,19	63,6 (14)	46,4(13)	0,86	0,35
- без ретрохориальной гематомы	16,1 (5)	20,7 (12)	0,06	0,81	36,4 (8)	39,3 (11)	0,01	0,93
- с ретрохориальной гематомой	25,8 (8)	5,1 (3)	6,15	<b>0,01</b>	27,3 (6)	7,1 (2)	2,37	0,12
Маловодие	19,4 (6)	8,6 (5)	1,27	0,26	22,7 (5)	10,7 (3)	0,58	0,45
Многоводие	9,8 (3)	10,3 (6)	0,07	0,79	13,6 (3)	10,7 (3)	0,02	0,90
Хроническая плацентарная недостаточность	41,9 (13)	39,6 (23)	0,01	0,96	45,5 (10)	42,9 (12)	0,01	0,92
- I ст. (дисфункция плаценты)	3,2 (1)	6,9 (4)	0,05	0,82	4,5 (1)	10,7 (3)	0,07	0,78
- II ст. (декомпенсированная ПН)	25,8 (8)	20,7 (12)	0,08	0,78	31,8 (7)	17,9 (5)	0,66	0,42
• II А ст.	3,2 (1)	6,9 (4)	0,05	0,82	4,5 (1)	3,6 (1)	0,31	0,58
• II Б ст.	6,5 (2)	6,9 (4)	0,13	0,72	9,1 (2)	7,1 (2)	0,07	0,78
• II В ст.	16,1 (5)	6,9 (4)	1,01	0,31	18,2 (4)	7,1 (2)	0,57	0,45
- III ст. (прогрессирующая декомпенсированная ПН)	16,1 (5)	10,3 (6)	0,20	0,65	13,6 (3)	10,7 (3)	0,02	0,90
- IV ст. (критическая ПН)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Задержка роста плода	32,3 (10)	20,6 (12)	0,90	0,34	36,4 (8)	17,9 (5)	1,34	0,25
- I степени	3,2 (1)	6,9 (4)	0,05	0,82	4,5 (1)	3,6 (1)	0,31	0,58
- II степени	19,3 (6)	10,3 (6)	0,74	0,39	22,7 (5)	10,7 (3)	0,58	0,44
- III степени	9,8 (3)	3,4 (2)	0,54	0,46	9,1 (2)	3,6 (1)	0,05	0,83

Примечание. Расчет статистической значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p < 0,05$ ).

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 ( $\chi^2=1,73$ ,  $p=0,19$  и  $\chi^2=0,86$ ,  $p=0,35$ ). Привлекают внимание статистически значимые различия по частоте угрозы прерывания беременности с ретрохориальной гематомой, которая отмечена у 25,8% (8/31) женщин с ранней и

у 5,1% (3/58) с поздней ПЭ в I группе ( $\chi^2=6,15$ ,  $p=0,01$ ), у 27,3% (6/22) с ранней и у 7,1% (2/28) с поздней ПЭ во II группе ( $\chi^2=2,37$ ,  $p=0,12$ ). Маловодие в I и II группах при ранней манифестации ПЭ составило 19,4% (6/31) и 22,7% (5/22) наблюдений, что более чем в 2 раза превышает показатели при поздней реализации – 8,6% (5/58) и 10,7% (3/28) соответственно, но данные различия не имели статистической значимости (I группа -  $\chi^2=1,27$ ,  $p=0,26$ , II группа -  $\chi^2=0,58$ ,  $p=0,45$ ). ХПН осложнила течение гестации у 41,9% (13/31) и 39,6% (23/58) беременных с ранней и поздней ПЭ в I группе ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,96$ ), у 45,5% (10/22) и 42,9% (12/50) во II группе ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,92$ ). Соответственно ранней и поздней ПЭ были выявлены: дисфункция плаценты - 3,2% (1/31) и 6,9% (4/58) в I группе ( $\chi^2=0,05$ ,  $p=0,82$ ), 4,5% (1/22) и 10,7% (3/28) во II группе ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,78$ ), ХПН II-III степени – 41,9% (13/31) и 31,0% (18/58) в I группе ( $\chi^2=0,63$ ,  $p=0,43$ ), 45,4% (10/22) и 28,6% (8/28) во II группе ( $\chi^2=0,88$ ,  $p=0,35$ ). Исходя из результатов проведенного анализа, 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.

Задержка роста плода среди женщин I и II групп с ранней ПЭ имела место в 1,6 и 2,0 раза чаще, чем с поздней. В соответствии с тяжестью ХПН для ранней ПЭ характерны более тяжелые формы ЗРП. ЗРП II-III степени была выявлена в 29,1% (9/31) и 13,7% (8/58) наблюдений I группы ( $\chi^2=2,13$ ,  $p=0,14$ ), в 31,8% (7/22) и 14,3% (4/28) наблюдений II группы ( $\chi^2=1,30$ ,  $p=0,25$ ) при ранней и поздней ПЭ соответственно. Отсутствие статистической разницы доказывает клиническую схожесть плацентарной патологии при ранней и поздней ПЭ, несмотря на прослеживающееся утяжеление ЗРП при ранней ПЭ.

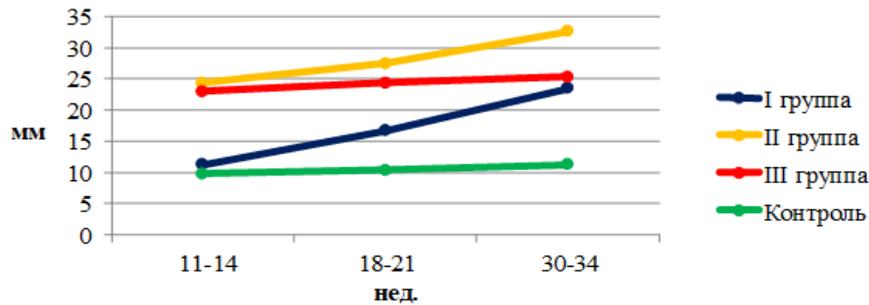
Особый интерес вызывают результаты исследования характера накопления и распределения жировой ткани в динамике беременности у женщин групп сравнения (таблица 22). Показано, что общая прибавка массы тела за беременность в I и II группах превышает общепринятые нормы и статистически значимо отличается от параметров III и IV групп, в которых показатели укладываются в референсные границы.

**Таблица 22 – Характер накопления и распределения жировой ткани в динамике беременности у женщин групп сравнения (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Показатель	I группа, n=89	II группа, n=50	III группа, n=32	IV группа, n=30
I триместр				
Прибавка массы тела за I триместр (кг)	1,6 [1,3;1,9]	1,3 <sup>v,x</sup> [1,1;1,6]	1,1 <sup>v,x</sup> [0,8;1,4]	1,5 [1,3;1,8]
тППЖ (мм)	11,2 [6,4;13,3]	24,4 <sup>v,x</sup> [17,1;28,7]	23,0 <sup>v,x</sup> [17,5;28,0]	9,8 [6,0;13,1]
тПКЖ (мм)	9,4 [5,1;13,5]	27,3 <sup>v,x</sup> [24,2;31,9]	26,2 <sup>v,x</sup> [22,7;31,5]	9,5 [5,7;13,6]
ИЖБС	1,1 [1,0;1,2]	0,8 <sup>v,x</sup> [0,7;0,9]	0,8 <sup>v,x</sup> [0,6;0,9]	1,0 [0,8;1,1]
II триместр				
Прибавка массы тела за два триместра (кг)	7,2 <sup>x,y</sup> [6,5;7,7]	6,8 <sup>v,x,y</sup> [6,2;7,3]	4,5 <sup>v,x,y</sup> [3,9;4,9]	4,9 <sup>v,y</sup> [4,5;5,3]
тППЖ (мм)	16,7 <sup>x,y</sup> [13,5;19,2]	27,5 <sup>v,x,y</sup> [22,8;31,7]	24,4 <sup>v,x</sup> [19,3;28,9]	10,3 <sup>v</sup> [8,1;13,8]
тПКЖ (мм)	12,6 <sup>y</sup> [8,3;15,7]	25,8 <sup>v,x,y</sup> [20,8;29,5]	25,5 <sup>v,x,y</sup> [21,6;28,2]	11,7 <sup>y</sup> [7,3;15,3]
ИЖБС	1,3 <sup>x,y</sup> [1,2;1,4]	1,1 <sup>v,x,y</sup> [1,0;1,2]	0,9 <sup>v,y</sup> [0,8;1,0]	0,9 <sup>v</sup> [0,8;1,0]
III триместр				
Прибавка массы тела за беременность (кг)	16,5 <sup>x,y,z</sup> [14,1;18,7]	16,2 <sup>x,y,z</sup> [14,3;18,9]	11,3 <sup>v,y,z</sup> [9,3;12,4]	11,8 <sup>v,y,z</sup> [10,9;12,9]
тППЖ (мм)	23,5 <sup>x,y,z</sup> [20,3;27,8]	32,6 <sup>v,x,y,z</sup> [28,4;34,5]	25,3 <sup>x,y</sup> [21,3;29,2]	11,2 <sup>v,y</sup> [8,8;14,6]
тПКЖ (мм)	14,4 <sup>y,z</sup> [10,3;18,5]	24,1 <sup>v,x,y</sup> [20,0;28,5]	24,6 <sup>v,x,y</sup> [20,8;27,6]	13,5 <sup>y,z</sup> [9,6;17,3]
ИЖБС	1,6 <sup>x,y,z</sup> [1,5;1,7]	1,4 <sup>v,x,y,z</sup> [1,3;1,6]	1,0 <sup>v,x,y</sup> [0,9;1,1]	0,8 <sup>v,y</sup> [0,7;1,0]

Примечание. Расчет статистической значимости по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони ( $p < 0,008$ ): v - статистически значимое отличие с I группой ( $p < 0,001$ ), x - статистически значимое отличие с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Статистическая значимость различий для зависимых выборок оценивалась по критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ ): y - статистически значимое отличие с I триместром ( $p < 0,001$ ); z - статистически значимое отличие со II триместром ( $p < 0,001$ ).

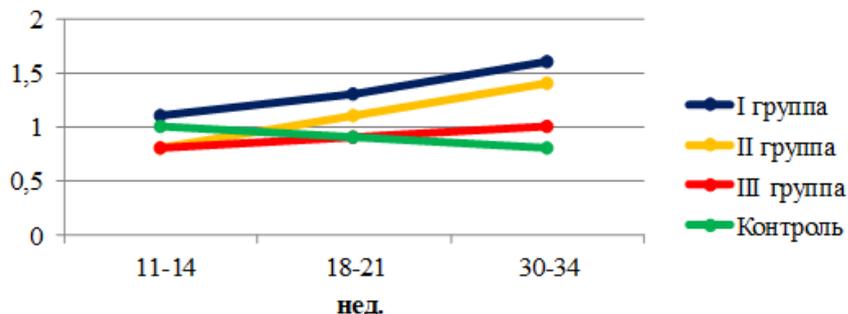
Важно, что у женщин с ПЭ увеличение жировой ткани осуществляется преимущественно за счет преперитонеального жира, являющегося важнейшим звеном в патогенезе МС. По данным трансабдоминального УЗИ толщина преперитонеального жира (тППЖ) у женщин I и II групп сравнения во 2-ом и 3-ем триместрах статистически значимо увеличивалась ( $p < 0,001$ ) и за всю беременность отмечен рост в 2,1 и 1,3 раза соответственно (рисунок 4), в то время как толщина подкожного жира (тПКЖ) в I группе увеличилась только в 1,5 раза, а во II группе даже уменьшилась, что обусловлено растяжением брюшной стенки растущей маткой и меньшим объемом отложения жировой ткани на единицу площади.



**Рисунок 4 – Среднее значение тППЖ в динамике гестации у беременных групп сравнения.**

Представленные изменения наглядно отражает динамика индекса жира брюшной стенки (рисунок 5), значение которого  $>1,0$  свидетельствует о висцеральном типе жировоголожения брюшной стенки: в I группе статистически значимое увеличение в 1,5 раза (I триместр – 1,1, III триместр – 1,6;  $p<0,001$ ), во II группе - в 1,75 раза (I триместр – 0,8, III триместр – 1,4;  $p<0,001$ ).

Все статистически значимые отличия между I и II группами обусловлены изначально существующей избыточной массой тела при МС, однако динамика изменений имеет схожие тенденции. Выявленный характер накопления и распределения жировой ткани в динамике беременности свидетельствует об общих закономерностях при формировании ПЭ у женщин как с МС, так и без МС. У женщин с МС без ПЭ отмечен незначительный прирост тППЖ – в 1,1 раза, ИЖБС – в 1,25 раза. У женщин с физиологической беременностью увеличивалась преимущественно подкожная жировая ткань, в связи с чем ИЖБС к концу гестации стал статистически значимо ниже по сравнению с I триместром ( $p<0,001$ ).



**Рисунок 5 – Среднее значение ИЖБС в динамике гестации у беременных групп сравнения.**

Таким образом, в результате проведенного анализа клинического течения и особенностей реализации ПЭ у женщин высокого риска без метаболических

нарушений и с МС нами получены следующие результаты: при частоте реализации ПЭ в группе высокого риска 49,4%, значительно превышающей популяционные значения, в группе женщин с МС ПЭ развилась в 1,2 раза чаще – 61% ( $\chi^2_{1-2}=2,56$ ,  $p_{1-2}=0,11$ ), что свидетельствует о возможном участии в механизмах развития ПЭ метаболических нарушений. Между указанными группами отсутствуют статистически значимые различия по частоте реализации ПЭ различной степени тяжести и разных сроков клинической манифестации ( $p_{1-2}>0,05$ ). Проанализировав осложнения тяжелой ПЭ в обеих группах, нами установлено, что на фоне МС количество осложнений на 1 беременную составило 0,26, в группе с ПЭ без исходных метаболических нарушений – 0,20, при этом частота реализации осложнений не имела статистических различий ( $p_{1-2}>0,05$ ). Оценка типов суточной вариабельности АД показала схожее преобладание характерных для МС и эссенциальной АГ патологических типов вариабельности (non-dipper, night-ricker), как среди женщин с ПЭ на фоне МС, так и, что особо важно, у женщин с ПЭ группы высокого риска без метаболических нарушений. При этом отсутствуют статистически значимые отличия по частоте патологических типов суточной вариабельности АД между беременными с ПЭ на фоне МС и без МС ( $p_{1-2}>0,05$ ). Гестационное сонное апноэ, как аналог синдрома обструктивного апноэ сна при МС, присутствовало более чем у половины обследованных беременных I и II групп с отсутствием статистически значимых различий по частоте данной патологии ( $p_{1-2}>0,05$ ). Интерес вызывает характер накопления и распределения жировой ткани в динамике гестации. Женщины I и II групп имели патологическую прибавку массы тела за беременность – 16,5 кг и 16,2 кг соответственно ( $p_{1-2}>0,05$ ). У беременных группы высокого риска без метаболических нарушений, у которых реализовалась ПЭ, накопление жировой ткани осуществлялось преимущественно за счет преперитонеального жира, являющегося одним из ключевых в патогенезе МС. Аналогичная закономерность выявлена и у женщин II группы, однако выраженность накопления преперитонеального жира в динамике беременности была ниже, чем в I группе ( $p_{1-2}<0,05$ ), что может быть объяснено догестационно существующей избыточной массой тела. Суммируя представленные аргументы,

можно отметить поразительную схожесть как критериальных характеристик ПЭ в обеих группах, так и формирования патологических особенностей (патологические типы суточной вариабельности АД, гестационное сонное апноэ, накопление преперитонеального жира), характерных для МС, у беременных с ПЭ группы высокого риска без каких-либо догестационных метаболических нарушений. Все это наводит на вопрос: «А не имеют ли ПЭ и МС единый патогенез?».

В тоже время, необходимо отметить, что реализация ранних гестационных осложнений встречалась чаще у женщин с МС, причем различия между I и II группами имели статистическую значимость ( $p_{1-2} < 0,05$ ), что определяется важной ролью периконцепционных изменений при МС. Выявлена высокая частота реализации ХПН в I и II группах с преобладанием тяжелых форм, однако данная патология зафиксирована после 28 нед. гестации. Это свидетельствует в пользу того, что ранняя ишемия плаценты не является пусковым механизмом ПЭ и ключевым звеном в ее развитии (что не соответствует гипотезе о пусковой роли плацентарной ишемии в патогенезе ПЭ).

Заслуживают внимания данные, полученные в отношении особенностей клинического течения ранней и поздней ПЭ. У беременных с ранней ПЭ выявлено более частое (но без статистических различий) формирование патологии, связанной с функционированием маточно-плацентарно-плодового комплекса (угроза прерывания беременности, маловодие, ХПН). Ранней ПЭ сопутствовали более тяжелые формы ПН, что нашло отражение в прослеживаемом утяжелении ЗРП. Следовательно, дисфункция ФПК имеет большее влияние при формировании ранней ПЭ, однако отсутствие статистически значимых различий с поздней ПЭ указывает на то, что это влияние распространяется именно на скорость клинической реализации при общих механизмах развития ранней и поздней ПЭ. Показатели уровней АД и протеинурии, частоты реализации патологических типов суточной вариабельности АД, гестационного сонного апноэ и субъективной оценки характеристик сна не имеют статистической разницы между ранней и поздней клинической манифестацией ПЭ в обеих группах. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что разные сроки манифестации ПЭ не

следует рассматривать как фактор их патогенетической гетерогенности. Ранняя ПЭ и поздняя ПЭ имеют одинаковые критерии диагностики и степени тяжести, сопутствующие осложнения гестации и возможные осложнения при тяжелом течении и различаются лишь некоторой незначимо повышенной частотой патологии, ассоциированной с эмбрио(фето)плацентарной дисфункцией.

Полученные результаты анализа клинического течения беременности у женщин групп сравнения отражают лишь верхушку айсберга сложнейших патогенетических изменений. Поэтому с целью подтверждения общности патогенеза ПЭ и МС мы обратились к данным лабораторного обследования.

### **3.2. Результаты лабораторного мониторинга беременных группы высокого риска по преэклампсии, с метаболическим синдромом и здоровых женщин с неосложненным течением гестации**

Развитие беременности неукоснительно ведет к значительной перестройке функционирования организма, связанной в первую очередь с механизмами перенаправления энергопластических субстратов (глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты) к развивающемуся эмбрио(фето)плацентарному комплексу [Гордюнина С.В., 2013]. Эволюционно выработанные процессы гестационной адаптации позволяют организму женщины приспособиться к возникающим изменениям, обеспечивая благоприятный гестационный и перинатальный исходы [Чабанова Н.Б. и соавт., 2017]. В свою очередь срыв компенсаторно-приспособительных реакций приводит к развитию осложнений беременности, причем в настоящее время внимание исследователей все в большей степени привлекают дисметаболические механизмы формирования акушерской патологии [Радзинский В.Е. и соавт., 2016]. Лабораторный мониторинг параметров в динамике гестации с акцентом на метаболические показатели позволит оценить особенности, возникающие при физиологической беременности, у женщин высокого риска ПЭ и с МС, а также сопоставить лабораторную составляющую МС и ПЭ, имеющих схожее клиническое течение.

С целью выявления лабораторных параллелей при ПЭ и МС в динамике беременности были оценены группы метаболических (глюкоза венозной крови, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ЛПВП, КА, отношение ТГ/ЛПВП, мочевая кислота) и гормональных (инсулин, лептин, ПЛ, кортизол, норадреналин) показателей, маркеры эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (ЦЭК, метаболиты NO, ФН, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита, фракция незрелых тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с коллагеном), провоспалительного состояния (ФНО- $\alpha$ , СРБ, количество лейкоцитов, количество нейтрофилов, ИАЛ), плацентарного ангиогенеза (ФРП) и децидуализации стромальных клеток (ПАМГ-1), имеющих важную роль в развитии беременности и данных патологических состояний.

К одним из важных изменений, возникающих при беременности, относятся сдвиги метаболических показателей, анализ которых представлен в таблице 23.

**Таблица 23 – Уровни метаболических показателей у женщин групп сравнения в динамике гестации (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

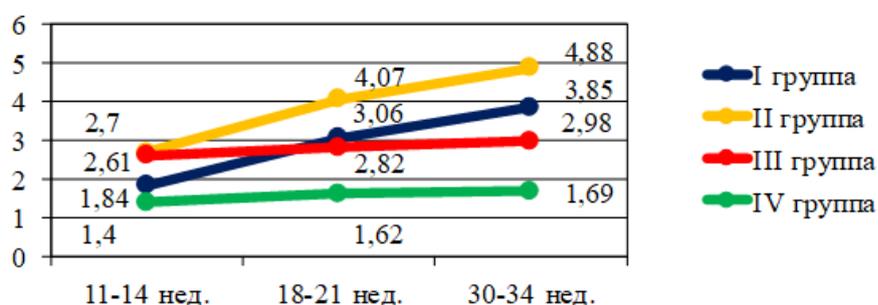
Срок гестации	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	IV группа n=30
Глюкоза (ммоль/л)				
11-14 нед.	4,4 [3,9;4,8]	4,6 [4,1;4,9]	4,5 [4,1;4,9]	4,5 [4,0;4,8]
18-21 нед.	4,2 [3,8;4,7]	4,5 [4,0;4,9]	4,3 [3,8;4,6]	4,4 [4,0;4,8]
30-34 нед.	4,2 [3,8;4,6]	4,4 [4,1;4,8]	4,2 [3,7;4,6]	4,3 [3,9;4,8]
НОМА-IR				
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]
КА				
11-14 нед.	3,5 <sup>x</sup> [3,0;3,9]	5,9 <sup>x,y</sup> [5,3;6,4]	5,1 <sup>x,y</sup> [4,3;5,6]	2,7 [2,3;3,0]
18-21 нед.	4,9 <sup>x,zzz</sup> [4,3;5,3]	6,8 <sup>x,y,zzz</sup> [6,3;7,3]	5,8 <sup>x,y,zzz</sup> [5,3;6,2]	3,4 <sup>zzz</sup> [3,1;3,9]
30-34 нед.	5,9 <sup>x,zzz,vv</sup> [5,5;6,3]	7,3 <sup>x,y,zzz,v</sup> [6,7;7,7]	6,2 <sup>x,zzz,v</sup> [5,8;6,8]	4,1 <sup>zzz,vv</sup> [3,6;4,7]
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 ( $x - p < 0,001$ ),  $y$  – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой ( $y - p < 0,001$ ). Статистическая значимость различий для зависимых выборок оценивалась 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 ( $v - p = 0,01$ ,  $vv - p < 0,001$ ).

У всех женщин рассчитывался индекс НОМА-IR, позволяющий количественно оценить степень ИР – важнейшего биологического феномена, вовлеченного в большинство физиологических процессов жизнедеятельности организма и выступающего при патологическом нарастании патогенетическим механизмом АГ, МС, СД 2 типа [Egion, K.A., Corkey V.E., 2017]. Оценивая НОМА-IR у беременных с физиологической гестацией, необходимо отметить, что динамика показателя отражает нарастание ИР, направленной на реализацию энергопластического обеспечения развивающегося плода, причем к 3-му триместру увеличение показателя приобретает статистическую значимость ( $p = 0,03$ ), что согласуется с данными литературы [Макишева Р.Т., 2016]. Проведенный анализ уровней НОМА-IR у женщин с «чистой» формой ПЭ показал, что уже с 11-14 нед. гестации отмечается выраженное нарастание показателя, статистически значимо превышающее значение контроля ( $p < 0,001$ ). Наличие во II и III группах МС, ведущим компонентом которого является патологическая ИР, определяет статистически значимое преобладание уровня НОМА-IR по сравнению с I и IV группами в 1-м триместре ( $p_{I-III}$ ,  $p_{I-II}$ ,  $p_{III-IV}$ ,  $p_{II-IV} < 0,001$ ). Важно, что у женщин с ПЭ I и II групп выявлен более интенсивный рост показателя со статистически значимым превышением в 18-21 нед. ( $p_I$ ,

$p_{II}<0,001$ ) и 30-34 нед. ( $p_I, p_{II}<0,001$ ) уровней предыдущего лабораторного тестирования. При этом у женщин с МС без ПЭ и в контрольной группе НОМА-IR увеличился в 1,08 и 1,16 раза в 18-21 нед. ( $p_{III}=0,56, p_{IV}=0,27$ ) и в 1,06 и 1,04 раза в 30-34 нед. гестации ( $p_{III}=0,69, p_{IV}=0,76$ ) соответственно. Выявленные закономерности представлены на рисунке 6. Важное патогенетическое значение ИР в развитии ПЭ находит отражение в том, что уже со 2-го триместра беременности у женщин с «чистой» формой ПЭ, не имеющих догестационных метаболических нарушений, отмечается преобладание НОМА-IR по сравнению с беременными с МС, достигающее статистической значимости в 30-34 нед. ( $p_{18-21}=0,31, p_{30-34}<0,001$ ).



**Рисунок 6 – Динамика уровней НОМА-IR у беременных групп сравнения.**

Адаптация к существующей при беременности ИР неразрывно связана с повышением секреции инсулина активированными  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, что проявляется в развитии компенсаторной ГИ (таблица 24, рисунок 7).

**Таблица 24 – Содержание гормонов и маркеров провоспалительного состояния у женщин групп сравнения в динамике гестации (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Срок гестации	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,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,v</sup> [25,5;40,8]
<b>Норадреналин (мкг/сут - в моче)</b>				
11-14 нед.	22,8 [16,2;28,1]	42,5 <sup>x,y</sup> [33,2;50,3]	34,7 <sup>x,y</sup> [29,2;45,9]	21,4 [15,4;27,3]
18-21 нед.	58,3 <sup>x,zzz</sup> [49,4;69,2]	84,6 <sup>x,y,zzz</sup> [72,8;95,2]	48,1 <sup>x,y,zz</sup> [39,3;56,4]	31,2 <sup>zzz</sup> [25,5;38,2]
30-34 нед.	92,2 <sup>x,zzz,vv</sup> [81,8;101,5]	117,3 <sup>x,y,zzz,vv</sup> [104,2;129,4]	57,4 <sup>x,y,zzz,v</sup> [49,1;68,6]	35,9 <sup>zzz</sup> [27,4;42,6]
<b>ФНО-α (пг/мл)</b>				
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]
<b>СРБ (мкг/мл)</b>				
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,zzz,v</sup> [11,6;18,2]	13,5 <sup>zzz,vv</sup> [9,1;15,9]
<b>Количество лейкоцитов (M(SD); x10<sup>9</sup>/л)</b>				
11-14 нед.	8,9 (1,7)	9,5 <sup>x</sup> (1,6)	8,8 (1,8)	8,5 (1,7)
18-21 нед.	10,3 <sup>x,zzz</sup> (1,3)	10,7 <sup>x,zzz</sup> (1,7)	9,7 <sup>zz</sup> (1,6)	9,2 <sup>zz</sup> (1,3)
30-34 нед.	10,7 <sup>x,zzz</sup> (1,5)	11,2 <sup>x,zzz</sup> (1,7)	10,2 <sup>zzz</sup> (1,3)	9,8 <sup>zzz</sup> (1,3)
<b>Количество нейтрофилов (M(SD); x10<sup>9</sup>/л)</b>				
11-14 нед.	6,1 (0,8)	6,5 <sup>x</sup> (1,0)	5,9 (0,7)	5,6 (0,6)
18-21 нед.	7,4 <sup>x,zzz</sup> (0,9)	7,7 <sup>x,zzz</sup> (1,2)	6,8 <sup>zzz</sup> (0,8)	6,4 <sup>zzz</sup> (0,7)
30-34 нед.	7,8 <sup>x,zzz</sup> (1,1)	8,2 <sup>x,zzz</sup> (1,3)	7,2 <sup>y,zzz</sup> (0,9)	6,9 <sup>zzz</sup> (0,8)
<b>Индекс активации лейкоцитов (M(SD);%)</b>				
18-21 нед.	34 <sup>x</sup> (8)	56 <sup>xx,y</sup> (10)	18 <sup>x,y</sup> (7)	-18 (10)
30-34 нед.	68 <sup>x,vv</sup> (9)	93 <sup>x,y,vv</sup> (12)	44 <sup>x,y,vv</sup> (8)	0 <sup>vv</sup> (9)

Примечание. Статистическая значимость различий при непараметрическом распределении количественной величины оценивалась по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони ( $p < 0,008$ ), для параметрических величин применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (апостериорные сравнения с применением критерия Тьюки,  $p < 0,05$ ); x – статистически значимая разница значений в сравнении с IV группой ( $x - p < 0,001$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой ( $y - p < 0,001$ ). Статистическая значимость различий для зависимых выборок оценивалась по критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ ); 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 ( $v - p = 0,01$ ,  $vv - p < 0,001$ ).

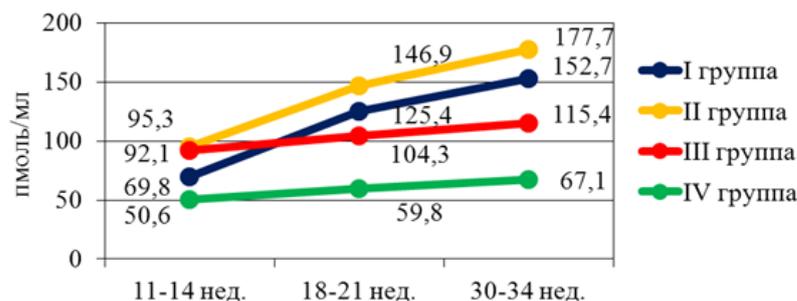
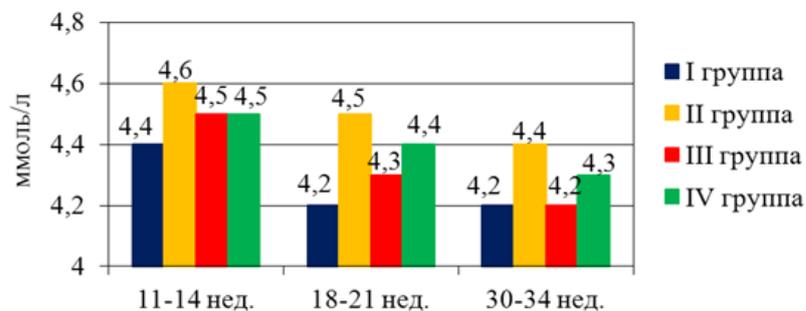


Рисунок 7 – Динамика содержания инсулина у беременных групп сравнения.

У женщин IV группы в динамике гестации отмечается физиологическое нарастание уровня инсулина, обеспечивающее благоприятное течение беременности. Так к 18-21 нед. концентрация инсулина возрастает в 1,2 раза ( $p=0,02$ ), а к 30-34 нед. – в 1,3 раза ( $p<0,001$ ) по сравнению со значением в 1-ом триместре. В свою очередь у женщин I, II, III групп с 11-14 нед. беременности содержание инсулина статистически значимо превышает показатель контрольной группы ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV}<0,001$  на каждом сроке обследования). В группе женщин с «чистой» формой ПЭ уровень инсулина характеризуется статистически значимым нарастанием в динамике гестации ( $p<0,001$ ), при этом в 11-14 нед. величина показателя меньше значения III группы ( $p<0,001$ ), а с 18-21 нед. гестации становится выше, чем у женщин с МС без ПЭ ( $p<0,001$ ). Выявленная у беременных I группы патологическая ГИ, характерная для МС, реализует свой вклад в развитие ПЭ через доказанные патогенетические механизмы: формирование вегетативного дисбаланса с развитием гиперсимпатикотонии ввиду растормаживания стволовых структур, повышение сосудистой чувствительности к прессорным воздействиям путем регуляции трансмембранного тока ионов ( $\uparrow Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $\downarrow K^+$  в клетке), повышение пролиферативной активности и гипертрофия миоцитов сосудистой стенки, стимуляция РААС, задержка ионов  $Na^+$  в дистальных канальцах нефрона и др. [Дедов И.И., 2019]. Формирование ПЭ у женщин II группы имеет отражение в статистически значимом преобладании содержания инсулина с 18-21 нед. по сравнению со III группой ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ). Подтверждением важности нарастания ИР и ГИ в механизме развития ПЭ выступают результаты корреляционного анализа, согласно которым 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 с коллагеном ( $r=0,81$ ;  $r=0,87$ , 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  $p<0,001$ ). Так же выявлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнями инсулина, НОМА-IR и концентрацией мочевой кислоты ( $r=0,69$ ;  $r=0,70$ , при  $p<0,05$ ), ФН ( $r=0,67$ ;  $r=0,71$ , при  $p<0,05$ ).

ИР и ГИ при беременности нацелены на перенаправление энергетических субстратов, основным из которых является глюкоза, к развивающемуся эмбрио(фето)плацентарному комплексу, анаболическая активность которого в десятки раз выше, чем в самом организме женщины [Шагалова Н.Я., 2016]. Данный механизм обеспечивает сохранение уровня глюкозы в рамках физиологической нормы, несмотря на формирование ИР и ГИ. В соответствии с критериями исключения все беременные имели уровень глюкозы венозной крови, не выходящий за верхнюю границу нормы (5,1 ммоль/л) - рисунок 8.

Межгрупповой анализ не показал достоверных различий между исследуемыми группами по уровню глюкозы в плазме венозной крови в 11-14 нед., 18-21 нед. и 30-34 нед. гестации ( $p > 0,05$  для всех групп). Несмотря на развитие ИР, оценка динамики показателя в течение беременности указывает на незначительное снижение концентрации глюкозы к 3-ему триместру во всех группах, что может быть объяснено облегченным переносом глюкозы к плоду вследствие градиента концентрации [Макишева Р.Т., 2016].



**Рисунок 8 – Динамика содержания глюкозы в плазме венозной крови у беременных групп сравнения.**

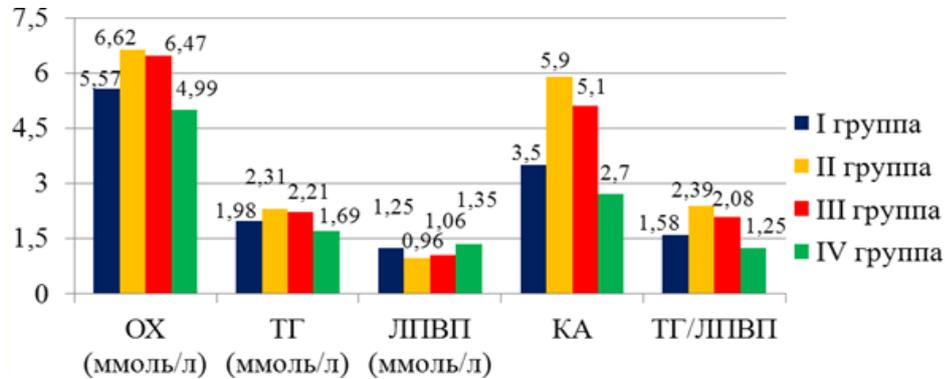
ИР при физиологической беременности активизирует липолитические процессы с мобилизацией значительного количества свободных жирных кислот [Chen X. et al., 2019]. Избыток СЖК, как и при МС, приводит к нарастанию атерогенных фракций липидов (ОХ, ТГ, ЛПНП), которые, как наиболее энергоёмкие субстраты, направлены на обеспечение потребностей материнского организма в условиях перенаправления глюкозы к плоду. У женщин IV группы в динамике гестации отмечается статистически значимое нарастание уровней ОХ, ТГ, КА, отношения ТГ/ЛПВП и статистически значимое снижение концентрации ЛПВП

( $p < 0,001$  по каждому показателю), что согласуется с вышеописанными механизмами. Важно отметить, что течение беременности у женщин как с ПЭ, так и с МС характеризуется схожим статистически значимым преобладанием изменений показателей липидного профиля по сравнению с контрольной группой ( $p_{Ox}, p_{TG}, p_{ЛПВП}, p_{КА}, p_{TG/ЛПВП} < 0,001$  на каждом сроке обследования) – рисунки 9, 10, 11. При этом наличие МС у женщин II и III групп определяет более выраженные изменения по всем показателям у данных беременных в 1-м триместре в отличие от I группы. Но в 18-21 нед. и 30-34 нед. гестации уровни ОХ и ТГ у женщин с «чистой» формой ПЭ приобретают схожие значения по сравнению с беременными с МС (18-21 нед. –  $p_{Ox} = 0,62$ ,  $p_{TG} = 0,53$ , 30-34 нед. –  $p_{Ox} = 0,54$ ,  $p_{TG} = 0,59$ ).

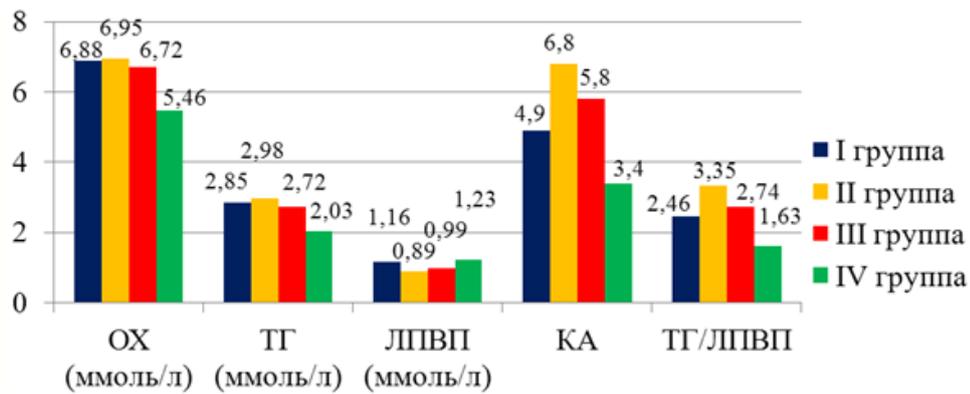
Изменения концентрации ЛПВП у женщин I группы имеют меньшую интенсивность, что подтверждается сохранением на 2-ом лабораторном тестировании статистической значимости различий со II ( $p < 0,001$ ) и III ( $p < 0,001$ ) группами сравнения. К 30-34 нед. беременности уровень ЛПВП при «чистой» ПЭ приближается к значениям в группе с МС без ПЭ ( $p = 0,68$ ), с 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. Так, различия по величине КА с III группой в 18-21 нед. гестации составили 1,18 раз ( $p < 0,001$ ), а в 30-34 нед. – 1,05 раза ( $p = 0,13$ ), по значению отношения ТГ/ЛПВП – 1,11 раз ( $p < 0,001$ ) и 1,03 раза ( $p = 0,57$ ) соответственно. Сочетание ПЭ и МС во II группе определяет наибольшую выраженность атерогенных изменений: КА – 7,3, отношение ТГ/ЛПВП – 3,84. Учитывая сохраняющиеся адаптивные реакции организма в условиях селективности ИР, часть пула атерогенных фракций липидов начинает откладываться в жировой ткани, при этом, согласно данным клинического анализа у беременных с ПЭ, жировая ткань увеличивается преимущественно за счет преперитонеального (висцерального) жира, специфичного для МС. Выявленные у женщин I, II, III групп схожие метаболические изменения: диабетогенные нарушения с формированием патологических ИР и ГИ, атерогенная

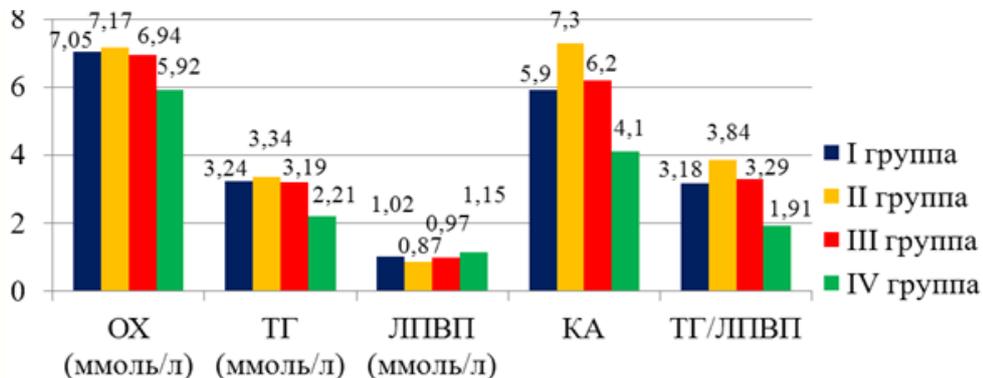
трансформация липидного профиля – через единые патогенетические механизмы, широко изученные при МС, вызывают активацию и повреждение эндотелия, тромбоцитов, ведут к развитию провоспалительных и оксидативных нарушений, характерных как для ПЭ, так и для МС [Patti A.M. et al., 2018].



**Рисунок 9 – Значения показателей, характеризующих липидный профиль, у беременных групп сравнения в 11-14 нед. гестации.**

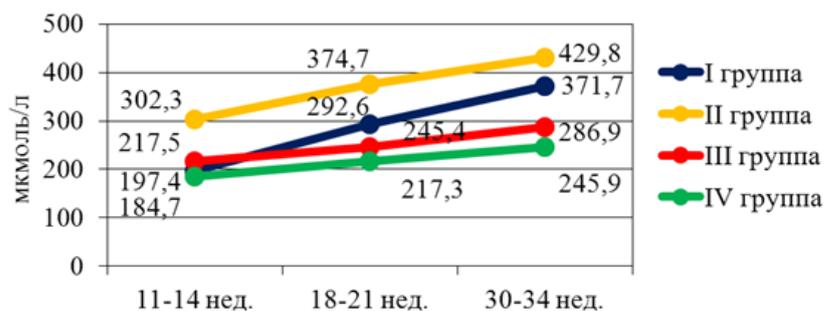


**Рисунок 10 – Значения показателей, характеризующих липидный профиль, у беременных групп сравнения в 18-21 нед. гестации.**



**Рисунок 11 – Значения показателей, характеризующих липидный профиль, у беременных групп сравнения в 30-34 нед. гестации.**

На рисунке 12 представлены данные по содержанию мочевой кислоты у женщин сравниваемых групп в динамике беременности.

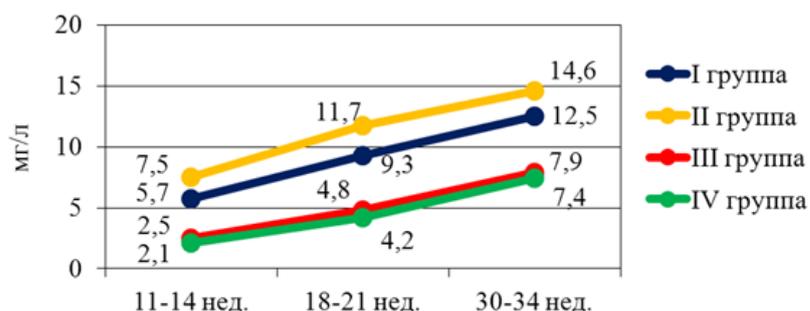


**Рисунок 12 – Динамика содержания мочевой кислоты у беременных групп сравнения.**

Помимо широко известных данных о мочевой кислоте, как о конечном продукте пуринового обмена, ведущем к развитию подагры, она является одним из наиболее эффективных и важных растворимых низкомолекулярных антиоксидантов в организме, обладает тропностью к оксиду азота и активирующим экспрессию гена ангиотензиногена эффектом [Белинина А.А., 2020]. Нами отмечено, что у женщин с физиологической гестацией отмечается нарастание уровня мочевой кислоты в пределах референсных границ при прогрессировании беременности: 11-14 нед. - 184,7 [163,4;207,9] мкмоль/л, 18-21 нед. - 217,3 [188,7;238,5] мкмоль/л ( $p=0,01$ , при сравнении с 1-м триместром), 30-34 нед. - 245,9 [218,6;269,3] мкмоль/л ( $p=0,01$ , при сравнении со 2-м триместром). Данное физиологическое повышение показателя обусловлено увеличением метаболизма АТФ, обеспечивающей развивающийся плод энергией, интенсификацией белкового обмена, и способствует антиоксидантной защите организма [Vezbabicheva T.S., 2020]. Однако избыточные уровни ИР и ГИ при МС и ПЭ способствуют развитию патологической гиперурикемии, путем повышенного образования мочевой кислоты из продуктов реакции синтеза жирных кислот при атерогенной перестройке липидного профиля и усиления почечной реабсорбции уратов, что приводит к функциональной дестабилизации эндотелиоцитов, тромбоцитарной активации и оксидативному стрессу [Stewart, D.J. et al., 2019]. Это подтверждается результатами корреляционного анализа, согласно которым выявлена сильная положительная связь между уровнем мочевой кислоты и количеством ЦЭК, агрегацией тромбоцитов с коллагеном ( $r=0,93$ ;  $r=0,86$ , при  $p<0,001$ ). В 11-14 нед. гестации женщины I группы имеют

значение показателя схожее с контролем ( $p=0,32$ ), при этом во II и III группах концентрация мочевой кислоты в аналогичный срок статистически значимо превышала уровень в I и IV группах ( $p<0,001$ ), что обусловлено догестационными изменениями при МС. На 2-м и 3-м лабораторных скринингах содержание мочевой кислоты в I, II и III группах статистически превышало значения контроля ( $p_{18-21}, p_{30-34}<0,001$  для каждой группы). Важно, что у женщин с «чистой» формой ПЭ урикемия не только достигала уровня, характерного для группы с МС без ПЭ, но и статистически значимо превышала его во 2-м и 3-м триместрах беременности ( $p_{18-21}, p_{30-34}<0,001$ ), что обусловлено ускоренным становлением механизмов патогенеза, реализация которых ограничена продолжительностью гестации.

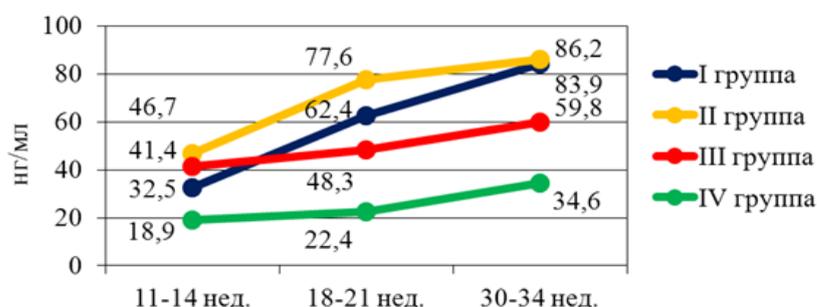
В настоящее время в развитии ПЭ плаценте отводится ведущая роль. Новое понимание участия данного провизорного органа возникает при углубленном изучении его секреторной функции, имеющей контринсулярную направленность и необходимой для адекватного энергопластического обеспечения плода путем формирования ИР. Одним из важнейших гормонов плаценты при беременности, обладающим наибольшим контринсулярным действием, является плацентарный лактоген, содержание которого в группах сравнения представлено на рисунке 13. Нами отмечено, что в динамике беременности при каждом последующем лабораторном тестировании концентрация ПЛ статистически значимо нарастает во всех группах ( $p<0,001$  в каждой группе). У женщин с физиологической гестацией и беременностью, протекающей на фоне МС без ПЭ, выявлено схожее содержание ПЛ, несмотря на незначительное преобладание показателя в III группе ( $p_{11-14}=0,27, p_{18-21}=0,25, p_{30-34}=0,37$ ).



**Рисунок 13 – Концентрация плацентарного лактогена у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

В рамках «нормы беременности» выявленное повышение ПЛ выступает одним из главных механизмов формирования физиологических ИР и ГИ, которые перенаправляют глюкозу, аминокислоты, свободные жирные кислоты к развивающемуся плоду [Lee J.K. et al., 2014]. При этом выявлено, что содержание ПЛ в крови женщин с ПЭ в I и II группах статистически значимо выше, чем у беременных III и контрольной групп ( $p_{I-III}$ ,  $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-III}$ ,  $p_{II-IV} < 0,001$  на каждом сроке лабораторного тестирования), что закономерно ведет к патологическому нарастанию уровней ИР и ГИ. У женщин II группы концентрация ПЛ имела наибольшие значения на всех сроках обследования.

Среди гормональных показателей, патогенетически связанных с метаболическими изменениями при беременности, вызывает интерес оценка содержания лептина, который помимо жировой ткани синтезируется в плаценте и молочных железах, участвует в развитии ИР и ГИ, гиперсимпатикотонии, влияет на энергетический баланс организма и функциональное состояние эмбрио(фето)плацентарного комплекса [Ökdemir D., 2018]. Динамика содержания лептина у беременных сравниваемых групп представлена на рисунке 14.

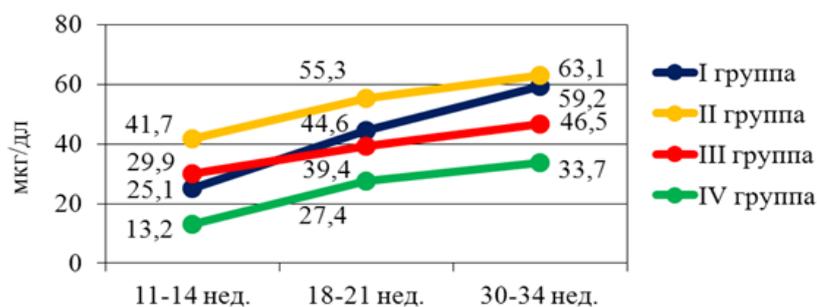


**Рисунок 14 – Содержание лептина у беременных групп сравнения в 11-14 нед., 18-21 нед., 30-34 нед. гестации.**

Уровни оцениваемого параметра имеют тенденцию к нарастанию в динамике беременности во всех группах, однако интенсивность указанных изменений значительно выше у женщин с реализовавшейся ПЭ. При физиологической беременности рост показателя к 18-21 нед. составил 1,2 раза ( $p=0,12$ ), а к 30-34 нед. гестации 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными 1-го тестирования. Выявленная направленность к формированию гиперлептинемии при физиологической беременности в очередной раз указывает на ее некоторую

схожесть с МС. В I, II, III группах значения показателя превышали уровень контроля ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$  в каждой группе). У женщин с «чистой» формой ПЭ увеличение концентрации лептина ко 2-му лабораторному тестированию составило 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), к 3-му – 2,6 раза ( $p < 0,001$ ). Аналогично высокая интенсивность нарастания показателя отмечена у беременных с ПЭ II группы: к 18-21 нед. – 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), к 30-34 нед. гестации – 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), при этом у женщин с МС без ПЭ рост показателя составил 1,2 ( $p = 0,01$ ) и 1,4 ( $p < 0,001$ ) раза соответственно. Важно, что в 11-14 нед. гестации уровень изучаемого маркера в I группе был статистически значимо ниже, чем в группах с МС, имеющих догестационные предпосылки гиперлептинемии ( $p_{I-II}$ ,  $p_{I-III} < 0,001$ ). Участие лептина в развитии ПЭ подтверждается тем, что ко 2-му лабораторному тестированию его концентрация в I группе становится выше по сравнению с III, что сохраняется до конца гестации ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ).

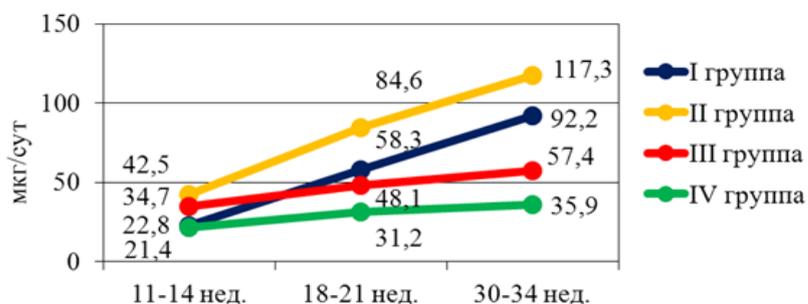
Учитывая перманентный характер компенсаторно-приспособительных механизмов при беременности, являющихся стрессовым фактором для организма женщины, важным является оценка кортизола – важнейшего неспецифического адаптивного гормона, также обладающего контринсулярным эффектом [Карасева Е.В., Гузий Е.А., 2018]. Результаты исследования показали, что женщины с физиологической гестацией имеют тенденцию к нарастанию уровня изучаемого показателя: 13,2 [9,3;18,7] мкг/дл, 27,4 [19,8;32,2] мкг/дл, 33,7 [25,5;40,8] мкг/дл на 1-м, 2-м и 3-м лабораторных обследованиях соответственно. У женщин I, II и III групп в 11-14 нед. гестации содержание кортизола в 1,9 ( $p < 0,001$ ), 3,2 ( $p < 0,001$ ) и 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно превышало значение контрольной группы – рисунок 15.



**Рисунок 15 – Содержание кортизола у беременных групп сравнения в 11-14 нед., 18-21 нед., 30-34 нед. гестации.**

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 ( $p<0,001$ ) в 18-21 нед. гестации. В 3-ем триместре уровень кортизола у женщин с «чистой» формой ПЭ в 1,3 раза выше, чем у женщин с МС без ПЭ ( $p<0,001$ ). Статистически значимое преобладание концентрации данного маркера у женщин с сочетанием МС и ПЭ над уровнями в I ( $p_{11-14}, p_{18-21}, p_{30-34}<0,001$ ) и III ( $p_{11-14}, p_{18-21}, p_{30-34}<0,001$ ) группах также свидетельствует о вовлеченности стрессового гормона в патогенетические механизмы ПЭ и МС, в частности в развитие патологических ИР и ГИ.

Важным гормональным показателем, отражающим функциональную активность симпато-адреналовой системы, является норадреналин, обладающий выраженным вазоспазмирующим эффектом, повышающий сердечный выброс и в дополнение ведущий к нарастанию резистентности тканей к инсулину [Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А., 2019]. Содержание норадреналина в суточной порции мочи у беременных групп сравнения представлено на рисунке 16.



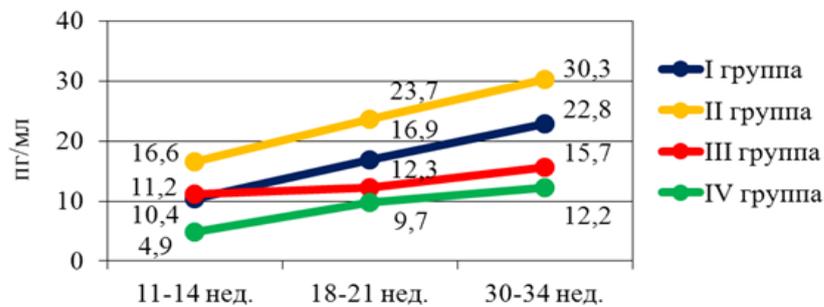
**Рисунок 16 – Содержание норадреналина в суточной порции мочи у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

Оценивая динамику изучаемого показателя в группе с физиологической беременностью, можно отметить, что к 18-21 нед. отмечается рост в 1,5 раза ( $p<0,001$ ), а к 30-34 нед. гестации еще в 1,2 раза ( $p=0,11$ ). Важно отметить, что у женщин с «чистой» формой ПЭ уровень норадреналина на 1-м лабораторном обследовании не преобладал над значением контроля ( $p=0,71$ ), при этом ко 2-му сроку тестирования различия приняли статистическую значимость ( $p<0,001$ ). Это можно объяснить формированием у беременных с ПЭ выраженной гиперинсулинемии ко 2-му триместру беременности, которая через

вышеописанные центральные механизмы регуляции вызывает активацию симпато-адреналовой системы и, как следствие, повышение АД. Данный механизм имеет место и при МС, в результате чего у женщин II и III групп уровень норадреналина в моче на 1-м сроке тестирования выше по сравнению с I и контрольной группами ( $p_{I-II}$ ,  $p_{I-III}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$ ). Патогенетические механизмы ПЭ определяют скорость и выраженность изменений изучаемого показателя в I и II группах, наглядно представленных на рисунке 16. Содержание норадреналина в суточной порции мочи у женщин с «чистой» формой ПЭ в 18-21 нед. гестации становится выше, чем при МС без ПЭ ( $p < 0,001$ ). Данная тенденция сохраняется и на 3-м лабораторном тестировании ( $p < 0,001$ ). Беременные II группы ввиду сочетанности патогенетических изменений ПЭ и МС имели самые высокие уровни норадреналина на всех сроках обследования, статистически значимо превышающие показатели во всех группах ( $p < 0,001$ ). Оценивая совокупность изменений гормональных показателей, можно отметить, выраженное сходство качественной направленности изменений при ПЭ и МС (вне беременности), несмотря на количественные различия параметров, определяемые в первую очередь высокой скоростью реализации патогенетических звеньев при ПЭ в отличие от МС, развивающегося планомерно в течение десятков лет.

Неоспоримым является факт наличия воспалительного компонента в механизмах развития ПЭ и МС. ФНО- $\alpha$  является важнейшим провоспалительным медиатором, выработка которого при физиологической беременности дополнительно активизируется в плаценте в ответ на умеренное повреждение децидуальной ткани плодным яйцом в процессе имплантации, инвазию трофобласта, альтерацию спиральных артерий при становлении гемохориального типа плацентации, миграцию и последующее старение плаценты [Липатов И.С. и соавт., 2017]. На рисунке 17 представлена динамика содержания ФНО- $\alpha$  в сравниваемых группах. У женщин IV группы с неосложненным течением беременности выявлено статистически значимое нарастание показателя к каждому последующему лабораторному обследованию ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ), что указывает на провоспалительную направленность изменений и их регуляторную

роль в рамках «нормы беременности». Проведенный анализ уже в 11-14 нед. гестации показал статистически значимую разницу I, II и III групп по сравнению с контролем, что указывает на выраженные провоспалительные изменения при ПЭ и МС ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$ ). Выявляемые патологические концентрации ФНО- $\alpha$  приводят к развитию метаболического воспаления, в том числе и на внутриклеточном уровне. В то же время в литературе представлены убедительные данные, согласно которым ФНО- $\alpha$  выступает медиатором инсулинорезистентности и имеет патогенетическую связь с уровнями ИР, ГИ, липидов, функциональной активностью лейкоцитов, системным эндотелиозом при МС, которые реализуются и при ПЭ [Панова И.А. и соавт., 2019].



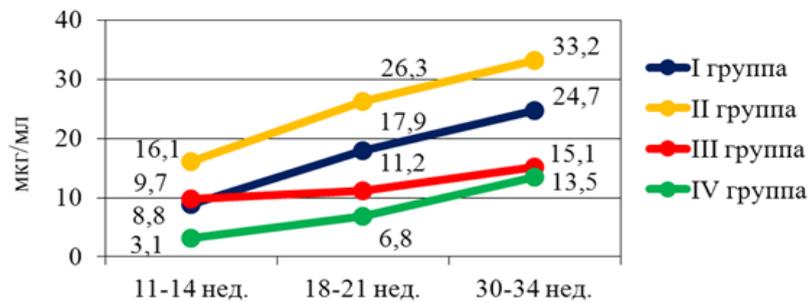
**Рисунок 17 – Динамика содержания ФНО- $\alpha$  у беременных групп сравнения.**

В конце 1-го триместра уровни ФНО- $\alpha$  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 показатели в I группе становятся статистически значимо выше ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови беременных II группы была выше, чем в остальных группах, что определяется тяжестью течения ПЭ на фоне МС ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$  при сравнении с каждой группой).

В качестве дополнительного маркера провоспалительного состояния оценивался СРБ – мультифункциональный протеин, синтезируемый в печени независимо от причины воспаления. Оценка содержания СРБ в исследуемых группах выявила аналогичную ФНО- $\alpha$  динамику показателя – рисунок 18.

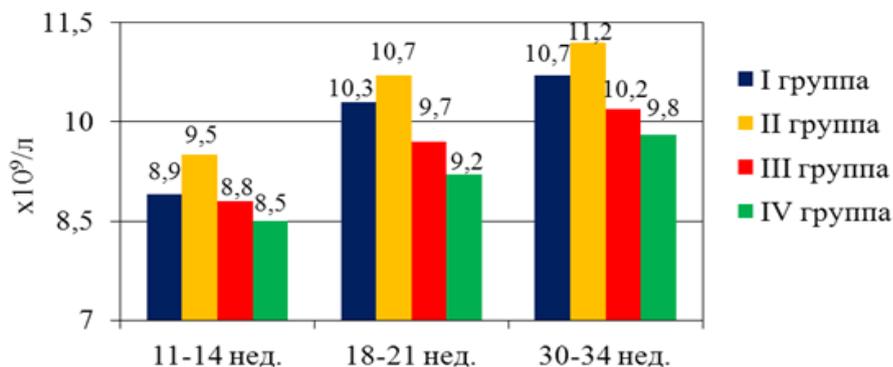
Выраженное нарастание концентрации СРБ в динамике физиологической беременности также подтверждает развитие провоспалительных изменений, что согласуется с данными литературы [Шварц В.Я., Колберг Б., 2011]. На 1-м лабораторном обследовании значения исследуемого показателя превышали

уровень контроля в I группе в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), во II – 5,2 в раза ( $p < 0,001$ ), в III группе – в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ), что отражает раннее развитие выраженных изменений при ПЭ и догестационно существующий провоспалительный статус при МС. На 18-21 нед. гестации отмечается отсутствовавшее при 1-м тестировании статистически значимое преобладание показателя у женщин с «чистой» формой ПЭ по сравнению с МС без ПЭ ( $p < 0,001$ ), что сохраняется и в 3-м триместре. Во II группе концентрация СРБ, как и большинства показателей, имела самые высокие значения при каждом лабораторном обследовании.



**Рисунок 18 – Содержание СРБ у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

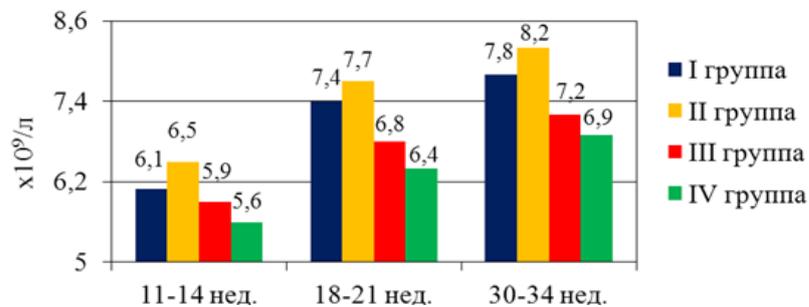
Как известно, физиологическая беременность характеризуется состоянием лейкоцитоза, что обеспечивает адекватную защиту организма в условиях сниженной активности специфического иммунного ответа [Мацнева И.А. и соавт., 2018]. На рисунках 19 и 20 представлена динамика содержания количества лейкоцитов и фракции нейтрофилов в группах сравнения.



**Рисунок 19 – Количество лейкоцитов в крови у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

У беременных IV группы выявлено нарастание количества лейкоцитов в крови на каждом сроке лабораторного обследования: в 11-14 нед. - 8,5 (1,7)  $\times 10^9/\text{л}$ ,

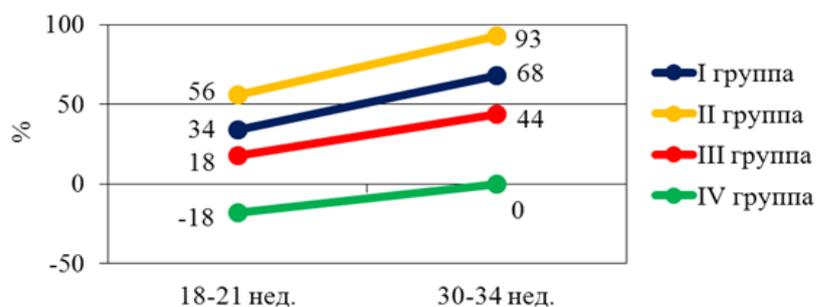
в 18-21 нед. -  $9,2 (1,3) \times 10^9/\text{л}$ , в 30-34 нед. гестации -  $9,8 (1,3) \times 10^9/\text{л}$ , причем увеличение общего количества белых кровяных клеток происходит за счет фракции нейтрофилов, относительное содержание которых в 1-м триместре 65,9%, а в 3-м триместре достигает 70,4%. В 11-14 нед. гестации количество лейкоцитов в I, III и IV группах не различалось ( $p_{\text{I-III}}=0,78$ ,  $p_{\text{I-IV}}=0,43$ ,  $p_{\text{III-IV}}=0,58$ ). Со 2-го срока лабораторного обследования уровень лейкоцитов в крови у женщин с «чистой» формой ПЭ превышал значения в IV группе ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ). Анализ не показал статистических различий между I, II и III группами на всех сроках обследования ( $p>0,05$ ). Количество лейкоцитов в крови у женщин с МС и ПЭ имело наибольшее различие с уровнем контроля ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ).



**Рисунок 20 – Количество нейтрофилов в крови у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

Содержание нейтрофилов в крови женщин исследуемых групп имеет схожую динамику в течение беременности. Провоспалительная направленность изменений при физиологической гестации подтверждается нарастанием как абсолютного (рисунок 20), так и относительного количества нейтрофилов у женщин IV группы: в 11-14 нед. гестации – 65,9%, в 18-21 нед. – 69,5%, в 30-34 нед. – 70,4%. Статистически значимое преобладание изучаемого показателя у беременных с ПЭ по сравнению с контролем (с 11-14 нед. во II группе ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ) и с 18-21 нед. в I группе ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ )) отражает выраженность провоспалительного статуса при данной патологии. У женщин с МС без ПЭ отмечается незначительное преобладание количества нейтрофилов в сравнении с физиологической беременностью ( $p_{11-14}=0,47$ ,  $p_{18-21}=0,36$ ,  $p_{30-34}=0,39$ ), при этом выявлено, что различия с группой с «чистой» формой ПЭ нарастают в динамике гестации ( $p_{11-14}=0,62$ ,  $p_{18-21}=0,07$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ).

Важно отметить, что помимо увеличения количества лейкоцитов в группах сравнения отмечено нарастание их функциональной активности, которая была оценена по индексу активации лейкоцитов, рассчитываемому после 20 недели гестации [Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., 1998]. Результаты, полученные при определении ИАЛ, отражены на рисунке 21.



**Рисунок 21 – Значение индекса активации лейкоцитов у беременных групп сравнения в 18-21 и 30-34 нед. гестации.**

Средние значения изучаемого параметра при неосложненной гестации составили: в 18-21 нед. гестации – -18% (10), в 30-34 нед. – 0% (9), что соответствует норме, однако статистически значимое нарастание показателя между указанными сроками обследования ( $p < 0,001$ ) указывает на повышение функциональной активности лейкоцитов в пределах физиологических границ. ИАЛ 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. При этом ИАЛ при «чистой» форме ПЭ был выше, чем в III группе ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ), но статистически значимо ниже, чем при сочетании ПЭ и МС ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ).

Выявленное нарастание ФНО- $\alpha$ , СРБ, количества лейкоцитов и нейтрофилов, ИАЛ указывает на формирование при физиологической беременности провоспалительного состояния, направленного на защиту, рост и развитие плода. При этом чрезмерная активация и формирование провоспалительного статуса, иммунометаболических изменений выступает повреждающим фактором, участвующим в патогенезе как МС, так и ПЭ.

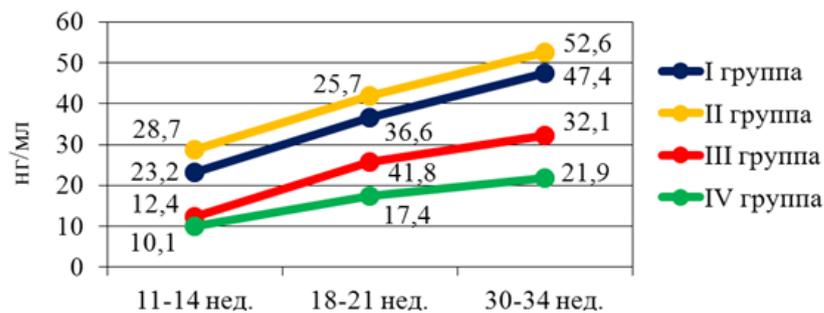
Нами проведен анализ содержания ПАМГ-1 в сыворотке крови у женщин групп сравнения (таблица 25, рисунок 22). Вовлеченность ПАМГ-1 в патогенез ПЭ, отмечаемая в литературе, находит подтверждение при рассмотрении механизмов действия данного пептида. ПАМГ-1 относится к семейству белков, специфически связывающихся с инсулиноподобным фактором роста - 1 и модулирующих его митогенную и инсулиноподобную активность [Armaty Z., 2018].

**Таблица 25 – Концентрации показателей, характеризующих эндотелиально-гемостазиологические изменения, плацентарный ангиогенез и дицидуализацию стромальных клеток, у женщин групп сравнения в динамике гестации (Ме [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Срок гестации	I группа n=89	II группа n=50	III группа n=32	IV группа n=30
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,zzzz</sup> [19,5;23,9]	17,1 <sup>x,y,zzzz</sup> [14,9;19,1]	27,6 <sup>x,y,zzzz</sup> [25,1;30,2]	33,7 <sup>zzzz</sup> [31,3;36,4]
30-34 нед.	29,7 <sup>x,zzzz</sup> [26,4;31,9]	23,7 <sup>x,y,zzzz</sup> [20,8;26,1]	35,7 <sup>x,y,zzzz</sup> [33,4;38,6]	44,6 <sup>zzzz</sup> [40,4;47,5]
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,zzzz</sup> [32;41]	46 <sup>x,y,zzzz</sup> [42;51]	26 <sup>x,y,z</sup> [22;30]	20 <sup>zzz</sup> [15;24]
30-34 нед.	45 <sup>x,zzzz</sup> [40;49]	55 <sup>x,y,zzzz</sup> [51;59]	34 <sup>x,y,zzzz</sup> [29;38]	24 <sup>zzzz</sup> [20;29]
ФН (мкг/мл)				
11-14 нед.	227 [205;244]	347 <sup>x,y</sup> [321;392]	305 <sup>x,y</sup> [281;332]	219 [197;242]
18-21 нед.	382 <sup>x,zzzz</sup> [357;408]	473 <sup>x,y,zzzz</sup> [437;498]	319 <sup>x,y,zz</sup> [295;343]	288 <sup>zzzz</sup> [264;307]
30-34 нед.	449 <sup>x,zzzz</sup> [422;465]	496 <sup>x,y,zzzz</sup> [472;521]	362 <sup>y,zzzz</sup> [336;389]	349 <sup>zzzz</sup> [323;376]
Количество тромбоцитов (x 10 <sup>9</sup> /л)				
11-14 нед.	258 [245;273]	229 <sup>x,y</sup> [213;242]	265 [252;280]	274 [262;289]
18-21 нед.	248 <sup>x,zz</sup> [237;259]	220 <sup>x,y,z</sup> [209;234]	263 <sup>y</sup> [251;277]	269 [254;285]
30-34 нед.	212 <sup>x,zzzz</sup> [201;226]	196 <sup>x,y,zzzz</sup> [184;211]	259 <sup>y</sup> [243;274]	263 [248;382]
Средний объем тромбоцита (фл)				
11-14 нед.	7,19 [6,82;7,43]	8,16 <sup>x,y</sup> [7,85;8,52]	7,21 [6,91;7,43]	7,12 [6,85;7,31]
18-21 нед.	8,34 <sup>x,zzzz</sup> [8,05;8,76]	9,27 <sup>x,y,zzzz</sup> [8,83;9,62]	7,55 <sup>y,zzzz</sup> [7,34;7,76]	7,34 <sup>zzz</sup> [7,15;7,59]
30-34 нед.	8,92 <sup>x,zzzz</sup> [8,63;9,25]	9,94 <sup>x,y,zzzz</sup> [9,59;10,33]	8,16 <sup>x,y,zzzz</sup> [7,82;8,41]	7,46 <sup>zzzz</sup> [7,21;7,69]
Фракция незрелых тромбоцитов (%)				
11-14 нед.	2,3 [1,4;3,7]	2,7 <sup>x</sup> [1,5;4,0]	2,1 [1,0;3,4]	1,9 [1,1;2,9]
18-21 нед.	3,1 <sup>x,zzz</sup> [1,8;4,2]	3,7 <sup>x,zzz</sup> [2,2;4,6]	2,6 <sup>z</sup> [1,3;3,9]	2,2 [1,2;3,4]
30-34 нед.	4,9 <sup>x,zzzz</sup> [3,6;6,3]	5,4 <sup>x,zzzz</sup> [3,9;6,8]	3,5 <sup>y,zzzz</sup> [2,1;4,7]	2,9 <sup>zzzz</sup> [1,7;4,4]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%)				
11-14 нед.	39,9 [36,1;43,2]	49,2 <sup>x,y</sup> [52,0;59,4]	40,7 [37,9;44,1]	37,7 [34,6;40,1]
18-21 нед.	55,7 <sup>x,zzzz</sup> [53,1;58,0]	61,7 <sup>x,y,zzzz</sup> [58,4;64,9]	49,6 <sup>x,y,zzzz</sup> [46,2;52,6]	41,7 <sup>zzz</sup> [37,5;44,3]
30-34 нед.	62,3 <sup>x,zzzz</sup> [59,1;65,5]	68,9 <sup>x,y,zzzz</sup> [65,8;71,5]	55,5 <sup>x,y,zzzz</sup> [51,3;58,6]	47,4 <sup>zzzz</sup> [44,1;50,2]
ФРП (пг/мл)				

11-14 нед.	213 <sup>x</sup> [182;236]	209 <sup>x</sup> [178;231]	220 [195;251]	237 [204;270]
18-21 нед.	294 <sup>x,zzzz</sup> [268;322]	287 <sup>x,zzzz</sup> [254;309]	356 <sup>x,y,zzzz</sup> [327;382]	421 <sup>zzzz</sup> [385;467]
30-34 нед.	376 <sup>x,zzzz</sup> [338;414]	368 <sup>x,zzzz</sup> [334;412]	435 <sup>x,y,zzzz</sup> [394;473]	582 <sup>zzzz</sup> [532;626]
ПАМГ-1 (нг/мл)				
11-14 нед.	23,2 <sup>x</sup> [17,8;28,1]	28,7 <sup>x,y</sup> [24,2;33,0]	12,4 <sup>y</sup> [8,7;16,5]	10,1 [7,5;13,2]
18-21 нед.	36,6 <sup>x,zzzz</sup> [31,9;40,9]	41,8 <sup>x,y,zzzz</sup> [36,5;45,6]	25,7 <sup>x,y,zzzz</sup> [21,9;29,6]	17,4 <sup>zzzz</sup> [13,2;21,1]
30-34 нед.	47,4 <sup>x,zzzz</sup> [42,2;51,8]	52,6 <sup>x,y,zzzz</sup> [47,4;58,1]	32,1 <sup>x,y,zzzz</sup> [27,8;36,9]	21,9 <sup>zzzz</sup> [18,3;26,1]

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 ( $x - p < 0,001$ ), y – статистически значимая разница значений в сравнении с I группой ( $y - p < 0,001$ ). Статистическая значимость различий для зависимых выборок оценивалась по критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ ); z - статистически значимое отличие с I триместром беременности ( $z - p = 0,04$ ,  $zz - p = 0,03$ ,  $zzz - p = 0,01$ ,  $zzzz - p < 0,001$ ), v – статистически значимое отличие со II триместром беременности ( $v - p = 0,01$ ,  $vv - p < 0,001$ ).

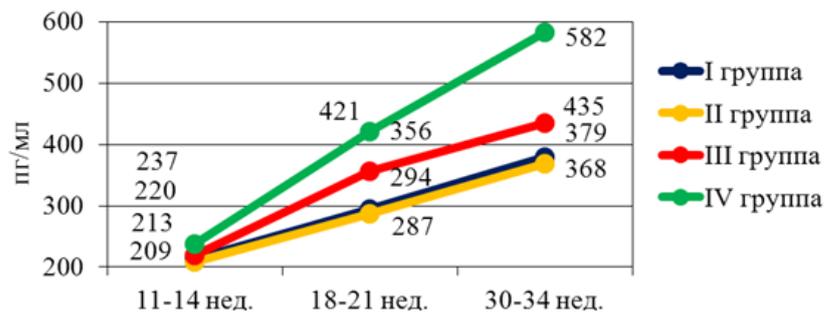


**Рисунок 22 – Содержание ПАМГ-1 у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

Так, при физиологической беременности выявленное умеренное нарастание ПАМГ-1 (11-14 нед. - 10,1 [7,5;13,2] нг/мл, 18-21 нед. - 17,4 [13,2;21,1] нг/мл, 30-34 нед. гестации - 21,9 [18,3;26,1] нг/мл) вносит свой вклад в развитие физиологической ИР и ГИ, путем связывания в материнском кровотоке с ИФР. Блокирование ИФР обеспечивает также ограничение опухолеподобной инвазивности цитотрофобласта и физиологическое течение волн инвазии [Small H.Y. et al., 2017]. Однако у беременных с ПЭ выявлено статистически значимое преобладание уровня ПАМГ-1 по сравнению с IV группой ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$  в обеих группах), что вносит свой вклад в нарушение процесса плацентации с развитием ПН и, что особенно важно, формированию патологических ИР и ГИ. У беременных III группы концентрация ПАМГ-1 ниже,

чем в I и II группах на каждом лабораторном скрининге ( $p_{I-III}$ ,  $p_{II-III} < 0,001$ ). При сравнении III и IV групп различий в 11-14 нед. выявлено не было ( $p=0,35$ ), в 18-21 и 30-34 нед. гестации уровень ПАМГ-1 выше у женщин с МС ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). Сравнивая значение показателя у женщин с ПЭ обеих групп, нужно отметить, что при сочетании с МС содержание ПАМГ-1 выше ( $p_{11-14}=0,01$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ).

Доказано, что физиологическая беременность является проангиогенным состоянием, развитие которого направлено на адекватное развитие и функционирование эмбрио(фето)плацентарного комплекса, адаптивные компенсаторно-приспособительные изменения в организме матери, в частности на сдерживание избыточного повреждения эндотелия и гиперкоагуляционного дисбаланса [Chau K., Hennessy A., Makris A., 2017]. Указанным данным соответствуют результаты проведенного анализа содержания ФРП – одного из белков семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста – рисунок 23.



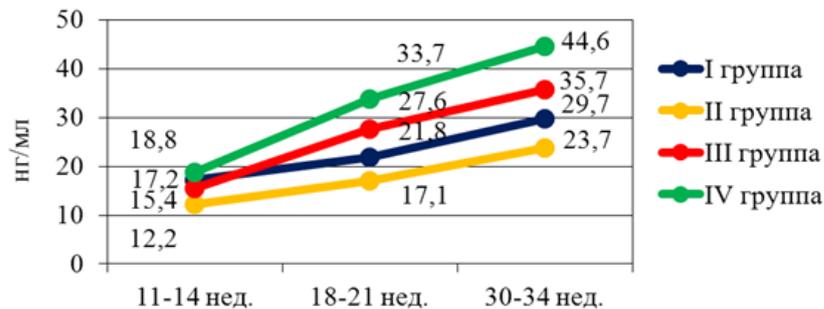
**Рисунок 23 – Значение ФРП у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

Концентрация ФРП в крови у беременных IV группы статистически значимо нарастала к каждому последующему лабораторному тестированию ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). У беременных с ПЭ обеих групп уже с конца 1-го триместра отмечаются статистически значимо более низкие уровни изучаемого показателя по сравнению с контрольной группой, при этом выявленная динамика отставания нарастает в течение гестации ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$  в обеих группах). Вызывают интерес имеющиеся в литературе данные, что указанный пептид имеет связь со степенью плацентарной недостаточности [Стрижаков А.Н. и соавт., 2018]. Это объясняет столь близкие показатели ФРП у женщин I и II групп, имеющих схожие степени тяжести ПН. В свою очередь при МС без ПЭ ПН имела более

благоприятное течение и меньшую степень выраженности, что отразилось на уровне ФРП: отсутствие значимых различий с I и IV группами в 11-14 нед. гестации ( $p_{I-III}=0,41$ ,  $p_{III-IV}=0,25$ ), с 18-21 нед. – статистически значимое преобладание над уровнем в I группе ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ), но в то же время отставание от группы контроля ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ). Столь низкие уровни ФРП в обеих группах с ПЭ свидетельствуют о снижении протективного эффекта данного фактора ангиогенеза на эндотелий сосудов.

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 [Радзинский В.Е. и соавт., 2016]. Методами объективной оценки функциональной дестабилизации и гибели клеток эндотелия выступают определение содержания метаболитов NO, количества ЦЭК и концентрации ФН в крови – таблица 25.

При исследовании уровня метаболитов NO – важнейшего вазодиллятора в организме, отмечается увеличение их концентрации в динамике гестации у всех женщин сравниваемых групп, однако интенсивность нарастания и значения показателя выше при неосложненной беременности – рисунок 24.

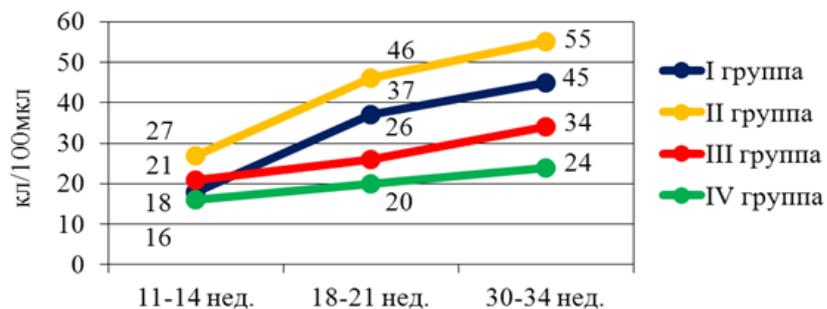


**Рисунок 24 – Концентрация метаболитов NO у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

В группе с физиологической гестацией выявлено статистически значимое нарастание метаболитов NO на 2-м и 3-м сроках лабораторного обследования ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ), что отражает адекватную функциональную активность эндотелия в ответ на физиологическую ГИ и приводит к расслаблению миоцитов сосудистой стенки, снижению ОПСС и АД. Отсутствие в ранние сроки беременности

выраженных изменений со стороны эндотелия у женщин с «чистой» формой ПЭ определяет схожий с IV группой 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 значимо более низкому уровню метаболитов NO в 18-21 и 30-34 нед. гестации ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ), что в совокупности с вышеописанными механизмами вносит свой вклад в развитие гипертензии. Догестационно существующие нарушения функциональной активности эндотелия у женщин II и III групп с МС [Chen X. et al., 2019] находят свое отражение в более низком содержании метаболитов NO по сравнению с I и IV группами уже с 11-14 нед. гестации ( $p_{I-III}, p_{I-IV}, p_{II-IV}, p_{III-IV} < 0,001$ ). При этом у женщин с МС без ПЭ уровень изучаемого параметра в 18-21 нед. и 30-34 нед. гестации становится выше, чем в I группе ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ), но до конца гестации остается ниже, чем в контроле ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ). Сочетание ПЭ и МС определяет наиболее низкие уровни метаболитов NO у беременных II группы на всех сроках гестации ( $p < 0,001$ ).

Непосредственным маркером дисфункции и повреждения эндотелия выступает количество ЦЭК в крови, динамика которого у беременных сравниваемых групп представлена на рисунке 25.

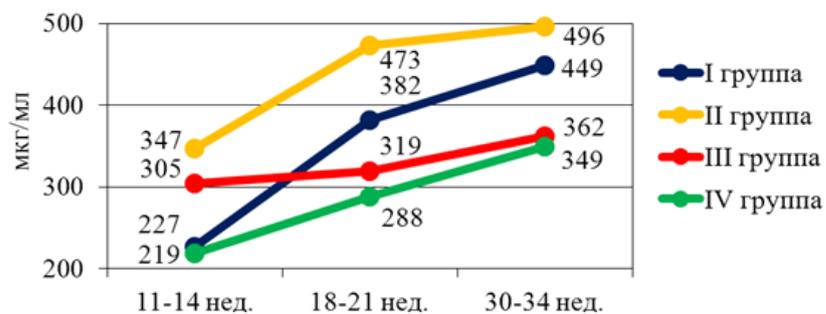


**Рисунок 25 – Динамика количества ЦЭК у беременных групп сравнения.**

Рассматривая динамику количества ЦЭК у женщин с неосложненной гестацией, можно отметить, что физиологическая беременность сопровождается повреждением эндотелия, которое сдерживается механизмами гестационной адаптации (физиологическая ГИ, повышающая синтез NO, активация синтеза ФРП и прочих белков семейства VEGF) [Deng W. et al., 2019]. Содержание ЦЭК в IV группе составило 16 [13;20], 20 [15;24] и 24 [20;29] ккл/100мкл на 1-м, 2-м и 3-м

лабораторных обследований соответственно, что указывает на статистически значимый рост к 30-34 нед. гестации ( $p < 0,001$ ). Аналогично концентрации метаболитов NO количество ЦЭК в I группе не отличалось от физиологической беременности в 11-14 нед. гестации ( $p = 0,72$ ), но ко 2-му сроку обследования выявлено статистически значимое преобладание, сохраняющееся всю беременность ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ), что обусловлено патофизиологическими изменениями при ПЭ. Величина изучаемого показателя у женщин с МС без ПЭ закономерно выше, чем в группе контроля ( $p_{11-14}, p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ). При этом, несмотря на схожее количество ЦЭК в I и III группах в конце 1-го триместра ( $p = 0,31$ ) и единство патогенетических механизмов при ПЭ и МС, высокая скорость и интенсивность изменений при ПЭ в I группе определяет статистически значимое преобладание указанного маркера, как и большинства показателей, в 18-21 нед. и 30-34 нед. гестации ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ) по сравнению с III группой. Во II группе выявленные уровни ЦЭК имели наибольшие значения, отражающие глубину патогенетических механизмов при сочетании МС и ПЭ.

Важным маркером формирования дисфункции сосудистой интимы является ФН, который активно выделяется из межклеточного матрикса при слущивании эндотелиоцитов, что ведет к дисбалансу гемостаза с нарастанием прокоагуляционного потенциала [Хромылев А.В., Макацария А.Д., 2017]. На рисунке 26 представлена динамика ФН в группах сравнения.



**Рисунок 26 – Динамика концентрации ФН у беременных групп сравнения.**

В соответствии со степенью функциональной дестабилизации и повреждения эндотелия в группе с физиологическим течением беременности отмечаются самые низкие значения ФН, несмотря на тенденцию к его увеличению в динамике гестации: рост показателя ко 2-му сроку обследования в

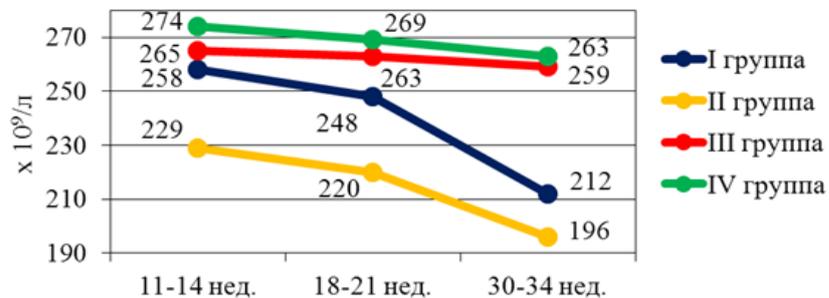
1,3 раза ( $p < 0,001$ ), к 3-му – в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ). У женщин с «чистой» формой ПЭ изначально не отличающийся от контроля уровень ФН в 18-21 и 30-34 нед. гестации становится статистически значимо выше ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ). Содержание ФН в группе с МС без ПЭ в 11-14 нед гестации выше, чем в I группе ( $p < 0,001$ ). При этом, на наш взгляд, сформировавшееся до беременности состояние некоторой компенсации и приспособленности к патологическим изменениям при МС у женщин III группы способствует плавному и менее выраженному нарастанию показателя в динамике гестации, что отражается в меньших уровнях ФН на 2-м и 3-м лабораторном обследовании по сравнению с I группой ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ). Наибольшая выраженность дисфункции эндотелия у беременных с МС и ПЭ подтверждается самыми высокими значениями ФН в динамике гестации ( $p_{11-14}, p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$  при сравнении со всеми группами).

Патогенетическая связь между патологическими ИР, ГИ и эндотелиальной дисфункцией дополнительно подтверждается результатами корреляционного анализа. Уровни инсулина и НОМА-IR имеют сильную положительную связь с количеством ЦЭК ( $r=0,86; r=0,89$ , при  $p < 0,001$ ), сильную отрицательную связь с концентрацией метаболитов NO ( $r=0,81; r=0,88$ , при  $p < 0,001$ ) и положительную связь средней силы с содержанием ФН ( $r=0,67; r=0,71$ , при  $p < 0,05$ ).

Совокупно оценивая динамику маркеров, отражающих состояние сосудистого эндотелия, можно отметить, что выявляемые при физиологической беременности сдвиги приводят к активации эндотелиально-гемостазиологической функции. В свою очередь эндотелиальная дисфункция, формирующаяся при ПЭ и МС, характеризуется схожими лабораторными изменениями и едиными механизмами развития, главными из которых являются патологические ИР и ГИ.

Согласно данным литературы, параллельно с повреждением эндотелия возникает протромбогенное состояние и повышается функциональная активность тромбоцитов, имеющих тесную взаимосвязь с эндотелиоцитами [Patti A.M. et al., 2018]. Для объективизации гемостазиологических изменений в группах сравнения проведена количественная и функциональная оценка тромбоцитов – таблица 25.

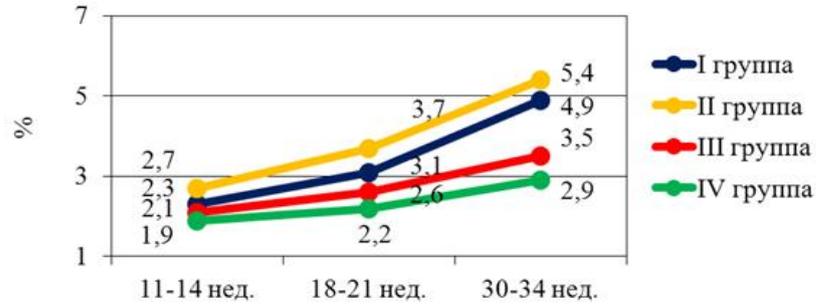
Широко известно, что физиологическая беременность сопровождается активацией прокоагуляционных процессов, что приводит к повышенному потреблению тромбоцитов и незначительному их снижению в периферической крови [Макацария А.Д., 2015]. С указанными данными согласуются результаты определения количества тромбоцитов у беременных IV группы: 274 [262;289], 269 [254;285] и 263 [248;382]  $\times 10^9/\text{л}$  в 11-14 нед., 18-21 нед. и 30-34 нед. гестации соответственно. Важно отметить, что у женщин I, II и III групп количество тромбоцитов было ниже, чем в контроле на всех сроках гестации (рисунок 27), что отражает более выраженные протромботические нарушения.



**Рисунок 27 – Динамика количества тромбоцитов в крови у беременных групп сравнения.**

В 11-14 нед. беременности статистическая значимость различий была выявлена при сравнении I и IV групп со II группой, где отмечено самое низкое содержание тромбоцитов ( $p_{I-II}$ ,  $p_{II-IV} < 0,001$ ). Прогрессирование гиперагрегационного статуса при ПЭ ведет к значимому снижению количества тромбоцитов в I и II группах на 2-ом и 3-ем лабораторных обследованиях по сравнению с физиологической беременностью ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$  в обеих группах). У беременных с МС без ПЭ также отмечаются более низкие значения исследуемого параметра в сравнении с контролем, однако статистической значимости различий выявлено не было ( $p_{11-14} = 0,37$ ,  $p_{18-21} = 0,46$ ,  $p_{30-34} = 0,61$ ). При сравнении I и III групп определяется нарастание различий, связанное с более выраженным снижением количества тромбоцитов при реализации ПЭ ( $p_{11-14} = 0,42$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). Течение ПЭ на фоне МС характеризуется самыми низкими показателями содержания тромбоцитов в крови, вплоть до развития тромбоцитопении при HELLP-синдроме (2 наблюдения).

Повышенное потребление тромбоцитов неизбежно ведет к компенсаторному сдвигу тромбоцитопоэза с синтезом новых кровяных пластинок, в результате чего в периферической крови повышается содержание молодых, незрелых форм. Процентное содержание фракции незрелых тромбоцитов у беременных групп сравнения отражено на рисунке 28.

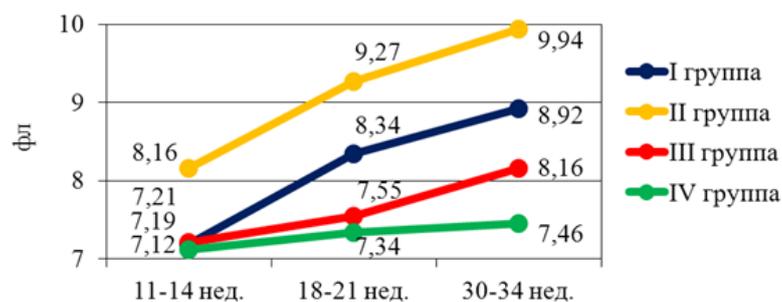


**Рисунок 28 – Процентное содержание фракции незрелых тромбоцитов у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

Проведенный анализ показал, что у беременных всех групп отмечается нарастание фракции незрелых тромбоцитов в течение беременности. В группе с физиологической гестацией отмечаются самые низкие значения показателя на всех сроках гестации, причем статистически значимые отличия со II группой отмечаются с 11-14 нед. ( $p_{11-14}, p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ), что обусловлено догестационными сдвигами при МС, а с I группой с 18-21 нед. беременности ( $p_{18-21}, p_{30-34} < 0,001$ ) ввиду выраженной реализации патогенетических механизмов ПЭ к моменту исследования. При оценке фракции незрелых тромбоцитов в группах с ПЭ более высокие уровни отмечены у женщин с сочетанием ПЭ и МС, но статистически значимых различий с «чистой» формой ПЭ выявлено не было ( $p_{11-14}=0,32, p_{18-21}=0,12, p_{30-34}=0,17$ ), при этом плавное нарастание изменений между 1-м и 2-м сроками обследования сменяются выраженным ростом в 3-м триместре, что согласуется с данными литературы [Белинина А.А., 2020]. Содержание незрелых тромбоцитов в III группе незначительно превышало уровень контроля ( $p_{11-14}=0,57, p_{18-21}=0,46, p_{30-34}=0,17$ ), но было ниже, чем I группе с ПЭ ( $p_{11-14}=0,39, p_{18-21}=0,32, p_{30-34} < 0,001$ ).

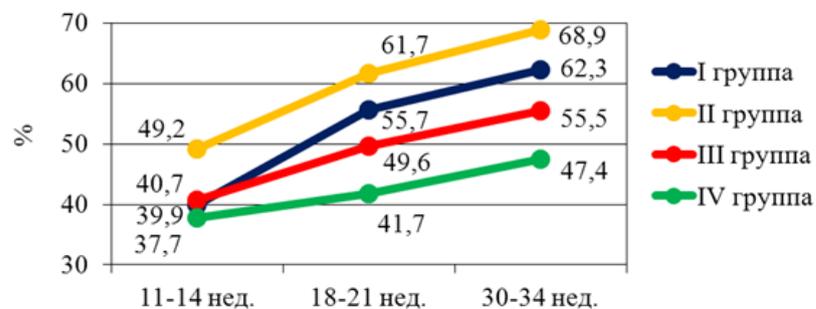
Повышение в крови фракции незрелых кровяных пластинок имеет прямое отражение в увеличении среднего объема тромбоцита. Важно отметить, что, согласно имеющимся данным, к крупным тромбоцитам относятся не только

незрелые формы, но и функционально активные тромбоциты, которые также вносят свой вклад в величину среднего объема [Бицадзе В.О. и соавт., 2019]. Динамика величины среднего объема тромбоцита у беременных I, II, III, IV групп сравнения представлена на рисунке 29. Как было отмечено, физиологическая беременность сопровождается свойственными для МС гиперкоагуляционным состоянием, повышенным потреблением кровяных пластинок и активацией тромбоцитопоэза. Выявленное статистически значимое нарастание среднего объема тромбоцита к 3-му триместру в IV группе ( $p < 0,001$ ) дополнительно подтверждает указанные данные. 1-й срок обследования характеризуется схожими значениями показателя в I, III и IV группах, несмотря на минимальные значения в контроле ( $p_{I-III} = 0,77$ ,  $p_{I-IV} = 0,46$ ,  $p_{III-IV} = 0,38$ ). К 18-21 нед. исследуемый параметр становится статистически значимо выше в I группе по сравнению с III и контрольной группами, что обусловлено нарастанием патогенетических механизмов ПЭ ( $p_{I-III}$ ,  $p_{I-IV} < 0,001$ ,  $p_{III-IV} = 0,19$ ). Полученные в 30-34 нед. результаты имеют аналогичные тенденции, однако догестационные предпосылки у женщин с МС и выраженное физиологическое нарастание протромботических изменений в 3-м триместре приводят к появлению статистически значимой разницы между III и IV группами ( $p_{I-III}$ ,  $p_{I-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$ ). Средний объем тромбоцита имел наибольшую величину при сочетании ПЭ и МС и статистически отличался на всех сроках обследования от остальных групп ( $p < 0,001$ ). Отсутствие статистических различий между I и II группами по содержанию незрелых тромбоцитов, вероятно, дополняется большим количеством активных форм, что определяет различия среднего объема.



**Рисунок 29 – Динамика величины среднего объема тромбоцита у беременных групп сравнения.**

Функциональная активность тромбоцитов была оценена при помощи теста агрегации с коллагеном, результаты которого приведены на рисунке 30. Динамика агрегационной активности тромбоцитов имела возрастающую направленность во всех группах. В контроле отмечен статистически значимый рост к каждому последующему лабораторному обследованию ( $p_{18-21}=0,01$ ,  $p_{30-34}<0,001$ ). В 11-14 нед. беременности изучаемый показатель в I и III группах был незначительно выше, чем в группе с физиологической гестацией ( $p_{I-III}=0,68$ ,  $p_{I-IV}=0,37$ ,  $p_{III-IV}=0,11$ ). Ко 2-му сроку гестации между указанными группами выявляется статистическая значимость различий, сохраняющаяся до конца беременности, где наибольшая функциональная активность тромбоцитов отмечается при развитии ПЭ, а самые низкие уровни свойственны контролю ( $p_{I-III}$ ,  $p_{I-IV}$ ,  $p_{III-IV}<0,001$  на 2-м и 3-м сроках обследования). ПЭ, протекающая на фоне МС, характеризуется наибольшими изменениями на каждом сроке обследования ( $p<0,001$  при сравнении со всеми группами). Нужно отметить, что «чистая» форма ПЭ протекает с аналогичными протромботическими изменениями гемостаза, как и при МС, истоки которых заложены уже в самой физиологии беременности.



**Рисунок 30 – Значение теста агрегации тромбоцитов с коллагеном у беременных групп сравнения в динамике гестации.**

Продолжающиеся дискуссии относительно гетерогенности ранней и поздней ПЭ подкрепляются многочисленными исследованиями, ежегодно проводимыми аудитами материнской и перинатальной смертности, согласно которым ранняя ПЭ чаще протекает в сочетании с соматической патологией матери, имеет более тяжелое и злокачественное течение, трудно поддающееся лечению, также отмечается большая частота и выраженность гестационных осложнений, что неукоснительно ведет к росту материнской и перинатальной

смертности при раннем сроке реализации ПЭ [Mandade K., 2017]. Однако необходимо подчеркнуть, что выявляемые на популяционном уровне различия между ранней и поздней ПЭ определяются лишь выраженностью единых клинических проявлений (АД, протеинурия), частотой и степенью тяжести развивающихся осложнений, присоединение которых маскирует патофизиологические изменения, свойственные непосредственно ПЭ, и ведет к искажению получаемых результатов при сравнении клинико-лабораторных параметров. В рамках диссертационного исследования проведен анализ лабораторных параметров у женщин с ранней и поздней неосложненной особенно тяжелыми формами ПЭ, что помогло объективно оценить лабораторные особенности разных сроков реализации данного осложнения гестации и исключить сочетание патогенетических механизмов ПЭ и ее осложнений. Согласно результатам клинического течения гестации у женщин I группы осложненная тяжелая ПЭ была выявлена у 8 беременных при ранней клинической манифестации и в 7 наблюдениях при поздней ПЭ (см. таблицу 20, подглава 3.1). Значения лабораторных параметров при реализации ранней и поздней неосложненной ПЭ у беременных I группы представлены в таблице 26.

В ходе проведенного анализа метаболических показателей у беременных с ПЭ в I группе выявлено, что наиболее важный, с позиции выдвигаемой теории гестационного МС, показатель – НОМА-IR, имеет схожие величины при ранней и поздней умеренной ПЭ ( $p=0,57$ ) и при ранней и поздней тяжелой ПЭ ( $p=0,70$ ). Возникающая компенсаторная ГИ, оцениваемая по уровню инсулина, также не имела достоверных различий ( $p_{\text{умер}}=0,64$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,68$ ), что отражает схожую степень выраженности патологических ИР и ГИ при ПЭ различных сроков реализации. Интересными представляются результаты лабораторной оценки уровня глюкозы венозной крови. В ходе анализа не было выявлено статистической значимости различий между ранней и поздней умеренной ПЭ ( $p=0,82$ ), а также ранней и поздней тяжелой ПЭ ( $p=0,75$ ). Однако тяжелая ПЭ характеризуется гипергликемией, объясняемой, вероятно, срывом компенсаторных возможностей организма к чрезмерному росту патологических ИР и ГИ.

**Таблица 26 – Значения лабораторных показателей при манифестации ранней и поздней неосложненной ПЭ различной степени тяжести у беременных I группы (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Показатели	ранняя ПЭ, n=23		поздняя ПЭ, n=51		R <sub>умер</sub>	R <sub>тяж</sub>
	умеренная ПЭ, n=16	тяжелая ПЭ, n=7	умеренная ПЭ, n=40	тяжелая ПЭ, n=11		
Глюкоза (ммоль/л)	4,1 [3,6;4,7]	5,4 [3,8;7,3]	4,2 [3,7;4,7]	5,3 [3,7;7,1]	0,82	0,75
НОМА-IR	4,26 [3,64;4,93]	7,65[5,22;10,91]	4,03[3,49;4,75]	7,27[4,97;10,72]	0,57	0,70
ОХ (ммоль/л)	7,27 [7,18;7,39]	7,99 [7,74;8,23]	7,23 [7,15;7,34]	7,81 [7,57;8,04]	0,87	0,56
ТГ (ммоль/л)	3,57 [3,45;3,75]	3,96 [3,79;4,15]	3,52 [3,39;3,71]	3,83 [3,68;4,04]	0,76	0,59
ЛПВП (ммоль/л)	0,87 [0,83;0,92]	0,81 [0,76;0,87]	0,90 [0,85;0,94]	0,85 [0,79;0,89]	0,83	0,67
КА	7,3 [6,6;7,8]	8,5 [7,9;9,2]	7,2 [6,7;7,6]	8,4 [7,7;9,1]	0,79	0,81
ТГ / ЛПВП	4,05 [3,72;4,28]	4,71 [4,39;5,14]	3,97 [3,65;4,22]	4,64 [4,35;5,08]	0,71	0,72
Мочевая к-та (мкмоль/л)	453,4 [425,2;477,8]	531,7 [493,3;578,4]	447,1 [419,6;473,2]	523,5 [487,2;571,2]	0,66	0,64
Метаболиты NO (мкмоль/л)	21,5 [19,2;23,6]	13,8 [10,5;17,3]	22,2 [20,1;24,5]	14,6 [11,1;18,0]	0,73	0,63
ЦЭК (кл/100мкл)	57 [52;61]	76 [68;85]	55 [49;60]	72 [66;82]	0,80	0,62
ФН (мкг/мл)	509 [488;537]	596 [565;647]	502 [482;532]	591 [558;640]	0,69	0,78
Количество тромбоцитов (x 10 <sup>9</sup> /л)	209 [198;219]	173 [165;189]	215 [199;227]	182 [170;198]	0,63	0,59
Средний объем тромбоцита (фл)	9,84 [9,35;10,27]	12,09 [11,51;12,72]	9,75 [9,30;10,23]	12,01 [11,45;12,68]	0,73	0,71
Фракция незрелых тромбоцитов (%)	8,0 [6,4;9,5]	11,5 [9,8;14,9]	7,7 [6,1;9,3]	11,2 [9,4;14,6]	0,70	0,76
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%)	69,4 [66,2;72,1]	79,3 [76,2;85,4]	67,2 [64,1;71,3]	76,2 [72,0;81,6]	0,67	0,57
ФРП (пг/мл)	230 [215;252]	171 [146;190]	235 [220;259]	188 [167;209]	0,71	<b>0,03</b>
ПАМГ-1 (нг/мл)	83,7 [77,3;89,1]	107,6 [98,3;118,9]	82,1 [75,8;87,4]	98,2 [91,1;107,5]	0,74	<b>0,04</b>
Инсулин (пмоль/мл)	178,9 [166,5;191,7]	227,5 [206,7;255,6]	175,8 [163,1;189,2]	221,2 [202,4;250,5]	0,64	0,68
Лептин (нг/мл)	96,5 [90,7;103,0]	114,3 [107,8;120,2]	94,7 [89,1;101,3]	113,6 [107,2;119,5]	0,75	0,84
ПЛ (мг/мл)	14,9 [14,1;16,0]	20,7 [17,6;23,9]	14,5 [13,7;15,7]	18,2 [15,2;20,4]	0,68	<b>0,04</b>
Кортизол (мкг/дл)	69,2 [64,3;73,6]	82,8 [77,6;89,9]	68,7 [64,0;73,2]	82,4 [77,1;89,5]	0,78	0,85
ФНО-α (пг/мл)	31,2 [28,4;33,4]	44,7 [41,2;47,3]	29,4 [26,8;31,7]	37,2 [34,1;40,6]	0,79	<b>&lt;0,001</b>
СРБ (мкг/мл)	36,2 [33,3;39,7]	48,5 [43,7;54,9]	34,5 [31,7;38,0]	47,2 [43,3;52,4]	0,72	0,65
Количество лейкоцитов (M(SD); 10 <sup>9</sup> /л)	11,5 (1,7)	13,6 (2,2)	11,2 (1,8)	13,3 (2,0)	0,72	0,69
Количество нейтрофилов (M(SD); 10 <sup>9</sup> /л)	8,4 (1,4)	10,2 (1,7)	8,2 (1,3)	9,9 (1,5)	0,75	0,64
ИАЛ (M(SD);%)	96 (11)	150 (17)	93 (10)	147 (15)	0,57	0,68

Примечание. Статистическая значимость различий при непараметрическом распределении количественной величины оценивалась по критерию U-Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ), для параметрических величин применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA ( $p < 0,05$ ).

Через вышеописанные патогенетические механизмы возникает сдвиг жирового обмена с выраженной атерогенной трансформацией липидного профиля, который по всем показателям статистически значимо не отличался при ранней и поздней умеренной ПЭ ( $p_{\text{ОХ}}=0,87$ ,  $p_{\text{ТГ}}=0,76$ ,  $p_{\text{ЛПВП}}=0,83$ ,  $p_{\text{ТГ/ЛПВП}}=0,71$ ,  $p_{\text{КА}}=0,79$ ). Аналогичная тенденция имела место при различных сроках манифестации тяжелой ПЭ ( $p_{\text{ОХ}}=0,56$ ,  $p_{\text{ТГ}}=0,59$ ,  $p_{\text{ЛПВП}}=0,67$ ,  $p_{\text{КА}}=0,81$ ,  $p_{\text{ТГ/ЛПВП}}=0,72$ ). У всех женщин I группы выявлены значительные уровни гиперурикемии, преобладающие закономерно при тяжелой ПЭ, причем значимых различий между ранней и поздней формами одинаковой степени тяжести отмечено не было ( $p_{\text{умер}}=0,66$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,64$ ).

При анализе гормональных показателей интерес представляют особенности содержания плацентарного лактогена, играющего ведущую роль в формировании ИР и ГИ. Среднее содержание ПЛ при умеренной ПЭ составило 14,9 [14,1;16,0] и 14,5 [13,7;15,7] мг/мл ( $p=0,68$ ) соответственно ранней и поздней формам. Однако при тяжелой ПЭ выявлено статистически значимое различие уровня ПЛ: ранняя - 20,7 [17,6;23,9] мг/мл, поздняя - 18,2 [15,2;20,4] мг/мл ( $p=0,04$ ), что, по-видимому, и определяет скорость клинической реализации вследствие более быстрого нарастания патологических ИР и ГИ. Оценка уровня лептина в сыворотке крови женщин I группы с неосложненной ПЭ не выявила статистически значимых различий между ранней и поздней формами при одинаковой степени тяжести ( $p_{\text{умер}}=0,75$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,84$ ). Концентрация кортизола у беременных I группы при умеренной ПЭ имела значения 69,2 [64,3;73,6] и 68,7 [64,0;73,2] мкг/дл ( $p=0,78$ ), при тяжелой - 82,8 [77,6;89,9] и 82,4 [77,1;89,5] мкг/дл ( $p=0,85$ ).

Проведен анализ показателей, характеризующих провоспалительный статус у беременных с неосложненной ПЭ в I группе. Оценка содержания ФНО- $\alpha$ , как одного из важнейших медиаторов воспаления и ИР, показала, что при умеренной ПЭ различия между ранним и поздним сроком манифестации отсутствуют

( $p=0,79$ ). В свою очередь при тяжелой степени патологии ранняя ПЭ сопровождается статистически значимым преобладанием уровня ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), что объясняется большей выраженностью морфо-функциональных нарушений эмбрио(фето)плацентарного комплекса, приводящих к повышению синтеза провоспалительного цитокина в плаценте. Синтезируемый в печени СРБ не имеет аналогичной тенденции, среднее содержание маркера при ранней и поздней реализации как умеренной, так и тяжелой ПЭ статистически значимо не различалось ( $p_{\text{умер}}=0,72$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,65$ ). Схожесть количества лейкоцитов при ранней и поздней ПЭ у беременных I группы отражает одинаковую патогенетическую вовлеченность провоспалительного и иммунометаболического статуса при различных сроках клинической манифестации данного осложнения ( $p_{\text{умер}}=0,72$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,69$ ). Количество нейтрофилов в крови у женщин с неосложненной ПЭ составило: 8,4 (1,4) и 8,2 (1,3)  $\times 10^9/\text{л}$  при умеренной ранней и поздней ПЭ ( $p=0,75$ ), 10,2 (1,7) и 9,9 (1,5) при тяжелой ранней и поздней ПЭ ( $p=0,64$ ). Функциональная активность лейкоцитов, оцениваемая по индексу активации, также не имела различий в подгруппах с ранним и поздним началом ПЭ при одинаковой степени тяжести ( $p_{\text{умер}}=0,57$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,68$ ).

К показателям, характеризующим важнейшие патогенетические механизмы ПЭ, относятся маркеры эндотелиальной дисфункции. При неосложненном течении ранней и поздней ПЭ концентрация метаболитов NO имеет схожие значения как при умеренной, так и при тяжелой степени тяжести ( $p_{\text{умер}}=0,73$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,63$ ). Повреждение эндотелия закономерно интенсивнее в подгруппе с тяжелой ПЭ, что подтверждается количеством ЦЭК, которое, однако, как и прочие показатели не различалось при раннем и позднем сроке манифестации умеренной и тяжелой ПЭ ( $p_{\text{умер}}=0,73$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,63$ ) – таблица 26. Концентрация ФН, отражающего одновременно эндотелиальную дисфункцию и протромбогенное состояние, составила: при умеренной степени тяжести 509 [488;537] и 502 [482;532] мкг/мл ( $p=0,69$ ), при тяжелой – 596 [565;647] и 591 [558;640] мкг/мл ( $p=0,78$ ) соответственно для ранней и поздней ПЭ.

Особенности вовлеченности протромботического статуса в патогенез ранней и поздней неосложненной ПЭ оценивались по интенсивности нарастания тромбоцитарных показателей, анализ которых не показал статистической значимости различий между сроками клинической манифестации как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ (количество тромбоцитов -  $p_{\text{умер}}=0,63$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,59$ , средний объем тромбоцита -  $p_{\text{умер}}=0,73$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,71$ , фракция незрелых тромбоцитов -  $p_{\text{умер}}=0,70$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,76$ , агрегация тромбоцитов с коллагеном -  $p_{\text{умер}}=0,67$ ,  $p_{\text{тяж}}=0,57$ ).

Важными представляются результаты плацентарных пептидов – ФРП и ПАМГ-1, играющих значимую роль в патогенезе ПЭ. Уровень ФРП - широко изучаемого маркера плацентарного ангиогенеза, активно используемого в прогностических моделях преимущественно ранней ПЭ [Курцер М.А. и соавт., 2018], при умеренной степени тяжести неосложненной ПЭ статистически значимо не различался при ранней (230 [215;252] пг/мл) и поздней (235 [220;259] пг/мл) манифестации ( $p=0,71$ ). При этом тяжелая степень неосложненной ПЭ характеризуется статистически значимо более низким уровнем ФРП в подгруппе с ранней реализацией – 171 [146;190] пг/мл против 188 [167;209] пг/мл при поздней ПЭ ( $p=0,03$ ). Концентрация ПАМГ-1, участвующего в реализации нескольких патогенетических механизмов ПЭ (нарастание патологических ИР и ГИ, ограничение инвазии цитотрофобласта), имела схожие тенденции. При умеренной степени тяжести различий между сроками клинической манифестации ПЭ не выявлено: до 34 нед. гестации - 83,7 [77,3;89,1] нг/мл, после 34 нед. гестации - 82,1 [75,8;87,4] нг/мл ( $p=0,74$ ). При тяжелой степени ПЭ имело место статистически значимое преобладание уровня ПАМГ-1 при ранней форме данного осложнения беременности: 107,6 [98,3;118,9] и 98,2 [91,1;107,5] нг/мл ( $p=0,04$ ). Следовательно, ранняя и поздняя неосложненная ПЭ не различаются по подавляющему большинству патогенетически значимых лабораторных показателей, за исключением ряда ассоциированных с плацентой маркеров, более выраженные изменения которых при ранней ПЭ дополнительно форсируют нарастание патологических ИР, ГИ и прочих изменений, и, как следствие, ускоряют срок клинической манифестации ПЭ.

Таким образом, проведенный анализ лабораторного мониторинга метаболических и гормональных показателей, маркеров провоспалительного состояния, эндотелиально-гемостазиологических изменений, плацентарного ангиогенеза и децидуализации стромальных клеток показал, что для физиологической гестации характерно статистически значимое нарастание НОМА-IR, уровня инсулина в крови, а также трансформация липидного профиля с увеличением содержания ОХ, ТГ, значения КА, отношения ТГ/ЛПВП и уменьшением фракции ЛПВП, что свидетельствует о диабетогенном и атерогенном сдвиге метаболизма с формированием физиологических ИР и ГИ. Указанные изменения, являющиеся «нормой беременности», в некоторой степени неблагоприятны для материнского организма, повышая «цену» гестационной адаптации, однако направлены на реализацию важнейшей эволюционно выработанной функции вынашивания беременности, при которой энергопластическое жизнеобеспечение развивающегося плода становится первостепенной задачей. Важно отметить, что заложенные в физиологическую беременность ИР, ГИ, атерогенная дислипидемия, 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 акушерской патологии, в том числе ПЭ.

Рассматривая результаты лабораторного мониторинга у беременных с «чистой» формой ПЭ и с метаболическим синдромом нужно отметить, что по всем оцениваемым параметрам, играющим важную роль в патофизиологических механизмах развития МС вне беременности, отмечается выраженное сходство между указанными группами. ИР и ГИ - ключевые составляющие МС, выраженно нарастали у женщин с ПЭ в динамике беременности, приобретая патологический характер. Значения липидных показателей не только достигали критериальных уровней МС, но и превышали их, отражая высокую интенсивность развития патогенетических механизмов при ПЭ. Выявленные гиперлептинемия,

гиперсимпатикотония, гиперурикемия, патогенетически связанные с ИР и ГИ, реализуют свои эффекты через единые механизмы при МС и ПЭ. Показатели, отражающие формирование эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, протромботического статуса, системного воспалительного ответа также имели схожесть изменений. Представленные данные подкрепляются результатами клинического анализа, согласно которым у беременных с ПЭ выявлено формирование патологических особенностей, свойственных МС (патологические типы суточной вариабельности АД, эпизоды гестационного сонного апноэ, инсомния, висцеральный тип жировоголожения брюшной стенки с преобладанием преперитонеального жира). Реализация ПЭ на фоне МС в 1,2 раза чаще, чем в группе высокого риска, что так же указывает на важное участие метаболических нарушений в патогенезе ПЭ, при этом различий по частоте формирования ПЭ различных сроков клинической манифестации и степени тяжести выявлено не было. Следовательно, схожесть ПЭ и МС, подтверждаемая аналогичными изменениями патогенетически значимых лабораторных показателей, реализующимися в клиническое сходство течения ПЭ на фоне МС и у женщин без догестационных метаболических нарушений, определенно свидетельствует о том, что ПЭ может выступать отдельным клинико-патогенетическим вариантом МС.

Дополнительный анализ результатов лабораторного мониторинга у женщин I группы с неосложненной ранней и поздней ПЭ позволил объективно оценить патофизиологические особенности данной патологии различных сроков клинической реализации, которые искажаются при развитии особо тяжелых форм ПЭ, запускающих свои собственные патогенетические механизмы. При ранней и поздней неосложненной ПЭ нами не выявлено статистически значимых различий по большинству показателей, что указывает на одинаковую патогенетическую вовлеченность патологических ИР и ГИ, атерогенного липидного профиля, гиперурикемии, гиперсимпатикотонии, эндотелиальной дисфункции, провоспалительного и протромботического статусов, оксидативного стресса в механизмы развития ПЭ независимо от срока клинической манифестации. Это позволяет сделать вывод, что ранняя и поздняя ПЭ являются единой клинической

категорией с общим патогенезом, различия между которыми основаны на разнице частоты и выраженности осложнений. Согласно результатам клинического анализа, патология ФПК имеет значение в реализации как ранней, так и поздней ПЭ. При этом тенденция к развитию более тяжелых форм ПН и статистически значимое преобладание по ряду ассоциированных с плацентой показателей (ПЛ, ПАМГ-1, ФРП, ФНО- $\alpha$ ) при ранней тяжелой ПЭ указывают, что дисфункция эмбрио(фето)плацентарного комплекса в качестве дополнительного альтернативного фактора, наряду с догестационными и периконцепционными нарушениями, присоединяющимися иммунными реакциями, предрасполагающими девиациями генных сетей и эпигенетическими механизмами ускоряет формирование и нарастание единых базовых механизмов ПЭ. Именно вовлеченность дополнительных отягощающих факторов в базовые механизмы ПЭ определяет срок клинической манифестации в каждом конкретном случае. Выявляемые между ранней и поздней ПЭ различия связаны не с базовым генезом, а с активностью соматической патологии, сроком реализации и тяжестью ПН, частотой ассоциированных с ПЭ особо тяжелых форм и, соответственно, частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Результаты проведенного лабораторного мониторинга предоставили возможность разработки новой патогенетически обоснованной модели этапного прогнозирования ПЭ, направленной на повышение точности и стандартизации определения риска ее реализации в зависимости от сроков клинических проявлений, а также позволили разработать и обосновать диагностический индекс и модель для ранней оценки степени тяжести ПЭ.

### **3.3. Этапное прогнозирование и математические модели оценки индивидуального риска реализации преэклампсии. Дополнительные критерии ранней диагностики преэклампсии тяжелой степени**

На сегодняшний день в литературе представлено широкое разнообразие методов прогнозирования ПЭ, основанных на существующих

этиопатогенетических теориях ее развития [Zeisler H. et al., 2019]. Большинство предлагаемых методик базируются на данных лабораторно-инструментального обследования, связанных с нарушенным формированием ФПК, однако их практическое применение отражает неудовлетворительную эффективность и запоздалую диагностику ПЭ [Холин А.М. и соавт., 2017]. Выявленные в результате углубленного динамического лабораторного обследования беременных патогенетические особенности становления ПЭ предоставили новые возможности для прогнозирования данного осложнения гестации.

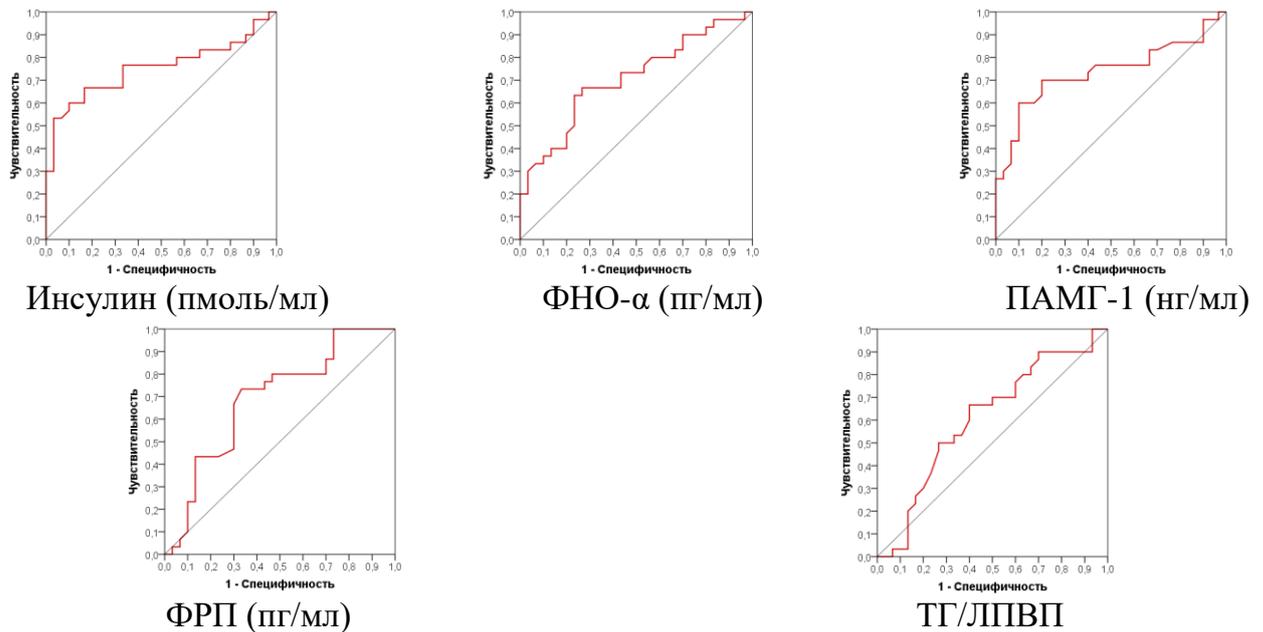
Методами одномерной логистической регрессии и ROC-анализа оценена прогностическая ценность лабораторных показателей в сроке гестации 11-14 нед. в отношении риска реализации ПЭ, а также пороговые значения изучаемых параметров и соответствующие значения чувствительности (Se), специфичности (Sp). В таблице 27 приведены показатели информационной ценности наиболее значимых ( $p < 0,05$ ) лабораторных параметров.

**Таблица 27 – Показатели информационной ценности лабораторных предикторов ПЭ в 11-14 нед. гестации**

Показатель	AUC	Cut off	Направление изменения	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,753	57,9	Увеличение - плохо	1,09 (1,03–1,17)	0,007	76,7	66,7
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	0,736	8,8	Увеличение - плохо	1,19 (1,06–1,34)	0,004	70,0	76,7
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,706	16,1	Увеличение - плохо	1,48 (1,13–1,93)	0,004	66,7	73,3
ФРП (пг/мл)	0,689	228,5	Снижение - плохо	0,98 (0,97–0,99)	0,020	73,3	66,7
ТГ/ЛПВП	0,610	1,48	Увеличение - плохо	7,13 (0,40–126,66)	0,048	66,7	60,0

При прогнозировании ПЭ в I триместре гестации наибольшая информационная ценность выявлена при определении инсулина (AUC=0,753, ОШ=1,09 (95% ДИ: 1,03-1,17),  $p=0,007$ ), ФНО- $\alpha$  (AUC=0,736, ОШ=1,19 (95% ДИ: 1,06-1,34),  $p=0,004$ ), ПАМГ-1 (AUC=0,706, ОШ=1,48 (95% ДИ: 1,13-1,93),  $p=0,004$ ), ФРП (AUC=0,689, ОШ=0,98 (95% ДИ: 0,97-0,99),  $p=0,020$ ) и отношения ТГ/ЛПВП (AUC=0,610, ОШ=7,13 (95% ДИ: 0,40-126,66),  $p=0,048$ ).

На рисунке 31 представлены ROC-кривые, отражающие количественную оценку предиктивных способностей указанных лабораторных показателей в 11-14 нед. гестации для прогнозирования ПЭ.



**Рисунок 31 – ROC-кривые лабораторных предикторов ПЭ в 11-14 нед. гестации.**

Аналогичным образом проведена оценка прогностической ценности лабораторных показателей в отношении риска реализации ПЭ, полученных в сроке гестации 18-21 нед. Показатели информационной ценности наиболее значимых ( $p < 0,05$ ) лабораторных параметров суммированы в таблице 28.

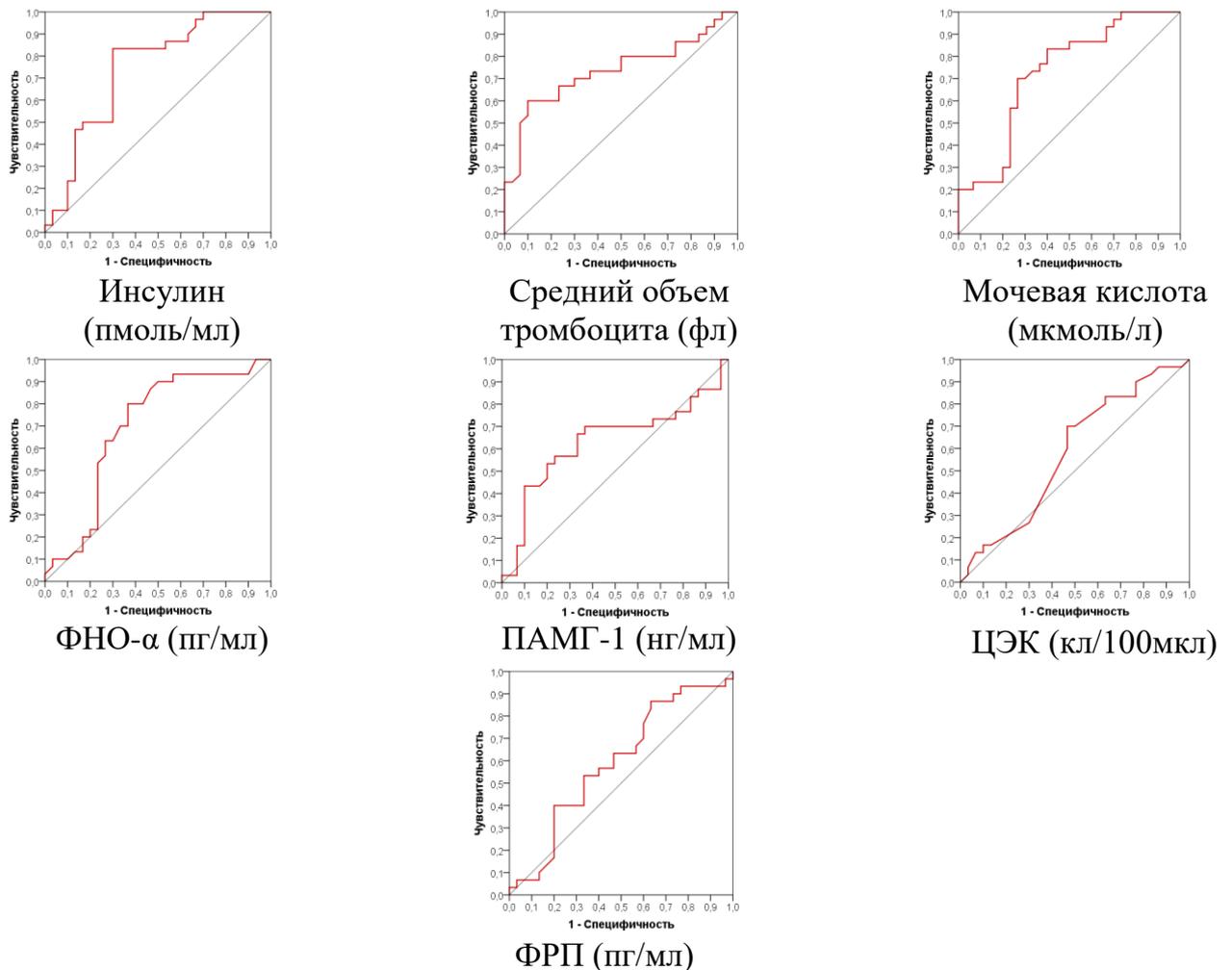
**Таблица 28 – Показатели информационной ценности лабораторных предикторов ПЭ в 18-21 нед. гестации**

Показатель	AUC	Cut off	Направление изменения	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,742	102,4	Увеличение - плохо	1,08 (1,03–1,14)	0,002	83,3	70,0
Средний объем тромбоцита (фл)	0,736	7,82	Увеличение - плохо	1,25** (1,07–1,45)	0,004	70,0	70,0
Мочевая к-та (мкмоль/л)	0,728	246,3	Увеличение - плохо	1,29* (1,09–1,52)	0,002	80,0	60,0
ФНО-α (пг/мл)	0,698	13,8	Увеличение - плохо	1,34 (1,09–1,66)	0,006	76,7	63,3
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,631	26,0	Увеличение - плохо	1,05 (0,97–1,14)	0,043	66,7	66,7
ЦЭК (кЛ/100мкл)	0,592	29,5	Увеличение - плохо	1,07 (0,97–1,18)	0,050	70,0	56,7
ФРП (пг/мл)	0,579	362,5	Снижение - плохо	0,92* (0,80–1,05)	0,049	63,3	53,3

Примечание: \* - показано ОШ при изменении признака на 10; \*\* - показано ОШ при изменении признака на 0,1.

При прогнозировании ПЭ во II триместре гестации наибольшая информационная ценность выявлена при определении инсулина (AUC=0,742, ОШ=1,08 (95% ДИ: 1,03-1,14),  $p=0,002$ ), среднего объема тромбоцита (AUC=0,736, ОШ=1,25 (95% ДИ: 1,07-1,45),  $p=0,004$ ), мочевой кислоты (AUC=0,728, ОШ=1,29 (95% ДИ: 1,09-1,52),  $p=0,002$ ), ФНО- $\alpha$  (AUC=0,698, ОШ=1,34 (95% ДИ: 1,09-1,66),  $p=0,006$ ), ПАМГ-1 (AUC=0,631, ОШ=1,05 (95% ДИ: 0,97-1,14),  $p=0,043$ ), ЦЭК (AUC=0,592, ОШ=1,07 (95% ДИ: 0,97-1,18),  $p=0,050$ ) и ФРП (AUC=0,579, ОШ=0,92 (95% ДИ: 0,80-1,05),  $p=0,049$ ).

На рисунке 32 представлены ROC-кривые, отражающие количественную оценку предиктивных способностей указанных лабораторных показателей в 18-21 нед. гестации для прогнозирования ПЭ.



**Рисунок 32 – ROC-кривые лабораторных предикторов ПЭ в 18-21 нед. гестации.**

Как известно, изолированное применение отдельных показателей в прогнозировании различных состояний не в полной мере отражает многогранность патогенетических изменений и характеризуется меньшей информативностью, по сравнению с многомерными прогностическими моделями [Тезиков Ю.В. и соавт., 2017; Линева О.И. и соавт., 2020]. В связи с этим, методом пошаговой бинарной логистической регрессии нами разработаны модели оценки индивидуального риска развития ПЭ на основании выявленных лабораторных предикторов ПЭ в 11-14 нед. и 18-21 нед. гестации.

В I триместре беременности наибольшую эффективность при прогнозировании ПЭ показала модель, включившая в качестве переменных значения инсулина, ФРП, ФНО- $\alpha$  и ПАМГ-1. Алгоритм расчета модели (4) имеет следующий вид:

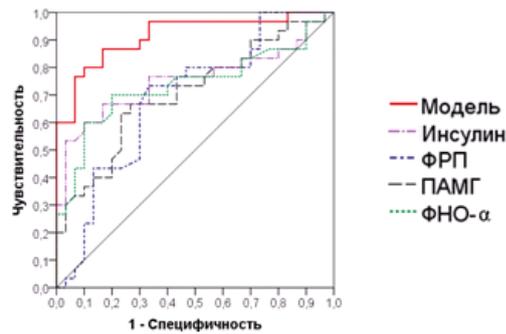
$$Z = 0,11 \times \text{инсулин} - 0,05 \times \text{ФРП} + 0,17 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,43 \times \text{ПАМГ-1} - 1,16 \quad (4)$$

Исходя из полученного значения  $Z$ , рассчитывается индивидуальный риск развития ПЭ ( $p = 1 / (1 + e^{-Z})$ , где  $e = \text{const} = 2,72$ ). Рассчитанное значение  $p \geq 0,53$  свидетельствует о том, что у беременной имеется высокий риск реализации ПЭ, в то время как значения  $p < 0,53$  указывают на низкий риск развития ПЭ. Подробные характеристические параметры модели представлены в таблице 29.

**Таблица 29 – Характеристические параметры модели прогнозирования ПЭ в I триместре беременности**

Показатели	Параметры модели			Классификационная способность		
	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p	Cut Off	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,11	1,12 (1,02–1,23)	0,023	0,53	86,7	84,3
ФРП (пг/мл)	-0,05	0,95 (0,92–0,98)	<0,001			
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	0,17	1,19 (1,00–1,41)	0,048			
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,43	1,53 (1,00–2,35)	0,046			
Константа	-1,16	-	<0,001			

ROC-анализ позволил оценить качество предложенной прогностической модели ПЭ в I триместре гестации (рисунок 33) – AUC= 0,886, 95%ДИ (0,842-0,987), SE (standard error)=0,037,  $p < 0,001$ , чувствительность при выбранной точке отсечения (0,53) - 86,7%, специфичность - 84,3%, что указывает на «очень хорошее» качество модели.



**Рисунок 33 - ROC-кривые модели и входящих в ее состав отдельных лабораторных предикторов ПЭ в I триместре гестации.**

Во II триместре беременности нами получено две модели, показавшие наибольшую эффективность при прогнозировании ПЭ. Алгоритм расчета моделей (5, 6) имеет следующий вид:

$$Z_1 = 0,06 \times \text{инсулин} + 0,02 \times \text{мочевая кислота} + 0,34 \times \text{ФНО-}\alpha - 17,44 \quad (5)$$

$$Z_2 = 0,06 \times \text{инсулин} + 0,02 \times \text{мочевая кислота} + 0,32 \times \text{ФНО-}\alpha + 1,71 \times \text{средний объем тромбоцита} - 29,34 \quad (6)$$

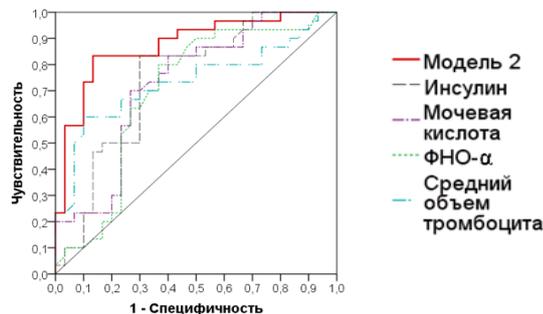
Полученное значение  $Z$  подставляется в вышеописанную формулу расчета индивидуального риска развития ПЭ ( $p$ ). Рассчитанное значение  $p \geq 0,50$  в «модели 1» и  $p \geq 0,47$  в «модели 2» свидетельствуют о том, что у беременной имеется высокий риск реализации ПЭ, в то время как значения  $p < 0,50$  в «модели 1» и  $p < 0,47$  в «модели 2» указывают на низкий риск развития ПЭ. Подробные характеристические параметры моделей суммированы в таблице 30.

Результаты ROC-анализа показали, что наибольшие значения важнейших операционных характеристик имеет «модель 2» ( $AUC=0,874$  («очень хорошее» качество модели), 95%ДИ (0,784-0,965),  $SE=0,046$ ,  $p < 0,001$ , чувствительность при выбранной точке отсечения (0,47) – 83,3%, специфичность – 87,2%), по сравнению с «моделью 1» ( $AUC= 0,854$  («очень хорошее» качество модели), 95%ДИ (0,759-0,950),  $SE=0,049$ ,  $p < 0,001$ , чувствительность при выбранной точке отсечения (0,50) – 80,0%, специфичность – 76,7%), в связи с чем «модель 2» выбрана в качестве рекомендуемой при прогнозировании ПЭ во II триместре гестации. Информативность «модели 2» и отдельных лабораторных предикторов, входящих в ее состав представлена на рисунке 34.

**Таблица 30 – Характеристические параметры моделей прогнозирования ПЭ во II триместре гестации**

Показатели	Параметры модели			Классификационная способность		
	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p	Cut Off	Se (%)	Sp (%)
Модель 1						
Инсулин (пмоль/мл)	0,06	1,07 (1,01–1,13)	0,033	0,50	80,0	76,7
Мочевая к-та (мкмоль/л)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,022			
ФНО-α (пг/мл)	0,34	1,40 (1,09–1,80)	0,009			
Константа	-17,44	-	<0,001			
Модель 2						
Инсулин (пмоль/мл)	0,06	1,06 (1,00–1,13)	0,030	0,47	83,3	87,2
Мочевая к-та (мкмоль/л)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,042			
ФНО-α (пг/мл)	0,32	1,37 (1,05–1,79)	0,019			
Средний объем тромбоцита (фл)	1,71	1,19* (1,00–1,42)	0,046			
Константа	-29,34	-	<0,001			

Примечание: \* - показано ОШ при изменении признака на 0,1.



**Рисунок 34 - ROC-кривые «модели 2» и входящих в ее состав отдельных лабораторных предикторов ПЭ во II триместре гестации.**

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 [Zhang J. et al., 2019]. В связи с этим, методом одномерного анализа оценена информационная ценность лабораторных показателей в качестве дополнительных параметров ранней диагностики тяжелого течения ПЭ, среди которых значения инсулина, ФРП, ФНО-α, среднего объема тромбоцита, ЦЭЖ показали наибольшую

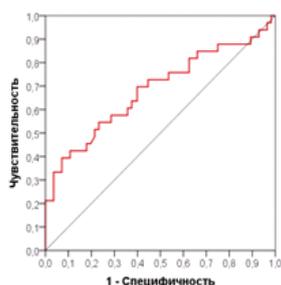
эффективность. В таблице 31 приведены показатели информационной ценности отдельных лабораторных параметров для ранней диагностики тяжелой ПЭ.

**Таблица 31 – Показатели информационной ценности лабораторных параметров для ранней диагностики тяжелой ПЭ**

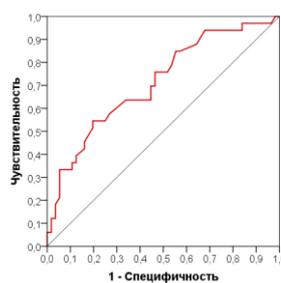
Показатель	AUC	Cut off	Направление изменения	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,713	195,1	Увеличение - плохо	1,38 * (1,10–1,74)	0,005	69,7	60,7
ФРП (пг/мл)	0,712	207,0	Уменьшение - плохо	0,69 * (0,54–0,87)	0,002	63,6	66,1
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	0,669	31,1	Увеличение - плохо	1,15 (1,04–1,28)	0,009	68,7	64,3
Средний объем тромбоцита (фл)	0,667	10,2	Увеличение - плохо	2,38 (1,16–4,89)	0,019	66,7	67,9
ЦЭК (кл/100мкл)	0,674	63,5	Увеличение - плохо	1,11 (1,03–1,20)	0,008	68,7	57,8

Примечание: \* - показано ОШ при изменении признака на 10.

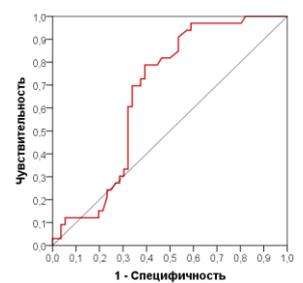
Показано, что при ранней диагностике тяжелой ПЭ наибольший уровень информативности был выявлен при определении инсулина и ФРП (AUC=0,713, ОШ=1,38 (95%ДИ: 1,10-1,74), p=0,005; AUC=0,712, ОШ=0,69 (95% ДИ: 0,54-0,87), p=0,002 - соответственно), а для ФНО- $\alpha$ , среднего объема тромбоцитов и ЦЭК были получены более низкие значения показателей (AUC=0,669, ОШ=1,15 (95%ДИ: 1,04-1,28), p=0,009; AUC=0,667, ОШ=2,38 (95%ДИ: 1,16-4,89), p=0,019; AUC=0,674, ОШ=1,11 (95%ДИ: 1,03-1,20), p=0,008 – соответственно), что согласуется с данными о важной роли дисметаболических нарушений (формирование патологической ГИ на фоне нарастающей ИР) в патогенезе ПЭ и влиянии дисфункции ФПК в качестве дополнительного фактора альтерации на скорость нарастания патологических изменений (глава 3.2). На рисунке 35 отражены ROC-кривые для оценки эффективности отдельных показателей для ранней диагностики тяжелой ПЭ.



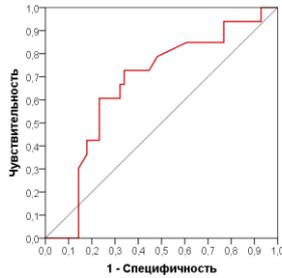
Инсулин (пмоль/мл)



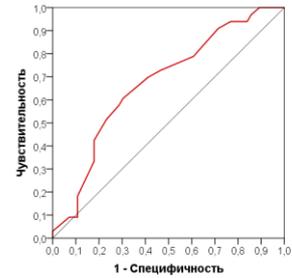
ФРП (пг/мл)



ФНО- $\alpha$  (пг/мл)



Средний объем тромбоцита (фл)



ЦЭК (кл/100мкл)

**Рисунок 35 – ROC-кривые лабораторных показателей для ранней диагностики тяжелой ПЭ.**

Полученные результаты одномерного анализа позволили разработать новый диагностический индекс (ДгИ) для ранней диагностики тяжелой ПЭ:  $\text{ДгИ} = \text{инсулин} / \text{ФРП}$ . При этом показатели информативности ДгИ оказались выше, чем для инсулина и ФРП по отдельности ( $\text{AUC} = 0,733$ ,  $\text{ОШ} = 1,70$  (95% ДИ: 1,04-1,28, при изменении признака на 0,1),  $p < 0,001$ ), что характеризует качество ДгИ как «хорошее». Полученные значения  $\text{ДгИ} \geq 0,9$  свидетельствуют о высокой вероятности трансформации в тяжелую ПЭ, значения  $\text{ДгИ} < 0,9$  указывают на умеренную степень ПЭ ( $\text{Se} = 72,7\%$ ,  $\text{Sp} = 69,6\%$ ,  $\text{PPV} = 57,1\%$ ,  $\text{NPV} = 80,9\%$ ,  $\text{P} = 70,8\%$ ).

Несмотря на выявленную эффективность ДгИ, он отражает лишь лабораторную составляющую возникающих изменений без учета индивидуальных особенностей клинических проявлений организма. Методом одномерного анализа была оценена информационная ценность выявленных у беременных с ПЭ патологических клинических проявлений (патологические типы суточной вариабельности АД (non-dipper, night-picker), гестационное сонное апноэ, инсомния, висцеральный тип жировоголожения) в отношении ранней диагностики тяжелого течения ПЭ. Полученные данные отражены в таблице 32.

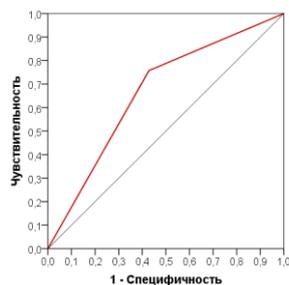
Наибольший уровень информативности был отмечен для патологических типов суточного профиля АД ( $\text{AUC} = 0,665$ ,  $\text{ОШ} = 4,17$  (95% ДИ: 1,60-10,84),  $p = 0,003$ ), что отражает важную роль индивидуальных хронобиологических особенностей АД, закрепленных на молекулярно-генетическом уровне, в реализации тяжелой ПЭ. Инсомния, «гестационное» сонное апноэ, висцеральный тип жировоголожения имели следующие значения показателей информативности:

AUC=0,627, ОШ=2,87 (95%ДИ: 1,18-6,97), p=0,020; AUC=0,562, ОШ=1,65 (95% ДИ: 0,69-3,96), p=0,260; AUC=0,506, ОШ=1,05 (95%ДИ: 0,43-2,56), p=0,915 соответственно.

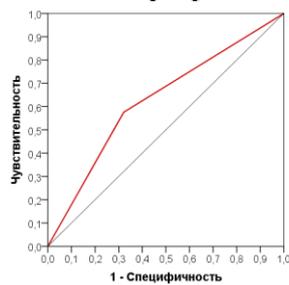
**Таблица 32 – Показатели информационной ценности патологических клинических проявлений для ранней диагностики тяжелой ПЭ**

Показатель	AUC	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	P (%)
Патологические типы суточного профиля АД	0,665	4,17 (1,60-10,84)	0,003	75,8	57,1	50,9	80,1	66,3
Инсомния	0,627	2,87 (1,18-6,97)	0,020	57,6	67,9	51,3	73,1	62,9
Гестационное сонное апноэ	0,562	1,65 (0,69-3,96)	0,260	60,6	51,8	42,5	69,1	56,2
Висцеральный тип жировоголожения	0,506	1,05 (0,43-2,56)	0,915	63,6	37,5	37,4	63,7	51,7

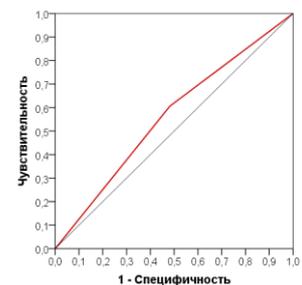
На рисунке 36 представлены ROC-кривые для оценки эффективности клинических параметров в отношении диагностики тяжелой ПЭ.



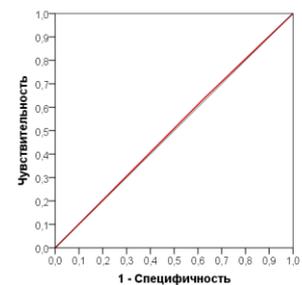
Патологические типы суточного профиля АД



Инсомния



«Гестационное» сонное апноэ



Висцеральный тип жировоголожения

**Рисунок 36 – ROC-кривые патологических клинических проявлений при ранней диагностике тяжелой ПЭ.**

С целью комплексного применения выявленных лабораторных и клинических особенностей в оценке степени тяжести ПЭ с помощью многомерного анализа построена модель ранней диагностики тяжелой ПЭ,

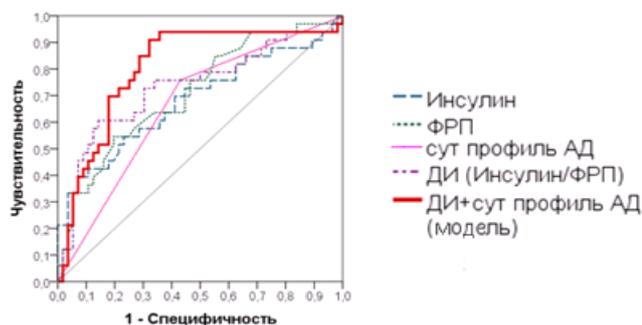
показавшая наибольшую эффективность при включении в качестве переменных ДГИ и патологических типов суточного профиля АД. Алгоритм расчета модели (7) имеет вид:

$$Z = 5,11 \times \text{ДГИ} + 1,44 \times \text{сут. проф. АД} - 6,35 \quad (7)$$

где: ДГИ=инсулин/ФРП, сут. проф. АД – принимает значение «1» при наличии у беременной с ПЭ одного из патологических типов суточного профиля АД (non-dipper, night-picker), значение «0» при отсутствии у беременной с ПЭ какого-либо 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 высокой вероятности трансформации в тяжелую ПЭ, если же значение  $p < 0,34$ , то делается вывод о том, что ПЭ имеет умеренную степень тяжести. Подробные характеристические параметры модели представлены в таблице 33. Информативность модели, отдельных лабораторных и клинических показателей представлена на рисунке 37.

**Таблица 33 – Характеристические параметры модели ранней диагностики тяжелой ПЭ**

Показатели	Параметры модели			Классификационная способность		
	Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95% ДИ)	P	CutOff	Se (%)	Sp (%)
ДГИ (инсулин/ФРП)	5,11	1,67 (1,25–2,23)	0,001	0,34	84,8	71,4
Суточный профиль АД	1,44	4,20 (1,45–12,21)	0,008			
Константа ( $b_0$ )	-6,35	–	<0,001			



**Рисунок 37 - ROC-кривые модели, диагностического индекса, отдельных лабораторных и клинических показателей ранней диагностики тяжелой ПЭ.**

ROC-анализ позволил оценить качество предложенной модели ранней диагностики тяжелой ПЭ – 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%, что указывает на «очень хорошее» качество модели.

Применение разработанных ДГИ и модели для ранней диагностики тяжелой ПЭ продемонстрировано на клинических примерах.

**Клинический пример 1.** Первобеременная В., 25 лет, доставлена в приемное отделение ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина с жалобами на отеки нижних конечностей, усиливающиеся к вечеру. При осмотре дежурным врачом жалоб на головную боль, боль в эпигастрии, на нарушение зрения нет, уровень АД 150 и 85 мм рт.ст., отмечается отечность голеней, уровень белка в разовой порции мочи, взятой с интервалом 6 часов, 1,06 г/л и 0,99 г/л. Был выставлен диагноз: «Беременность I, 36 недель. Головное предлежание плода. Преэклампсия умеренной степени тяжести. Вызванные беременностью отеки. Хронический тонзиллит, компенсированная форма. Миопия слабой степени. «Незрелая» шейка матки». Согласно результатам лабораторно-инструментального обследования, критериев тяжелого течения ПЭ, представленных в клиническом протоколе, выявлено не было. По данным дополнительного обследования, с учетом предлагаемых диагностических критериев, уровень инсулина в сыворотке крови составляет 226,4 пмоль/мл, ФРП – 205 пг/мл, тип суточного профиля АД – night-riscker (повышение АД в ночное время на 5%). При расчете ДГИ получен результат 1,1, применение модели ранней диагностики тяжелой ПЭ показало значение  $p=0,67$ , что соответствует тяжелой степени ПЭ, согласно предлагаемым диагностическим критериям. На 3-й день госпитализации на фоне проводимого лечения у пациентки отмечается повышение АД до 180 и 110 мм рт.ст., уровень протеинурии в разовой порции мочи, взятой с интервалом 6 часов, 2,90г/л и 3,65 г/л, в суточном количестве мочи 3,72 г/л в связи с чем выставлен диагноз: «Тяжелая преэклампсия». Ввиду отсутствия эффекта от проводимого лечения и нестабильности гемодинамики, беременная была родоразрешена в срочном порядке путем операции кесарева сечения. Послеродовый период у матери и

ранний неонатальный период у новорожденного протекали без особенностей.

Заключение по клиническому примеру: в данном клиническом примере у беременной В. с умеренной ПЭ полученные результаты ДГИ и модели ранней диагностики тяжелой ПЭ, основанные на определении уровня инсулина и ФРП в крови, типа суточного профиля АД, свидетельствовали о тяжелом течении ПЭ, что в последующем подтверждено нарастанием критериальных признаков (АД и протеинурия) до уровня тяжелой ПЭ. Клинический пример демонстрирует возможности предлагаемых ДГИ и модели в ранней диагностике тяжелой ПЭ.

**Клинический пример 2.** Беременная К., 28 лет, госпитализирована в ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина с диагнозом: «Беременность II, 35 недель 6 дней. Головное предлежание плода. Умеренная преэклампсия. Рубец на матке после операции кесарево сечение в 2015г. Железодефицитная анемия легкой степени. Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии. «Незрелая» шейка матки». Уровень АД при поступлении 150 и 90 мм рт.ст., протеинурия в разовой порции мочи, взятой с интервалом 6 часов, 0,66 г/л и 1,33 г/л. По данным дополнительного лабораторно-инструментального обследования уровень инсулина в сыворотке крови соответствовал 184,7 пмоль/мл, ФРП – 247 пг/мл, тип суточного профиля АД – dipper (снижение АД в ночное время на 15%). Расчет ДГИ показал значение 0,75, в модели ранней диагностики тяжелой ПЭ  $p=0,25$ , что соответствует умеренной ПЭ, согласно предлагаемым диагностическим критериям. За время госпитализации на фоне проводимого лечения уровень АД максимально поднимался до 140 и 85 мм рт.ст., уровень протеинурии в разовой порции мочи до 0,66 г/л, суточная протеинурия - 0,49 г/л. В сроке гестации 38 недель пациентка была родоразрешена в плановом порядке путем операции кесарева сечения. Послеродовый период у матери и ранний неонатальный период у новорожденного - без особенностей.

Заключение по клиническому примеру: в данном клиническом примере у беременной К. значения предлагаемых ДГИ и модели ранней диагностики тяжелой ПЭ соответствовали умеренной ПЭ, что совпало с диагностированной степенью тяжести и было подтверждено стабильным течением данного осложнения гестации с отсутствием нарастания уровней АД и протеинурии выше

границ ПЭ умеренной степени тяжести. Представленный клинический пример отражает высокую информативность предложенных диагностических критериев.

Таким образом, динамическое клинико-лабораторное обследование беременных с «чистой» формой ПЭ (I группа), результаты обработки полученных данных, с применением методов описательной статистики, одномерной и многомерной логистической регрессии, ROC-анализа, клинической эпидемиологии позволили разработать патогенетически обоснованные модели прогнозирования ПЭ в I и II триместрах гестации для этапной риск-стратификации беременных, а также ДгИ (инсулин/ФРП) и модель для ранней диагностики тяжелой ПЭ.

Для прогнозирования ПЭ в I триместре гестации (11-14 нед.) рекомендуется применять лабораторный комплекс, включающий в себя определение в крови уровня инсулина, ФРП, ПАМГ-1 и ФНО- $\alpha$ . Для прогнозирования ПЭ во II триместре гестации (18-21 нед.) следует проводить оценку содержания в крови инсулина, мочевой кислоты, ФНО- $\alpha$  и определение среднего объема тромбоцита. Расчет индивидуального риска развития ПЭ в I и II триместрах беременности необходимо осуществлять с применением разработанных моделей логистической регрессии, показавших «очень хорошее» качество прогноза и высокие показатели основных операционных характеристик клинической эпидемиологии. Необходимо отметить, что в обеих моделях в качестве переменной использован инсулин, показавший также наибольшие показатели информативности при одномерном анализе, что подтверждает ведущую (базовую) роль патологических ГИ и ИР в патогенетических механизмах ПЭ. При этом включение в модель прогнозирования ПЭ в I триместре гестации ФРП, ПАМГ, ФНО- $\alpha$  отражает дополнительные особенности изменений, связанные со становлением эмбрио(фето)плацентарного комплекса на ранних сроках беременности, которые потенцируют ИР и ГИ. Включение в модель прогнозирования ПЭ на более поздних сроках мочевой кислоты, ФНО- $\alpha$ , среднего объема тромбоцитов свидетельствует о формировании дисметаболических, провоспалительных, эндотелиально-гемостазиологических нарушений при ПЭ, также имеющих тесную патогенетическую связь с нарастающими патологическими ГИ и ИР.

С целью ранней диагностики тяжелой ПЭ необходимо определять содержание инсулина и ФРП в крови с расчетом ДГИ (инсулин/ФРП), отражающего взаимосвязь системных патофизиологических изменений при ПЭ, связанных с базовыми механизмами (патологическими ИР и ГИ), и локальных гестационных изменений, связанных со становлением ФПК. При этом дополнение ДГИ оценкой типа суточного профиля АД нашло отражение в модели ранней диагностики тяжелой ПЭ, интегративно объединяющей лабораторные и клинические особенности данной патологии и показавшей большую эффективность, чем при изолированном применении ДГИ.

Предложенный метод этапной риск-стратификации беременных по реализации ПЭ позволяет обосновать необходимость назначения или усиления превентивных мероприятий с ранних сроков гестации, в свою очередь ранняя диагностика тяжелого течения ПЭ обеспечивает выбор оптимальной врачебной тактики при реализации ПЭ, что в совокупности позволит улучшить гестационные и перинатальные исходы.

#### **3.4. Концепция формирования преэклампсии с учетом общих с метаболическим синдромом механизмов развития и альтерации эмбрио(фето)плацентарного комплекса**

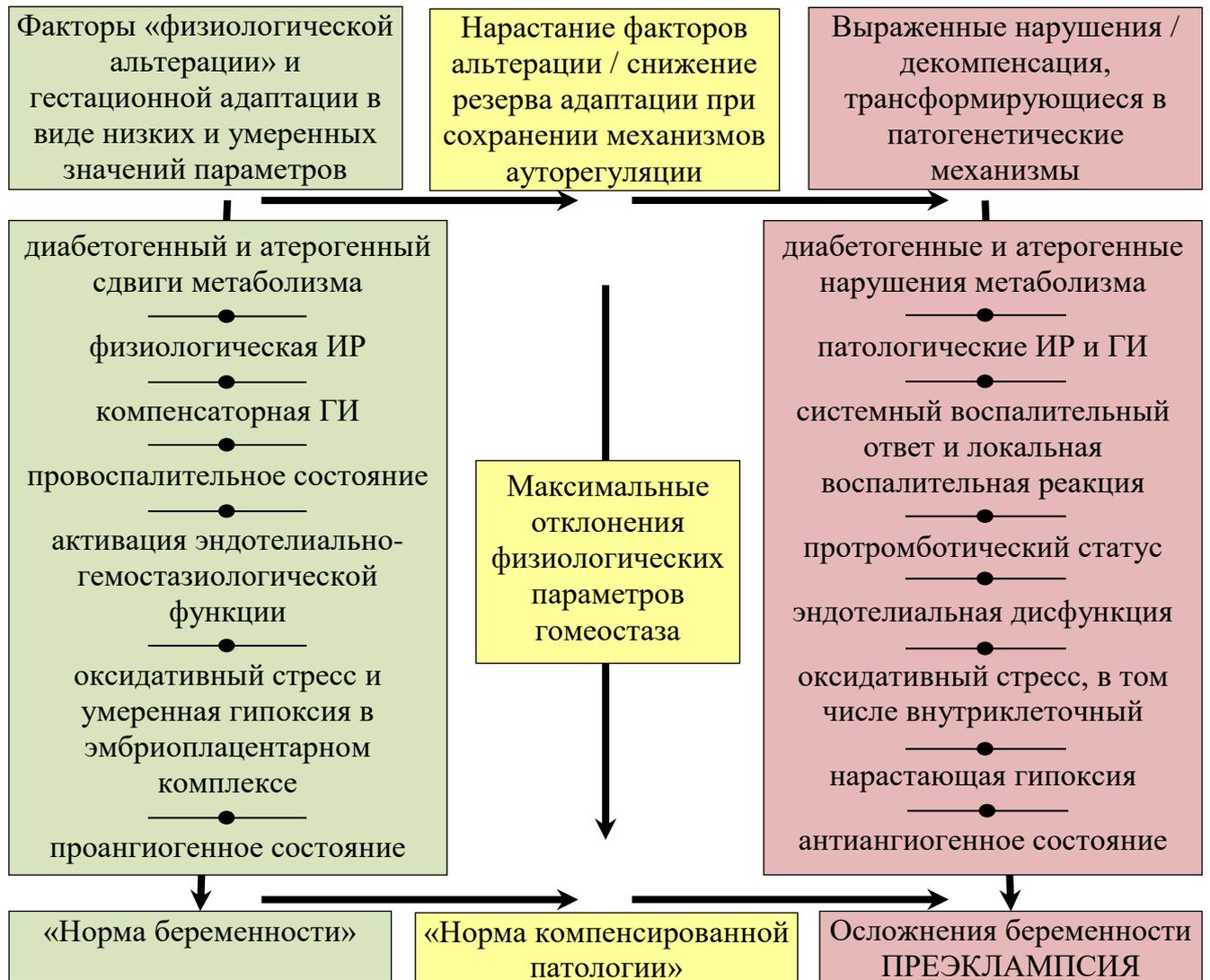
Биологический феномен инсулинорезистентности является важнейшим физиологическим механизмом, выработанным в процессе филогенетического становления человеческого вида. Данная эволюционная функция обеспечивает совершенство регуляции энергообеспечения организма путем накопления энергии в периоды пищевого изобилия с последующим ее высвобождением в течение вынужденного голодания и функциональной нагрузки. Это обуславливает вовлеченность ИР и компенсаторно возникающей ГИ в большинство физиологических процессов: мышечную активность, иммуновоспалительные и репаративные процессы, цикл сон-бодрствование, период пубертатного развития, менструальный цикл и, что вызывает особый интерес, в развитие беременности.

Основной функцией беременности является вынашивание плода, рост и развитие которого требуют адекватного энергопластического обеспечения глюкозой, аминокислотами, СЖК. Важным и наиболее оптимальным субстратом, необходимым развивающемуся плоду, выступает глюкоза, свободно преодолевающая плацентарный барьер путем простой диффузии по градиенту концентрации между материнской и плодовой кровью. В процессе филогенеза вынашивания беременности был закреплён наиболее эффективный механизм перенаправления глюкозы от матери к плоду, реализуемый через развитие физиологической ИР. Формирующийся во время беременности дополнительный провизорный орган – плацента, берет на себя главную регуляторную роль в данном механизме посредством синтеза широкого спектра контринсулярных гормонов и пептидов (плацентарный лактоген, прогестерон, эстрогены, кортизол, лептин, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, оксидативные молекулы и ряд продуктов метаболизма). Снижение чувствительности тканей к инсулину ограничивает поступление глюкозы в клетки материнского организма и перенаправляет ее к развивающемуся эмбрио(фето)плацентарному комплексу. В ответ на формирующуюся ИР у беременных повышается содержание СЖК, ОХ, ЛПНП, ТГ, обеспечивающих материнский организм энергией взамен необходимой для растущего плода глюкозы, что согласуется с результатами исследования. Следовательно, физиологическая ИР, как механизм энергообеспечения плода, является важным условием пролонгирования беременности. Для преодоления ИР повышается уровень инсулина, что компенсирует поступление глюкозы, СЖК в клетки организма беременной. При неосложненном течении гестации, благодаря тонким настройкам, поддерживается постоянное равновесие между состоянием физиологической ИР и компенсаторной ГИ, достаточных для адекватного и первостепенного энергообеспечения роста и развития плода, а также для поддержания необходимого функционального состояния беременной. Важно подчеркнуть, что, согласно полученным лабораторным данным, беременность является состоянием, сопровождающимся значительными метаболическими сдвигами диабетогенного и атерогенного характера, которые, наряду с

процессами инвазии плодного яйца, инвазии цитотрофобласта с последующей деструкцией мышечных элементов сосудистой стенки и гестационной трансформацией спиральных артерий, плацентации, умеренным воспалением децидуальной оболочки, активацией эндотелия и тромбоцитов, повышением уровня провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления, являются необходимыми факторами «физиологической альтерации». При этом перманентный характер компенсаторно-приспособительных механизмов ограничивает патологическое нарастание указанных изменений, что соответствует «норме беременности» и обеспечивает благоприятные течение и исход гестации. Биологическая сущность физиологической беременности с формированием необходимых для ее пролонгирования потенциально неблагоприятных факторов, в особенности дисметаболических сдвигов, служит предпосылкой к развитию акушерской патологии, в частности ПЭ. Результаты проведенного исследования показали, что физиологические изменения ИР и ГИ, липидных, гормональных показателей, маркеров провоспалительного состояния, эндотелиально-гемостазиологических изменений, плацентарного ангиогенеза и децидуализации стромальных клеток приобретают патологический характер при ПЭ, что характеризует ПЭ в качестве патологии дезадаптации, обусловленной несоответствием возможностей организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода (рисунок 31). В тоже время важной особенностью регуляции гомеостаза у беременных является способность организма к длительной компенсации возникающих изменений с сохранением механизмов ауторегуляции, при этом значения лабораторных показателей долгое время остаются на пограничном уровне референсных значений, что отражает категория «норма компенсированной патологии».

С позиции общесоматического подхода, ПЭ рассматривается как вариант осложненного гипертонического криза, имеющего высокий риск поражения органов-мишеней (отек легких, потеря зрения, инсульт, нарушение функций почек, печени, тромбозы). При этом ведущей теорией эссенциальной гипертензии признается теория дисметаболических расстройств, связанная с патологической

ИР и хронической ГИ, формирование которых имеет место и при осложненном течении беременности. Анализ причин артериальной гипертензии в популяции показывает, что более 80% случаев сопряжены с МС. В дополнение, для большинства пациентов с АГ характерны распространенные метаболические нарушения: нарушение толерантности к глюкозе и СД 2 типа (следствие ИР), дислипидемия атерогенного характера, висцеральный тип ожирения, гиперурикемия, гиперкоагуляция, гиперсимпатикотония. Важно, что МС является независимым фактором риска как для эссенциальной АГ, так и для ПЭ. Представленные данные, дополняемые выявленными нами дисметаболическими изменениями, заложенными в физиологической гестации, указывают на схожесть патофизиологических особенностей МС с механизмами развития ПЭ.



**Рисунок 31 – Физиологические предпосылки формирования акушерской патологии (преэклампсии).**

По мере углубления знаний о МС выдвигается большое количество дополнительных критериев диагностики данной патологии, выходящих за рамки общепризнанных показателей (висцеральное ожирение, АГ, диабетогенный и атерогенный сдвиги метаболизма), при этом научное сообщество находится в продолжающемся поиске «платинового» стандарта диагностики. К критериям МС стали относить повышение уровня свободных жирных кислот в крови, гиперлептинемия, лептинорезистентность, синдром обструктивного апноэ сна, активизацию симпатической нервной системы, оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус, микроальбуминурию/протеинурию, гиперурикемию, эндотелиальную дисфункцию, гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников, гипертрофию левого желудочка.

Результаты диссертационного исследования показали чрезвычайную схожесть клинических проявлений и лабораторных показателей при МС и ПЭ, что схематично отражено на рисунке 32.

<b>МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ</b>		<b>ПРЕЭКЛАМПСИЯ</b>
<b>ЖИРОВАЯ ТКАНЬ</b>	<b><u>Триггер ИР и ГИ</u></b>	
<b>ПЛАЦЕНТА</b>		
<b><u>Клинические проявления</u></b>		
Артериальная гипертензия, патологические типы суточного профиля АД, <b>микроальбуминурия/ протеинурия</b> , висцеральный тип жировотложения, сонное апноэ, инсомния		
<b><u>Патогенетически значимые лабораторные изменения</u></b>		
Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, атерогенная дислипидемия, гиперлептинемия/лептинорезистентность, провоспалительные и иммунометаболические нарушения, оксидативный стресс, гиперурикемия, протромботический статус, гиперсимпатикотония, антиангиогенное состояние, эндотелиальная дисфункция		
<b><u>Интенсивность нарастания патологического процесса</u></b>		
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	
<b><u>Отдаленные последствия</u></b>		
Гипертоническая болезнь, ожирение, СД, хроническая болезнь почек, атеросклероз, инсульт, ишемическая болезнь сердца, подагра, жировой гепатоз, климактерический синдром		

**Рисунок 32 – Клинико-патогенетическая тождественность МС и ПЭ.**

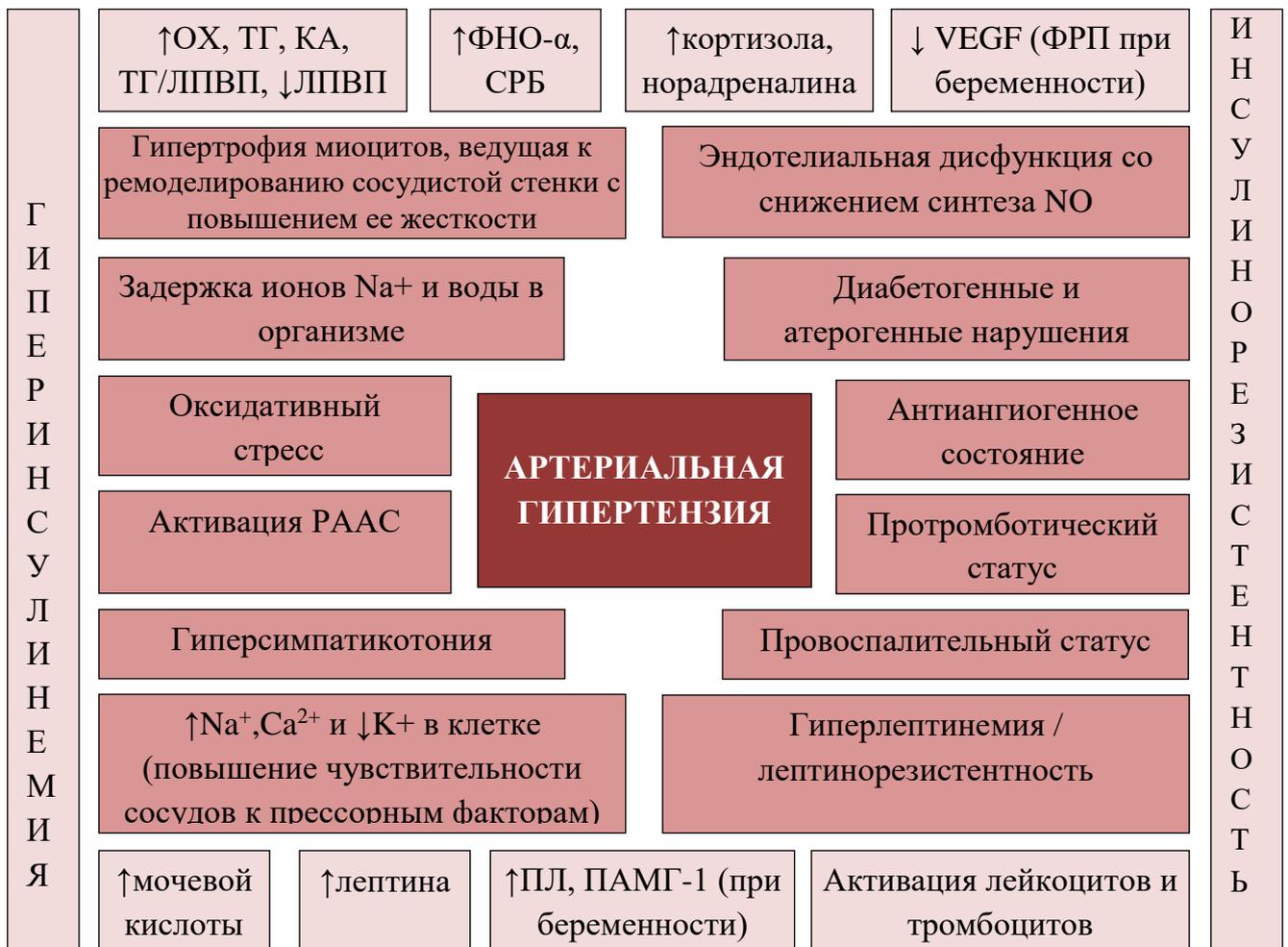
Наиболее ярким клиническим проявлением и критерием как ПЭ, так и МС выступает АГ, развитие которой в обоих случаях осуществляется через единые патогенетические механизмы, связанные с патологическими ИР и ГИ. Различная

чувствительность тканей к инсулину определяет параллельную реализацию эффектов ИР и ГИ. В условиях длительной гиперинсулинемии активируются процессы пролиферации и гипертрофии миоцитов сосудов, приводящие к увеличению жесткости сосудистой стенки, уменьшается тормозящее влияние вентромедиальных ядер гипоталамуса на сосудистый центр, что ведет к гиперсимпатикотонии, изменяется трансмембранный ток ионов ( $\uparrow\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\downarrow\text{K}^+$  в клетке), повышающий чувствительность сосудов к прессорным факторам, активируется РААС, задерживаются ионы  $\text{Na}^+$  и воды в дистальных канальцах нефрона и др. Выявленные у женщин с ПЭ и с МС статистически значимо более высокие уровни метаболических, гормональных, лейкоцитарных и тромбоцитарных показателей, маркеров воспаления, по сравнению с контролем, непосредственно или опосредованно, через эскалацию патологических ИР и ГИ, ведут к эндотелиально-гемостазиологической дисфункции. В результате уменьшается синтез NO-важнейшего вазодилататора в организме, что также вызывает закономерное повышение АД (рисунок 33).

В дополнение, согласно полученным результатам анализа клинического течения беременности, у женщин с ПЭ регистрируются характерные для эссенциальной АГ и МС патологические типы суточной вариабельности АД (night-picker, non-dipper). Нами были отмечены схожие нарушения центральных механизмов регуляции при ПЭ и МС, проявляющиеся в виде нарушений сна (инсомнии), что вносит вклад в развитие АГ и последующую динамику АД. У беременных с ПЭ выявлен висцеральный тип жировоголожения брюшной стенки с преимущественным нарастанием преперитонеального (висцерального) жира – ключевого механизма формирования МС. Эпизоды гестационного сонного апноэ при ПЭ по своей сути являются аналогом синдрома обструктивного апноэ сна при МС, что определяет схожесть патофизиологических изменений и выступает дополнительным аргументом, отражающим клиническую идентичность МС и ПЭ.

Среди лабораторных показателей наиболее важным для акушера-гинеколога является протеинурия, входящая в настоящее время в критериальную диаду ПЭ. При этом широко доказано формирование протеинурии (микроальбуминурии)

при МС, что находит отражение в использовании данного показателя в качестве критерия МС (ВОЗ, 1999). Механизмы формирования протеинурии аналогичны при обоих состояниях. Патологические ИР и ГИ через развитие отека и дисфункции эндотелия сосудов клубочков, снижение реабсорбции белка в почечных канальцах, вазодилатацию афферентной артериолы и гипертрофию клубочков, гиперфльтрацию ведут к реализации клинически значимой протеинурии. Протеинурия – признак органной (почечной) недостаточности, который легко фиксируется клинически, при этом и при МС, и при ПЭ также поражаются печень, легкие, сердце, ЦНС и другие органы и системы.



**Рисунок 33 – Общие механизмы формирования АГ при ПЭ и МС.**

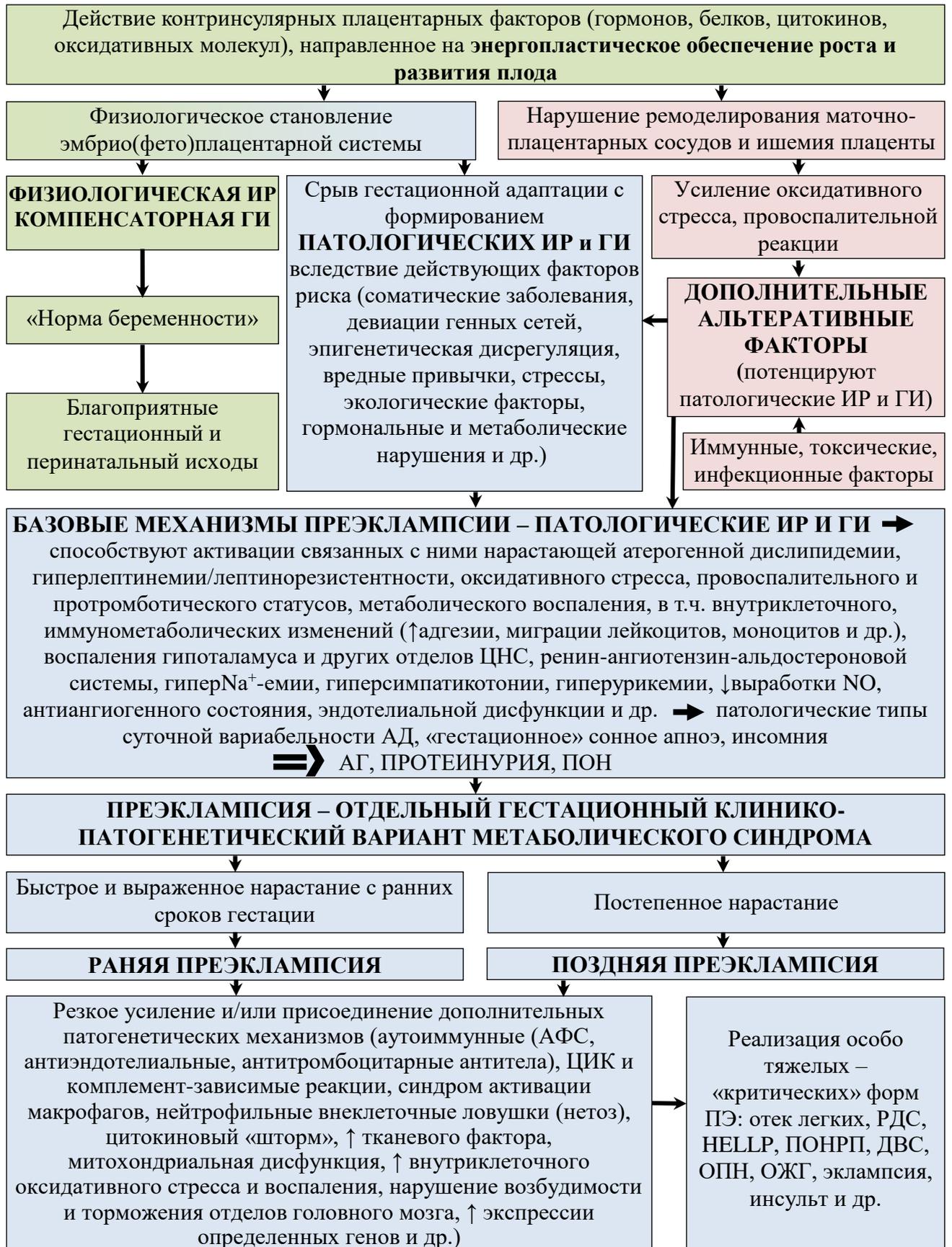
Анализ результатов лабораторных показателей (подглава 3.2) свидетельствует о нарастании у женщин с ПЭ диабетогенных и атерогенных нарушений метаболизма с формированием патологических ИР и ГИ, провоспалительного и протромботического статусов, гиперурикемии, гиперлептинемии, оксидативного

стресса, антиангиогенного состояния, эндотелиальной дисфункции, которые, как было описано выше, имеют место и при МС вне беременности. Следовательно, схожесть ПЭ и МС подтверждается аналогичными изменениями как лабораторных параметров, так и клинических проявлений (АГ, протеинурия/микроальбуминурия, эпизоды гестационного сонного апноэ, патологические типы суточной вариабельности АД, инсомния, висцеральный тип жировоголожения брюшной стенки с преобладанием преперитонеального жира), патогенетически значимых в развитии обоих состояний. Частота реализации ПЭ на фоне МС в 1,2 раза выше, чем в группе с факторами высокого риска ПЭ, что также подтверждает роль дисметаболических нарушений в генезе ПЭ. В целом, указанные аргументы определенно подтверждают клинико-патогенетическую тождественность ПЭ и МС.

Однако, рассматривая патофизиологические механизмы запуска и скорость реализации патологических изменений при МС и ПЭ, выявляются некоторые особенности указанных состояний. Нами показано, что все звенья патогенеза МС являются основой при формировании ПЭ. Но во время беременности при формировании ПЭ, в отличие от МС, нарастание патологических изменений и развитие жизнеугрожающих состояний происходит всего за несколько месяцев, что вполне объяснимо активным ростом эмбрио(фето)плацентарной системы, выраженными гормональными сдвигами и значительной непрерывной перестройкой организма беременной, направленной на адекватное развитие плода. Рассматривая пусковой механизм развития МС и ПЭ, нужно отметить, что жировая ткань является важнейшим патогенетическим элементом, запускающим каскад патофизиологических нарушений при МС, и выступает обязательным критерием его диагностики. В свою очередь при ПЭ роль пускового фактора отводится плаценте, условно заменяющей жировую ткань при МС. В процессе филогенеза вынашивания беременности на данный провизорный орган было возложено управление процессами энергообеспечения плода, а также осуществление функций всей многоуровневой иерархической регуляции организма, существующей вне беременности. Жировая ткань и плацента являются органами с чрезвычайно выраженной гормональной активностью, источниками

контринсулярных факторов, провоспалительных цитокинов, пептидов, свободных радикалов, запускающих формирование единых патогенетических механизмов, ведущими среди которых выступают патологические ИР и ГИ.

В этой связи интересным представляется встречаемое в литературе выделение различных клинико-патогенетических вариантов МС: классический, ювенильного возраста, постменопаузальный, синдром обструктивного апноэ сна, послеродовой нейрообменно-эндокринный синдром, синдром поликистозных яичников (особенностью которого является связь классических проявлений СПКЯ с МС). При этом указанные отдельные клинико-патогенетические варианты МС выделяют в связи с разными пусковыми механизмами. Жировая ткань выступает наиболее частым пусковым механизмом, при климактерическом МС свой вклад вносит снижение уровня женских половых гормонов, при синдроме поликистозных яичников – нарастающая гиперандрогения, при синдроме обструктивного апноэ сна – кислородное голодание и микропробуждения с выделением стрессовых гормонов, при послеродовом нейрообменно-эндокринном синдроме – осложненная ПЭ беременность с ее значительными метаболическими сдвигами. Следовательно, представленные аргументы, подтверждающие клиническую и лабораторную тождественность МС и ПЭ, с учетом пусковой роли жировой ткани при МС и плаценты при ПЭ в отношении развития патологических ИР и ГИ, позволяют рассматривать ПЭ в качестве отдельного клинико-патогенетического варианта МС. Учитывая особенности данного клинико-патогенетического варианта МС, связанные с гестацией (развивается только при беременности, ведущим пусковым механизмом выступает контринсулярная активность плаценты, характерные изменения начинают формироваться в рамках «нормы беременности» и направлены на адекватное энергопластическое обеспечение плода, срок реализации патологических механизмов ограничен продолжительностью гестации, что определяет интенсивность нарастания изменений), ПЭ нами рассматривается в качестве отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома, механизмы развития которого представлены на рисунке 34.



**Рисунок 34 – Механизмы формирования преэклампсии – отдельного гестационного клиничко-патогенетического варианта метаболического синдрома.**

Согласно выдвигаемой концепции отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта МС, предпосылки развития ПЭ заложены в физиологических механизмах гестационной адаптации, которые необходимы для реализации основной цели беременности – энергетического и пластического жизнеобеспечения развивающегося плода, путем формирования физиологической ИР и компенсаторной ГИ в ответ на плацентарные контринсулярные факторы. Физиологическое становление и развитие эмбрио(фето)плацентарной системы обеспечивается необходимыми диабетогенным и атерогенным сдвигами метаболизма, умеренным провоспалительным состоянием, активацией эндотелиально-гемостазиологической функции, регуляторными уровнями оксидативного стресса и гипоксии, проангиогенным состоянием. Отмечаемый при «норме беременности» перманентный характер компенсаторно-приспособительных реакций, напоминающих начало функциональной стадии МС, определяет благоприятные гестационный и перинатальный исходы.

В свою очередь, срыв гестационных механизмов адаптации на фоне действующих факторов риска (соматическая патология, предрасполагающие девиации генных сетей, эпигенетическая дисрегуляция, вредные привычки, стрессы, экологические факторы, гормональные и метаболические нарушения и др.) ведет к выраженной эскалации физиологических сдвигов и превышению функционального характер нарастания с реализацией в структурные нарушения.

Согласно полученным в ходе исследования данным, формирование метаболических сдвигов при физиологической гестации, необходимых для вынашивания беременности, их патологическое нарастание с ранних сроков осложненной ПЭ беременности, результаты корреляционного анализа, ведущая роль метаболических показателей в моделях этапного прогнозирования и дополнительных диагностических комплексов ранней оценки степени тяжести ПЭ указывают на первичность дисметаболических нарушений, связанных с патологическими ИР и ГИ, относительно других звеньев патогенеза ПЭ. При этом именно патологические ИР и ГИ являются ключевыми патогенетическими механизмами ПЭ, как и при классическом варианте МС. При развитии

гестационного клинико-патогенетического варианта МС патологические ИР и ГИ реализуют свое действие через ассоциированные с ними: гиперлептемию, нарастающие атерогенную дислипидемию, оксидативный стресс, провоспалительный и протромботический статусы, иммунометаболические нарушения, активацию РААС, гипернатриемию, гиперсимпатикотонию, повышенный уровень мочевой кислоты, дефицит оксида азота, антиангиогенное состояние, которые приводят к формированию структурно-функциональных нарушений сосудистого эндотелия с последующей реализацией симптомокомплекса ПЭ в виде артериальной гипертензии, протеинурии и полиорганной недостаточности. Указанные патогенетически значимые звенья выступают базовыми механизмами формирования отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта МС, среди которых патологические ИР и ГИ играют центральную/системообразующую роль.

Рассматривая степени тяжести ПЭ с позиций выдвигаемой концепции, можно отметить некую аналогию со стадиями этапного развития МС, при этом выявленные метаболические особенности становления физиологической беременности делают ее сопоставимой с начальными изменениями при функциональной фазе МС. Умеренная ПЭ отражает изменения свойственные функциональной фазе МС, однако при длительном течении возможно формирование структурных нарушений. Тяжелая ПЭ, сопровождаемая высокой частотой осложнений, выступает условным аналогом анатомической фазы (фазы структурных нарушений) при МС.

Предлагаемая концепция учитывает все известные теории развития ПЭ, связанные с ишемией плаценты и развитием оксидативного стресса, провоспалительного состояния вследствие нарушения инвазии цитотрофобласта, с действием цитотоксических антител, циркулирующих иммунных комплексов, компонентов комплемента в качестве повреждающих клеточные мембраны и сосудистый эндотелий факторов, инфекционными и токсическими агентами, генетической предрасположенностью, гормональным дисбалансом и др. В настоящее время широко известно, что активные формы кислорода, свободные

радикалы и провоспалительные цитокины, а также другие метаболиты оксидативного стресса и воспалительной реакции, являются важными индукторами, потенцирующими развитие ИР (так, доказано, что ФНО- $\alpha$  является одним из ведущих медиаторов ИР). Сопровождающие ишемию плаценты указанные механизмы, в качестве дополнительных, способствуют срыву гестационных механизмов адаптации с усилением патологических ИР и ГИ, запускающих многогранный патофизиологический процесс с формированием иммунометаболических изменений, внутриклеточного воспаления, воспаления ЦНС, в частности гипоталамуса, ведущего к нарушению центральной регуляции ИР и ГИ, а также принимают участие в непосредственной альтерации сосудистой интимы с нарастанием эндотелиально-гемостазиологической дисфункции. В пользу того, что нарушения инвазии цитотрофобласта следует относить к дополнительным повреждающим факторам, свидетельствует неспецифический характер данного патологического процесса. Так, нарушение ремоделирования маточно-плацентарных сосудов с высокой частотой встречается при преждевременных родах, плацентарной недостаточности с ЗРП, при этом нарушение инвазии трофобласта может иметь место даже при неосложненном течении беременности. Также аргументом против рассмотрения недостаточной трансформации спиральных артерий в качестве базового механизма развития ПЭ является отсутствие в большинстве наблюдений при ранней ПЭ задержки роста плода, хотя при редукции маточно-плацентарного кровотока следовало бы ожидать развитие первичной ПН с формированием раннего фенотипа ЗРП. Циркулирующие антитела, иммунные комплексы, обладающие цитотоксическими повреждающими эффектами, реализуют свое влияние через повышение адгезии, миграции, функциональной активности лейкоцитов, моноцитов, вызывая низкоинтенсивное хроническое системное воспаление. При этом на клеточном уровне повышается метаболизм в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме с накоплением активных форм кислорода, которые приводят к внутриклеточному стрессу, нарушению синтеза белка. В ответ на происходящие изменения активируются внутриклеточные провоспалительные киназы,

определяющие синтез провоспалительных белков, цитокинов, запускающих и усиливающих патологические ИР и ГИ. В дополнение, один из главных компонентов комплемента – С3, активируемый различными иммунными комплексами, снижает чувствительность клеток к инсулину и выступает одним из биомаркеров ИР. При этом широко изученные антиэндотелиальные, антитромбоцитарные, антифосфолипидные антитела, образующиеся иммунными комплексами на высоких уровнях выявляются лишь в отдельных случаях ПЭ, что не позволяет рассматривать иммунный компонент патогенеза в качестве ключевого. Исходя из этого, отдельные патогенетические звенья ПЭ, рассматриваемые различными авторами в качестве ключевых (дисфункция ФПК, тромбофилии, нейроспецифические пептиды плода, антитромбоцитарные и антиэндотелиальные антитела, эндотоксин кишечной микрофлоры и др.), выступают лишь дополнительными альтернативными факторами, потенцирующими нарастание базовых механизмов ПЭ (ассоциированных с патологическими ИР и ГИ), что нивелирует противоречия существующих теорий, гармонично объединенных в предлагаемой концепции отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта МС.

Сущность ПЭ, как отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта МС, объясняет общность ранней и поздней ПЭ. Проведенный в рамках диссертационного исследования анализ результатов лабораторного мониторинга у женщин с неосложненной ранней и поздней ПЭ показал их схожесть по большинству показателей, что объективно указывает на одинаковую патогенетическую вовлеченность вышеописанных механизмов развития независимо от срока клинической манифестации. Это позволяет констатировать, что ранняя и поздняя ПЭ являются единой клинической категорией, становление которой происходит по единым базовым механизмам развития. При этом выявляемые клиницистами различия между ранним и поздним сроками реализации ПЭ основаны на разнице частоты и выраженности клинических осложнений. Согласно полученным результатам, патология ФПК имеет значение в реализации как ранней, так и поздней ПЭ, однако выявлена тенденция к

развитию более тяжелых форм ПН и статистически значимое преобладание по ряду связанных с плацентой лабораторных показателей при ранней тяжелой ПЭ. Это в очередной раз подтверждает, что дисфункция эмбрио(фето)плацентарного комплекса, является лишь дополнительным фактором повреждения, который, наряду с иммунными, токсическими, инфекционными факторами, ускоряет формирование и нарастание единых базовых механизмов ПЭ, что определяет срок клинической манифестации в каждом конкретном случае (рисунок 35).



**Рисунок 35 – Вовлеченность дополнительных повреждающих факторов в базовые механизмы при формировании ранней и поздней ПЭ.**

Таким образом, показано, что эволюционно закрепленные закономерности формирования физиологической беременности, направленные главным образом на энергопластическое обеспечение плода, потенциально несут в своей основе патофизиологические предпосылки развития ПЭ. При этом срыв перманентных компенсаторно-приспособительных механизмов гестационной адаптации ведет к трансформации физиологических изменений в патогенетические звенья ПЭ, важнейшими среди которых являются патологические ИР и ГИ. Доказанная

результатами исследования клиническая и лабораторная тождественность ПЭ и МС, позволила выделить ПЭ в отдельный гестационный клинко-патогенетический вариант МС. С позиций выдвигаемой концепции, ПЭ рассматривается в качестве аномальной реакции организма беременной, направленной на сохранение энергетического обеспечения, рост и развитие плода, проявляющейся в виде патологических ИР, ГИ, потенцируемых действием дополнительных факторов повреждения, и реализующейся через нарушение системной и органной гормональной, метаболической, сосудистой регуляции. Все известные теории формирования ПЭ гармонично интегрированы в единый, универсальный, всеобъемлющий и непротиворечивый механизм формирования отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта МС. Разработанная концепция сохраняет ведущую роль плаценты, запускающей и поддерживающей на протяжении всей беременности механизм энергообеспечения плода.

Новый взгляд на развитие ПЭ с позиции отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта МС объясняет успехи и недостатки разнообразных профилактических агентов, связанные с аккордностью патогенеза. Открывается перспектива для разработки новых подходов к профилактике, как основному направлению решения проблемы ПЭ. Знание базовых механизмов развития ПЭ, как гестационного клинко-патогенетического варианта МС, позволило разработать высокоинформативные модели прогнозирования и диагностические комплексы оценки степени тяжести данного осложнения беременности, что, несомненно, обеспечивает выбор оптимальной врачебной тактики, а также предоставляет возможность поиска и клинической апробации принципиально новых методов раннего патогенетического лечения. Дальнейшая разработка концепции отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта МС в перспективе направлена на улучшение показателей материнской и перинатальной заболеваемости, повышение качества жизни женщины в последующие периоды жизни и послужит залогом здоровья будущих поколений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение полученных результатов

Несмотря на высокий уровень развития современной акушерской науки, приоритетное направление политики большинства государств и международных организаций в сфере охраны материнства и детства, огромную финансовую поддержку развития данной области медицины, ПЭ остается глобальной нерешенной проблемой здравоохранения мирового масштаба, ведущей причиной материнской и перинатальной смертности и заболеваемости [Савельева Г.М. и соавт., 2018]. Существующее множество теорий формирования данного грозного осложнения беременности, несомненно, указывает на чрезвычайную сложность и многогранность патогенеза ПЭ [Nirupama R. et al., 2021]. В условиях крайней распространенности заболеваний, имеющих в основе дисметаболические нарушения (МС, АГ, СД 2 типа, ожирение, хроническая болезнь почек и др., жизнеугрожающие сердечно-сосудистые осложнения указанных заболеваний), становится важным изучение данных механизмов и выяснение их роли в развитии акушерской патологии, в частности ПЭ.

Основным направлением в решении проблемы ПЭ и, пожалуй, единственным резервом для улучшения гестационных исходов при данном осложнении выступает поиск новых более эффективных и патогенетически обоснованных методов предикции, профилактики и своевременной диагностики. Имеющиеся данные, оценивающие прогностическую значимость основных на сегодняшний день предикторов ПЭ (РАРР-А, РР13, ПАМГ, РІGF, sFlt, VEGF, sEng, PAI-1), показывают низкие значения и сильный разброс в показателях операционных характеристик стандартов клинической эпидемиологии, что не обеспечивает результативную риск-стратификацию беременных, даже в отношении тяжелых форм ПЭ [Курцер М.А. и соавт., 2018; Luewan S. et al., 2018]. Недостаточно информативны и диагностические критерии степени тяжести ПЭ, поскольку существующие клинические и лабораторные признаки не отражают истинную тяжесть патологии

с потенциальной возможностью молниеносного прогрессирования до неблагоприятного (летального) исхода [Maged A.M. et al., 2017].

Неоспоримым является тот факт, что именно патогенетическая обоснованность методов профилактики, диагностики и лечения определяет эффективность указанных направлений в борьбе с ПЭ и ее осложнениями. В связи с чем необходимость разработки непротиворечивой патогенетической концепции ПЭ, основанной на целостном анализе клинико-патогенетических особенностей данного осложнения, поиск новых предикторов и методов ранней диагностики степени тяжести ПЭ остаются приоритетными направлениями акушерства.

Целью диссертационного исследования явилась оптимизация прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основе разработанной концепции ее формирования.

С точки зрения общесоматического подхода к проблеме артериальной гипертензии, ПЭ рассматривается как вариант осложненного гипертонического криза [Антигипертензивная Лига, 2019]. Теория дисметаболических расстройств, связанная с патологической ИР и хронической ГИ, признается многими исследователями ведущей при формировании эссенциальной АГ [Тарасова О.А. и соавт., 2019]. При этом анализ причин АГ в популяции показывает, что более 80% случаев сопряжены с МС [Nolan C.J., 2019]. В этой связи важным представляется высокая частота реализации ПЭ, как варианта АГ, на фоне МС, что сопровождается ее тяжелым течением и частым развитием осложнений [Бицадзе В.О. и соавт., 2019]. При этом основные диагностические критерии ПЭ (АГ, протеинурия) аналогичны критериям ВОЗ для МС (АГ, микроальбуминурия) [Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998]. Доказано, что у женщин, перенесших ПЭ, а также у их детей, вследствие антенатальноно программирования, в разы увеличивается риск развития в молодом возрасте заболеваний, являющихся проявлениями и осложнениями МС – гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, СД, инсульта, тромбозов, заболеваний почек, эндокринопатий [Каганова Т.И. и соавт., 2018; Мазур Л.И. и соавт., 2020; Ching T. et al., 2015]. В доступной литературе мы встретили работы, описывающие участие дисметаболических нарушений в патогенетических

механизмах развития ПЭ, при этом авторами рассматривалась вовлеченность отдельных метаболических показателей без учета многогранности патогенеза ПЭ [Чабанова Н.Б. и соавт., 2017; Ökdemir D., 2018]. Учитывая прослеживающуюся клиническую схожесть ПЭ и МС и их частую сочетанность, нам было важно оценить патогенетическую схожесть указанных состояний, что в последующем позволило бы пересмотреть базовые механизмы развития ПЭ.

**Первый этап** диссертационного исследования включал формирование 3-х групп сравнения: 1 группу составили 180 беременных высокого риска развития ПЭ (отягощенный ПЭ акушерский анамнез, отягощенный ПЭ семейный анамнез, первобеременные позднего репродуктивного возраста), 2 группу – 82 беременные женщины с клинико-лабораторными признаками МС (критерии IDF, 2005), 3 группа (контроля) была сформирована для получения референсных значений и включила 30 практически здоровых беременных с физиологическим течением гестации. Важно подчеркнуть, что с целью ограничения влияния изначально существующей гипергликемии на процессы гестационной метаболической перестройки все женщины с МС имели догестационный уровень глюкозы венозной крови  $< 6,1$  ммоль/л, а к критериям исключения для всех групп относились нарушение углеводного обмена до беременности, ГСД. В динамике гестации (11-14 нед., 18-21 нед., 30-34 нед.) всем беременным проведено углубленное клинико-лабораторное обследование, позволившее выделить основные патогенетические звенья ПЭ. Лабораторный мониторинг включал в себя изучение метаболических (глюкоза венозной крови, НОМА-IR, ОХ, ТГ и ЛПВП, расчет КА и отношения ТГ/ЛПВП, мочева кислота) и гормональных (в крови - инсулин, лептин, ПЛ, кортизол; в моче – норадреналин) показателей, маркеров провоспалительного состояния (ФНО- $\alpha$ , СРБ, количество лейкоцитов и нейтрофилов, ИАЛ), эндотелиально-гемостазиологических изменений (метаболиты NO, ЦЭК, ФН, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита, фракция незрелых тромбоцитов, агрегация тромбоцитов), плацентарного ангиогенеза (ФРП) и децидуализации стромальных клеток (ПАМГ-1). 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. На **втором этапе** проведено ретроспективное разделение первоначально сформированных групп с последующим анализом в зависимости от реализации ПЭ: I группу составили 89 беременных женщин группы высокого риска по ПЭ с реализовавшейся ПЭ, II группу – 50 беременных женщин с МС и реализовавшейся ПЭ, III группу – 32 беременные женщины с МС без реализации ПЭ, IV группу (контрольную) – 30 практически здоровых беременных женщин с физиологическим течением гестации. Данный подход в разделении групп сравнения обеспечил возможность проведения клинико-лабораторного анализа течения гестации у беременных с ПЭ и МС как при изолированности данных патологий, так и при сочетанном их развитии, что отражает адекватность выделенных групп для реализации поставленных цели и задач.

Как известно, физиологическая беременность представляет собой состояние инсулинорезистентности [Гордюнина С.В., 2013; Holland J.O., 2018]. Результаты исследования, сопоставимые с данными литературы, показали статистически значимое нарастание НОМА-IR в 1,21 раза к 3-му триместру в контрольной группе ( $p=0,03$ ), что свидетельствует о формировании физиологической ИР. Данный биологический феномен филогенетически закреплен как наиболее эффективный механизм перенаправления энергопластических субстратов к плоду (глюкоза, СЖК, аминокислоты) путем ограничения их поступления в клетки материнского организма [Макишева Р.Т., 2016]. Для уравнивания потенциально неблагоприятной для беременной ИР компенсаторно повышается уровень инсулина, что подтверждается выявленным нарастанием данного показателя с 50,6 [40,7;58,1] пмоль/л в 1-м триместре до 67,1 [56,1;79,3] пмоль/л в 3-м триместре ( $p<0,001$ ). Аналогичные результаты по гестационной ГИ получены в работах Чабановой Н.Б. и соавт. (2017), Chen X. и соавт. (2019). Под действием физиологических уровней ИР и ГИ взамен направляемой к растущему плоду глюкозы у беременных повышается содержание атерогенных фракций липидных показателей ( $\uparrow$ ОХ, ТГ, КА, ТГ/ЛПВП,  $\downarrow$ ЛПВП), обеспечивающих материнский организм энергией, что подтверждается результатами проведенного исследования

и многочисленными научными работами [Шагалова Н.Я., 2016; Wagner J.L. et al., 2019]. В дополнение, в литературе описано, что физиологическое становление эмбрио(фето)плацентарного комплекса сопровождается развитием умеренного провоспалительного состояния, регуляторных уровней оксидативного стресса и гипоксии, проангиогенного статуса, симпатикотонии, активацией эндотелиально-гемостазиологической системы [Липатов И.С. и соавт., 2017], с чем согласуются результаты проведенного исследования беременных IV (контрольной) группы. Следовательно, отмечаемые при физиологической беременности диабетогенный и атерогенный сдвиги метаболизма с развитием физиологической ИР и компенсаторной ГИ, наряду с процессами нидации, плацентации, активацией эндотелиально-гемостазиологических функций, повышением уровня провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления, регуляторных антител, функциональной активацией тромбоцитов и лейкоцитов, симпатикотонией, являются необходимыми факторами «физиологической альтерации». Можно констатировать, что физиологические изменения при беременности соответствуют начальным проявлениям функциональной фазы МС. Указанные изменения в некоторой степени неблагоприятны для материнского организма, однако являются «нормой беременности» и направлены на реализацию важнейшей эволюционно выработанной функции вынашивания беременности, при которой энергетическое и пластическое жизнеобеспечение плода становится первостепенной задачей. В ряде случаев, на фоне действующих факторов риска (соматические заболевания, вредные привычки, девиации генных сетей, эпигенетическая дисрегуляция, гормональные и метаболические нарушения, стрессы, экологические факторы и др.), возникает срыв гестационной адаптации с усугублением заложенных в физиологической беременности изменений, что может приводить к развитию акушерской патологии.

В соответствии с поставленной задачей проведена оценка частоты реализации ПЭ в исследуемых группах. У беременных группы высокого риска ПЭ имела место в 49,4% (89/180) наблюдений, при этом в подгруппе с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом частота развития ПЭ составила 63,9% (46/72), в подгруппе женщин с отягощенным ПЭ семейным анамнезом – 50,7% (36/71), у

первобеременных позднего репродуктивного возраста – 18,9% (7/37) наблюдений ( $\chi^2_{\text{ак-сем}}=2,54$ ,  $p_{\text{ак-сем}}=0,11$ ;  $\chi^2_{\text{ак-возр}}=10,25$ ,  $p_{\text{ак-возр}}=0,001$ ;  $\chi^2_{\text{сем-возр}}=19,8$ ,  $p_{\text{сем-возр}}<0,001$ ). У беременных с МС ПЭ была выявлена в 61,0% (50/82) наблюдений – в 1,2 раза выше реализации ПЭ в группе высокого риска, при этом отсутствуют статистические различия с 1 группой ( $\chi^2_{1-2}=3,01$ ,  $p_{1-2}=0,08$ ), что, несомненно, отражает значимость патофизиологических изменений при МС для развития ПЭ [Nolan C.J., 2019]. Схожесть достаточно высокой частоты развития ПЭ в группах беременных с факторами высокого риска (без выраженной экстрагенитальной патологии) и с МС, для которого характерны выраженные догестационные дисметаболические нарушения, свидетельствует в пользу общности механизмов развития ПЭ в исследуемых группах.

Сравнительный анализ частоты реализации ПЭ различной степени тяжести у беременных 1 и 2 групп показал некоторое преобладание тяжелых форм в группе с МС, однако определил отсутствие статистических различий: умеренная ПЭ выявлена у 31,1% (56/180) женщин 1 группы и у 36,6% (30/82) беременных с МС ( $\chi^2=0,77$ ,  $p=0,38$ ), тяжелая ПЭ соответственно у 18,3% (33/180) и 24,4% (20/82) исследуемых ( $\chi^2=1,28$ ,  $p=0,26$ ). При этом оценка показателей критериальной диады степени тяжести ПЭ у беременных без экстрагенитальной патологии и с МС показала, что у женщин с ПЭ на фоне МС как при умеренной, так и при тяжелой степени тяжести уровень систолического, диастолического и среднего АД, а также уровень протеинурии в разовой порции и суточном количестве мочи статистически значимо превышают показатели у беременных с ПЭ из группы высокого риска ( $p<0,01$  по каждому показателю). Более тяжелое течение ПЭ на фоне МС находит свое отражение в большинстве работ [Игнатко И.В., 2017] и может быть объяснено догестационными дисметаболическими нарушениями, потенцирующими механизмы формирования клинически значимых проявлений.

В зависимости от срока клинической манифестации частота реализации ПЭ в исследуемых группах имела следующие значения: ранняя ПЭ развилась в 17,2% (31/180) и 26,8% (22/82) наблюдений ( $\chi^2=3,22$ ,  $p=0,07$ ), поздняя ПЭ - в 32,2% (58/180) и 34,1% (28/82) случаев ( $\chi^2=0,09$ ,  $p=0,76$ ) соответственно у женщин 1 и 2

групп. Отсутствие статистических различий также свидетельствует о схожести механизмов формирования ПЭ различных сроков манифестации. При этом превалирование ранней реализации ПЭ при МС (в 1,7 раз) обусловлено более быстрым становлением патогенетических механизмов ввиду наличия предшествующих дисметаболических изменений, которые представлены диабетогенными (патологические ИР и ГИ) и атерогенными нарушениями.

В рамках оценки общности клинических проявлений «чистой» ПЭ и МС, которая прослеживается по основным диагностическим критериям (АГ, протеинурия/микроальбуминурия), проведен анализ типов суточной variability АД, «гестационного» сонного апноэ, субъективной оценки характеристик сна, накопления и распределения жировой ткани в динамике беременности. Суточная variability АД является важным индивидуальным хронобиологическим параметром, специфические особенности которого наблюдаются при различных заболеваниях [Altikardes Z.A. et al., 2019]. Так, патологические типы суточного профиля АД (non-dipper, night-picker), сопровождаемые недостаточным снижением или повышением АД ночью, являются важной характеристикой МС и эссенциальной АГ [Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А., 2019]. В проведенном исследовании выявлено, что у большинства женщин с ПЭ имеют место аналогичные патологические типы variability АД - non-dipper, night-picker: в I группе – в 53,9% (48/89) наблюдений, во II группе – в 60,0% (30/50) наблюдений, в III группе – у 40,6% (13/32) беременных ( $\chi^2_{I-II}=2,29$ ,  $p_{I-II}=0,11$ ,  $\chi^2_{I-III}=0,28$ ,  $p_{I-III}=0,60$ ,  $\chi^2_{II-III}=2,93$ ,  $p_{II-III}=0,09$ ), что выступает аргументом в пользу схожести клинического течения ПЭ и МС. Тип суточного профиля АД по данным математического анализа показал высокую диагностическую информативность и в качестве дополнительного параметра вошел в диагностический комплекс ранней оценки степени тяжести ПЭ, что свидетельствует о его патогенетической обусловленности в развитии данного осложнения. Патологические типы суточного профиля АД, по мнению многих ученых, являются важным прогностическим маркером осложненного течения эссенциальной гипертензии на фоне МС [Patti A.M. et al., 2018].

Формирование АГ и патологических типов суточной variability АД тесно взаимосвязано с синдромом обструктивного апноэ сна – отдельным клиничко-патогенетическим вариантом МС, который сопровождается периодами гипоксии, окислительным стрессом и выбросом стрессовых гормонов в ночное время [Osman A.M. et al., 2018]. Аналогичные нарушения дыхания при беременности, обозначаемые как гестационное сонное апноэ [Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г., 2019], были выявлены у 53,9% (48/89) беременных I группы, 66,0% (33/50) женщин II группы и 37,5% (12/32) беременных III группы ( $\chi^2_{I-II}=1,92$ ,  $p_{I-II}=0,17$ ;  $\chi^2_{I-III}=2,54$ ,  $p_{I-III}=0,11$ ;  $\chi^2_{II-III}=6,40$ ,  $p_{II-III}=0,01$ ), что подтверждает наличие перечисленных патофизиологических механизмов развития АГ как при МС, так и при ПЭ.

Предъявляемые беременными с ПЭ и с МС жалобы на плохое качество сна, дневную сонливость, частые негативные сновидения и ночные пробуждения были количественно оценены при помощи анкеты Я.И. Левина. Анализ субъективной оценки характеристик сна показал, что количество баллов, соответствующее инсомнии или отличному от нормы пограничному уровню, набрали 60,7% (54/89) беременных I группы, 66% (33/50) женщин II группы и 40,6% (13/32) беременных III группы ( $\chi^2_{I-II}=0,39$ ,  $p_{I-II}=0,53$ ;  $\chi^2_{I-III}=3,83$ ,  $p_{I-III}=0,05$ ;  $\chi^2_{II-III}=5,10$ ,  $p_{II-III}=0,02$ ). Для МС вне беременности характерны аналогичные проявления инсомнии, реализующей свои патогенетические эффекты через центральные механизмы формирования АГ [Дедов И.И., 2019], что также отражает клиническое сходство МС и ПЭ.

Важным аргументом, свидетельствующим о клинической и патогенетической схожести ПЭ и МС, выступили результаты анализа характера накопления и распределения жировой ткани в динамике беременности у женщин групп сравнения. Полученные данные показали, что у женщин с ПЭ нарастание жировой ткани брюшной стенки осуществляется преимущественно за счет преперитонеального (висцерального) жира, являющегося пусковым звеном патогенеза МС и ведущим критерием его диагностики [Цанава И.А. и соавт., 2017]. Толщина ППЖ у женщин I и II групп сравнения статистически значимо увеличивалась к каждому последующему сроку обследования ( $p<0,05$ ) и за всю беременность отмечен рост в 2,1 и 1,3 раза соответственно. У беременных с ПЭ

также отмечено статистически значимое нарастание к 3-му триместру величины ИЖБС, отражающего отношение преперитонеального и подкожного жира (в 1,5 и 1,75 раза соответственно в I и II группах ( $p < 0,05$ )), что свидетельствует о преимущественно висцеральном накоплении жировой ткани. Представленные данные указывают на общую закономерность в характере распределения жировой ткани при ПЭ и МС с преобладанием висцерального типа жировоголожения.

Анализируя лабораторную составляющую по результатам обследования беременных с МС и ПЭ, наибольший интерес привлекла оценка метаболических показателей. Так, широко известно, что патологические ИР и ГИ являются ключевыми патогенетическими механизмами МС [Rehman K. et al., 2017]. В то же время, уже на 1-м лабораторном тестировании нами выявлено статистически значимое преобладание уровней НОМА-IR и инсулина по сравнению с контролем как в группах с МС (закономерно), так и у женщин с «чистой» формой ПЭ ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$  на всех сроках обследования), что, несомненно, отражает важную роль патологических ИР и ГИ при формировании ПЭ. Еще одним значимым критерием МС, вносящим вклад в механизмы его развития, выступает атерогенная дислипидемия [Sargsyan A., Herman M.A., 2019]. В связи с этим, выявленные статистически значимые более высокие значения ОХ, ТГ, КА, отношения ТГ/ЛПВП у женщин как с ПЭ, так и с МС при сравнении с физиологической гестацией ( $p_{ОХ}$ ,  $p_{ТГ}$ ,  $p_{КА}$ ,  $p_{ТГ/ЛПВП} < 0,001$  на каждом сроке обследования) в очередной раз подтверждают схожесть патогенеза МС и ПЭ.

Согласно полученным данным, патологические ИР и ГИ при ПЭ, также как и при МС, играют центральную роль в патогенетических механизмах. Это подтверждается результатами корреляционного анализа, согласно которым уровни инсулина и НОМА-IR имеют сильную положительную связь с содержанием ФНО- $\alpha$  ( $r=0,83$ ;  $r=0,85$ , при  $p < 0,001$ ), ЦЭЖ ( $r=0,86$ ;  $r=0,89$ , при  $p < 0,001$ ), агрегацией тромбоцитов с коллагеном ( $r=0,81$ ;  $r=0,87$ , 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  $p < 0,001$ ). Так же выявлена положительная корреляционная связь средней

силы между уровнями инсулина, НОМА-IR и концентрацией мочевой кислоты ( $r=0,69$ ;  $r=0,70$ , при  $p<0,05$ ), ФН ( $r=0,67$ ;  $r=0,71$ , при  $p<0,05$ ).

Рассматривая участие плаценты в формировании ПЭ, необходимо отметить, что большинство авторов отводят ей ведущую роль [Agrawal. S et al., 2019]. Новое понимание в данном вопросе возникает при учете того, что в филогенезе вынашивания беременности именно плаценте отведена роль регулятора механизмов перенаправления основного энергетического субстрата - глюкозы от матери к плоду путем формирования ИР в ответ на синтез контринсулярных факторов плаценты. Как известно, концентрация ПЛ, главного контринсулярного гормона плаценты, нарастает в динамике беременности [Lee J.K. et al., 2014]. Полученные данные показали, что содержание ПЛ у женщин с ПЭ в I и II группах статистически значимо выше, чем у беременных III и контрольной групп ( $p_{I-III}$ ,  $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-III}$ ,  $p_{II-IV}<0,001$  на каждом сроке обследования), что закономерно ведет к патологическому нарастанию уровней ИР и ГИ. Аналогичная закономерность выявлена нами при оценке содержания ПАМГ, который связывает ИФР, что также потенцирует нарастание ИР [Armalu Z., 2018]. Многими авторами подчеркивается, что беременность является стрессом для организма, в результате чего активируется синтез кортизола – неспецифического адаптивного гормона, в том числе и в плаценте [Карасева Е.В., Гузий Е.А., 2018]. Нами отмечен рост данного показателя в динамике гестации во всех группах, однако уровень кортизола у беременных с «чистой» формой ПЭ и с МС статистически значимо превышал значения контроля ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV}<0,001$  на каждом сроке обследования). На участие лептина в генезе МС указывают многочисленные работы последних лет [Полозова Э.И. и соавт., 2019]. Важно, что в норме при беременности синтез лептина активируется как в плаценте, так и в молочных железах, что способствует развитию ИР, ГИ, гиперсимпатикотонии, влияет на энергетический баланс организма и функциональное состояние эмбрио(фето)плацентарного комплекса [Жирнов В.А., 2020; Ökdemir D., 2018]. Выявленная у беременных с ПЭ гиперлептинемия (83,9 нг/мл против 86,2 нг/мл и 59,8 нг/мл во II и III группах соответственно при  $p_{I-II}=0,81$ ,  $p_{I-III}$ ,  $p_{II-III}<0,001$ ) указывает на выраженное сходство ПЭ и МС.

Неоспоримым является то, что именно жировая ткань, представляющая собой самую большую эндокринную железу, является пусковым фактором патологической ИР при МС [Patti A.M. et al., 2018]. Проводя аналогию между МС и ПЭ, можно отметить, что жировая ткань и плацента являются схожими органами с чрезвычайно выраженной гормональной активностью, источниками контринсулярных факторов, провоспалительных цитокинов, пептидов, свободных радикалов, запускающих формирование ИР [Espino Y., 2017]. Следовательно, при ПЭ именно плацента берет на себя роль пускового фактора патологических ИР и ГИ, условно заменяя жировую ткань при МС.

Согласно современным представлениям о патогенетически значимых признаках МС, гиперурикемию стали относить к одному из его характерных проявлений [Stewart, D.J. et al., 2019]. Уровень мочевой кислоты у беременных I группы, начиная со 2-го лабораторного обследования, не только превышал значения контроля, но и был статистически значимо выше, чем в группе с МС без ПЭ. При этом, как известно, патологические уровни мочевой кислоты вызывают функциональную дестабилизацию эндотелиоцитов, тромбоцитарную активацию и оксидативный стресс, участвуют в формировании АГ через рецепторы ангиотензиногена [Bezbabicheva T.S., 2020], что подтверждается выявленной сильной положительной корреляционной связью между уровнем мочевой кислоты и количеством ЦЭК, агрегацией тромбоцитов с коллагеном ( $r=0,93$ ;  $r=0,86$ , при  $p<0,001$ ).

Неоспоримым является важный факт наличия воспалительного компонента в механизмах развития ПЭ и МС. Множество работ доказывают, что при МС в жировой ткани активизируется синтез ФНО- $\alpha$  – важнейшего провоспалительного цитокина и, как теперь его называют, медиатора ИР [Панова И.А. и соавт., 2019; Goel P., 2015]. Результаты исследования подтверждают, что уже с 11-14 нед. гестации отмечено статистически значимое преобладание содержания ФНО- $\alpha$  в I, II, III группах по сравнению с контролем ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV}<0,001$ ). Оценка содержания СРБ в исследуемых группах, как информативного маркера воспаления, выявила аналогичную ФНО- $\alpha$  динамику показателя. Кроме того, в литературе представлены убедительные данные, согласно которым ФНО- $\alpha$ , белки

острой фазы воспаления имеют тесную патогенетическую связь с уровнями ИР, ГИ, липидов, функциональной активностью лейкоцитов, системным эндотелиозом при МС, которые реализуются и при ПЭ [Шварц В.Я., Колберг Б., 2011]. В ходе исследования показано, что у беременных с ПЭ количество лейкоцитов и нейтрофилов превышало значения контроля (с 11-14 нед. во II группе ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ) и с 18-21 нед. в I группе ( $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ )), что дополнительно свидетельствует о формировании провоспалительного статуса при данной патологии и сопоставляется с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов. Статистически значимо более высокие значения индекса активации лейкоцитов в I, II, III группах в отличие от IV группы ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$  на всех сроках обследования) отражают активированное состояние иммунной системы при ПЭ и МС, что вполне укладывается в иммунометаболические процессы на фоне метавоспаления [Романцова Т.И., Сыч Ю.П., 2019].

Вызывает интерес, что как при МС, так и при ПЭ формируется протромботическое состояние [Хромылев А.В., Макацария А.Д., 2017]. Это подтверждается повышением потребления кровяных пластинок (снижение общего количества тромбоцитов), компенсаторным сдвигом тромбоцитопоза (нарастание при МС и ПЭ фракции незрелых форм и среднего объема тромбоцита), а также функциональной активацией тромбоцитов, оцененной по тесту агрегации с коллагеном, повышением уровня универсального регулятора коагуляции – ФН. Результаты анализа перечисленных параметров подтверждают однонаправленность их изменений, нарастающих в соответствии со степенью тяжести ПЭ как у беременных с чистой формой, так и с ПЭ на фоне МС.

Как известно, при ПЭ отмечается низкий уровень ФРП (белок семейства VEGF), который нашел отражение при оценке состояния ФПК [Chau K., Hennessy A., Makris A., 2017]. В нашем исследовании выявлена аналогичная тенденция, концентрация ФРП у беременных с ПЭ была статистически значимо ниже, чем в контроле ( $p_{11-14}$ ,  $p_{18-21}$ ,  $p_{30-34} < 0,001$ ). При этом в литературе описано снижение синтеза VEGF при МС вне беременности [Шепель Р.Н., Драпкина О.М., 2019], что отражает схожесть антиангиогенных изменений при МС и ПЭ.

Эндотелий сосудов выступает основной мишенью непосредственного или опосредованного, через ИР и ГИ, повреждающего действия большинства выявленных патологических изменений [Радзинский В.Е. и соавт., 2016]. С целью объективной оценки функциональной дестабилизации и гибели клеток эндотелия определяли количество ЦЭК в крови. В работах Ю.В. Тезикова (2001), W. Deng (2019) показано, что и для ПЭ, и для МС характерно значительное нарастание ЦЭК. Полученное статистически значимое преобладание показателя в I, II, III группах, по сравнению с контролем ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$ ), подтверждает указанную закономерность. Динамика ФН, который выделяется из межклеточного матрикса при слущивании эндотелиоцитов, повышая коагуляционный потенциал как при МС, так и при ПЭ, имела статистически значимое нарастание. При оценке уровня метаболитов NO – важнейшего вазодилататора в организме, синтезируемого интимой и миоцитами сосудов, отмечаются статистически значимо более низкие значения параметра, по сравнению с контролем, как у женщин с ПЭ, так и с МС ( $p_{I-IV}$ ,  $p_{II-IV}$ ,  $p_{III-IV} < 0,001$ ). Причем снижение синтеза NO, приводящее к АГ, в значительной степени связано не только с непосредственной гибелью эндотелиоцитов, но с наличием патологической ИР ( $r=0,89$ , при  $p < 0,001$ ).

Следовательно, нами выявлена выраженная клиническая и лабораторная схожесть ПЭ и МС. Так, наиболее ярким клиническим проявлением и критерием как ПЭ, так и МС выступает АГ. При этом в современной литературе не представлено убедительных данных о механизмах, отражающих специфичность формирования АГ при ПЭ, ведь нарушение инвазии трофобласта имеет место и при ПН с ЗРП, преждевременных родах, позднем самопроизвольном выкидыше, ПОНРП, а оксидативный стресс, циркулирующие иммунные комплексы выявляются при широком круге соматических заболеваний и акушерских осложнений без реализации АГ [Макацария А.Д. и соавт., 2016; Липатов И.С. и соавт., 2017; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2017]. В то же время ПЭ сопровождается формированием патологических ИР и ГИ, которые встречаются у 80% пациентов с эссенциальной АГ вне беременности [Nolan C.J., 2019]. В связи с этим вполне очевидно, что при ПЭ имеют место аналогичные четко описанные

при МС соматические механизмы формирования АГ, основанные на эффектах патологических ИР и ГИ: пролиферация и гипертрофия миоцитов сосудов с увеличением жесткости сосудистой стенки; снижение тормозящего влияние гипоталамических ядер на сосудистый центр с развитием гиперсимпатикотонии; повышение чувствительности сосудов к прессорным факторам ввиду изменения трансмембранного тока ионов ( $\uparrow\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\downarrow\text{K}^+$  в клетке); активация РААС, задержка ионов  $\text{Na}^+$  и воды в дистальных канальцах нефрона; снижение синтеза NO ввиду эндотелиальной дисфункции в ответ на формирование дисметаболических и гормональных нарушений, провоспалительного, протромботического статусов, гиперурикемия, антиангиогенное состояние [Chen X., 2019]. В дополнение к этому, при ПЭ показаны клинические особенности - патологические типы суточной вариабельности АД, «гестационное» сонное апноэ, инсомния, висцеральный тип жировоголожения, характерные для МС. Все выявленные патогенетически значимые изменения лабораторных параметров при ПЭ (диабетогенные и атерогенные нарушения с формированием патологических ИР и ГИ, протеинурия/микроальбуминурия, гиперлептинемия, гиперурикемия, гиперсимпатикотония, провоспалительный и протромботический статусы, эндотелиальная дисфункция, антиангиогенное состояние) имеют место при развитии МС вне беременности. Указанные аргументы определенно свидетельствуют о клинико-патогенетической тождественности ПЭ и МС, с учетом особенности динамики патогенетических событий и триггеров патологических ИР и ГИ (при МС – жировая ткань, при ПЭ – контринсулярные плацентарные факторы).

В рамках диссертационного исследования нами проведен подробный анализ клинических и лабораторных показателей при ранней и поздней ПЭ, позволивший оценить их патогенетические особенности. Причиной данного анализа послужило мнение о гетерогенности ПЭ как клинической категории. Многочисленными исследованиями и аудитами «near miss» показано, что ранняя ПЭ сопровождается более тяжелым течением и частым развитием осложнений, большей частотой неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с недостаточностью ФПК, что послужило основанием для разделения ранней и

поздней ПЭ на два различных фенотипа [Maged A.M. et al., 2017]. Нами также отмечено влияние патологии эмбрио(фето)плацентарного комплекса при формировании ранней ПЭ. Так, соответственно ранней и поздней ПЭ были выявлены: угроза прерывания беременности с ретрохориальной гематомой – 25,8% (8/31) и 5,1% (3/58) в I группе ( $\chi^2=5,00$ ,  $p=0,01$ ), 27,3% (5/22) и 7,1% (2/28) во II группе ( $\chi^2=3,94$ ,  $p=0,05$ ); 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 ( $\chi^2=1,52$ ,  $p=0,21$ ); ЗРП II-III степени была выявлена в 29,1% (9/31) и 13,7% (8/58) наблюдений I группы ( $\chi^2=3,04$ ,  $p=0,08$ ), в 31,8% (7/22) и 14,3% (4/28) наблюдений II группы ( $\chi^2=2,21$ ,  $p=0,14$ ). Однако, как видно из результатов исследования, различия с поздней ПЭ по более тяжелым формам ПН и ЗРП, не носили статистический характер, в связи с чем можно заключить, что влияние первичной эмбрио(фето)плацентарной дисфункции/ недостаточности распространяется именно на скорость клинической реализации ПЭ, ускоряя развитие патогенетических механизмов, связанных с патологическими ИР, ГИ и ассоциированными с ними процессами. В дополнение, многими работами показано, что поздняя ПЭ имеет не только идентичные с ранней ПЭ клинические проявления (гипертензия, протеинурия), но и аналогичные гестационные и перинатальные осложнения, причины неблагоприятных исходов [Ahmed A., 2017], при этом все отмечаемые различия с ранней ПЭ имеют лишь количественный характер и не несут в своей основе качественно иной механизм развития. Согласно результатам проведенного исследования, показатели уровней АД и протеинурии, частоты реализации патологических типов суточной вариабельности АД, «гестационного» сонного апноэ, субъективной оценки характеристик сна и осложнений ПЭ, не имеют статистической разницы между ранней и поздней клинической манифестацией ПЭ в обеих группах, при этом значимые различия по указанным показателям связаны со степенью тяжести ПЭ. Единство патогенеза ПЭ подтверждается и результатами анализа лабораторных параметров у женщин I группы с неосложненными (особо тяжелыми формами) ранней и поздней ПЭ. Исключение из анализа осложненной тяжелой ПЭ

позволило объективно оценить лабораторные изменения ПЭ различных сроков реализации, без влияния специфических механизмов развившихся осложнений, которые, как известно, приносят собственные «маскирующие» патогенетические особенности. Нами показано, что ранняя и поздняя неосложненная ПЭ не различаются по подавляющему большинству патогенетически значимых лабораторных показателей, за исключением ряда ассоциированных с плацентой маркеров, находящих свое отражение во многих предикторных моделях преимущественно ранней ПЭ [Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2017; Tan M.Y. et al., 2018]. Так, уровни ПЛ, ФНО- $\alpha$ , ПАМГ-1 были статистически значимо выше ( $p=0,04$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,04$  соответственно), а концентрация ФРП статистически значимо ниже ( $p=0,03$ ) при ранней тяжелой ПЭ, чем при поздней ее манифестации, при отсутствии статистических различий при ранней умеренной и поздней умеренной ПЭ. Все указанные факторы через известные механизмы [Литвинова Л.С. и соавт., 2015] вызывают нарастание патологических ИР, ГИ, единых для ранней и поздней ПЭ, и, как следствие, лишь ускоряют срок клинической манифестации. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что ранняя и поздняя ПЭ являются единой клинической категорией, скорость реализации которой зависит от вовлеченности дисфункции эмбрио(фето)плацентарной системы, как дополнительного альтернативного фактора, ускоряющего и потенцирующего единые патогенетические механизмы, связанные с патологическими ИР и ГИ.

Выявленные нами патогенетические особенности формирования ПЭ, имеющие в основе патологические ИР и ГИ, были подтверждены результатами одномерного анализа показателей в отношении предикции ПЭ. При прогнозировании ПЭ в сроке гестации 11-14 нед. наибольший уровень информативности был получен при оценке инсулина (AUC=0,753, ОШ=1,09 (95% ДИ: 1,03-1,17),  $p=0,007$ ), ФНО- $\alpha$  (AUC=0,736, ОШ=1,19 (95% ДИ: 1,06-1,34),  $p=0,004$ ), ПАМГ-1 (AUC=0,706, ОШ=1,48 (95% ДИ: 1,13-1,93),  $p=0,004$ ), ФРП (AUC=0,689, ОШ=0,98 (95% ДИ: 0,97-0,99),  $p=0,020$ ) и отношения ТГ/ЛПВП (AUC=0,610, ОШ=7,13 (95% ДИ: 0,40-126,66),  $p=0,048$ ). Наиболее высокие

показатели прогностической значимости инсулина, отражающего ИР и ГИ, подтверждают наши представления о его ведущей роли в патогенетических механизмах ПЭ. В то же время одномерный анализ выявил значимость ФРП, ФНО- $\alpha$ , ПАМГ, отношения ТГ/ЛПВП, отражающих дополнительные особенности изменений, связанные со становлением эмбрио(фето)плацентарного комплекса и началом формирования дисметаболических изменений на ранних сроках беременности, которые потенцируют ИР и ГИ. Данные показатели имели более низкую прогностическую значимость по сравнению с ГИ, что отражает второстепенную роль плацентарной дисфункции и подтверждает наши представления о ее дополнительном повреждающем эффекте, ускоряющем становление базовых патогенетических механизмов, связанных с патологическими ИР и ГИ. Как показано результатами многочисленных исследований, применение отдельных показателей при прогнозировании различной патологии без учета многокомпонентности ее патогенеза недостаточно информативно [Тезиков Ю.В. и соавт., 2018]. В связи с этим на основе многомерного анализа нами разработана модель логистической регрессии с целью прогнозирования ПЭ в сроке гестации 11-14 нед. В указанную модель вошли значения уровней инсулина, ФРП, ФНО- $\alpha$  и ПАМГ-1 (AUC=0,886, Se=86,7%, Sp=84,3%). Показатели информативности и основных операционных характеристик клинической эпидемиологии свидетельствуют об «очень хорошем» качестве и высокой прогностической ценности данной модели.

В сроке гестации 18-21 нед. одномерный анализ также выявил высокую информативность ряда показателей в отношении прогнозирования ПЭ. Высокий уровень значимости был получен при оценке инсулина (AUC=0,742, ОШ=1,08 (95% ДИ: 1,03-1,14), p=0,002), среднего объема тромбоцита (AUC=0,736, ОШ=1,25 (95% ДИ: 1,07-1,45), p=0,004), мочевой кислоты (AUC=0,728, ОШ=1,29 (95% ДИ: 1,09-1,52), p=0,002), ФНО- $\alpha$  (AUC=0,698, ОШ=1,34 (95% ДИ: 1,09-1,66), p=0,006), ПАМГ-1 (AUC=0,631, ОШ=1,05 (95% ДИ: 0,97-1,14), p=0,043), ЦЭЖ (AUC=0,592, ОШ=1,07 (95% ДИ: 0,97-1,18), p=0,050) и ФРП (AUC=0,579, ОШ=0,92 (95% ДИ: 0,80-1,05), p=0,049). Как видно из результатов анализа, ГИ

также показала наибольшую прогностическую значимость, как ведущее звено патогенеза, при этом показатели с меньшей информативностью отражают характерные для ПЭ и МС провоспалительные, протромботические, метаболические и оксидативные нарушения, подтверждая, наряду с ГИ, сходство данных патологий. Результаты математического моделирования позволили разработать модели оценки индивидуального риска реализации ПЭ в сроке гестации 18-21 нед. «Модель 1» включила в себя значения уровней инсулина, мочевой кислоты, ФНО- $\alpha$  (AUC=0,854, Se=80,0%, Sp=76,7%, «очень хорошее» качество). В «модели 2» к перечисленным показателям в качестве переменной добавлен средний объем тромбоцита, что определило ее более высокую прогностическую способность (AUC=0,874, Se=83,3%, Sp=87,2%, «очень хорошее» качество). Полученные высокоинформативные модели предназначены для этапного прогнозирования ПЭ, стандартизации определения риска ее реализации.

Учитывая недостаточную информативность диагностических критериев степени тяжести, длительную компенсацию лабораторных показателей при ПЭ в границах «нормы компенсированной патологии», которые порой не отражают истинную тяжесть состояния, возможность быстрого прогрессирования патологии [Савельева Г.М. и соавт., 2018], нами разработаны дополнительные критерии ранней диагностики ПЭ тяжелой степени тяжести. Огромное количество работ показывают перспективность использования диагностических индексов, являющихся интегральными показателями, характеризующими различные компоненты патогенеза [O’Gorman N. et al., 2016]. Целостный взгляд на выявленные патогенетические особенности ПЭ, результаты статистического анализа, выделившие наиболее значимые показатели, оценка диагностической значимости тестами доказательной медицины позволили разработать новый дополнительный диагностический индекс (ДГИ) для ранней диагностики тяжелой ПЭ, как отношение инсулин/ФРП. Данный ДГИ через показатель инсулина, отразил в себе широчайший круг системных нарушений в материнском организме, связанных с ГИ и ИР. В то же время, ФРП выступает наиболее универсальным маркером, отражающим становление и функционирование

эмбрио(фето)плацентарной системы, особенности локальных гестационных изменений. ДгИ удачно сочетает в себе взаимосвязь локальных специфических гестационных изменений и ответных системных компенсаторно-приспособительных реакций. Так, полученные значения ДгИ  $\geq 0,9$  свидетельствуют о наличии тяжелой ПЭ, значения ДгИ  $< 0,9$  указывают на умеренную степень ПЭ. Тестами клинической эпидемиологии показана высокая диагностическая значимость ДгИ: Se=72,7%, Sp=69,6%, PPV=57,1%, NPV=80,9%, P=70,8%. Несмотря на выявленную результативность ДгИ, он отражает лишь лабораторную составляющую изменений. Однако одинаковые уровни лабораторных показателей в каждом конкретном организме реализуются в индивидуальную клиническую реакцию, зависящую от молекулярно-генетических особенностей [Altikardes Z.A. et al., 2019]. Методом одномерного анализа была оценена информационная ценность выявленных у беременных с ПЭ клинических проявлений - патологические типы суточной вариабельности АД (non-dipper, night-picker), «гестационное» сонное апноэ, инсомния, висцеральный тип ожирения - в отношении ранней диагностики тяжелого течения ПЭ. Наибольший уровень информативности был отмечен для патологических типов суточного профиля АД (AUC=0,665, ОШ=4,17 (95% ДИ: 1,60-10,84), p=0,003), что не противоречит современным работам, в которых активно изучаются индивидуальные особенности суточной вариабельности АД в прогнозировании и диагностике МС, СД 2 типа, инсультов, инфаркта миокарда, и в том числе акушерской патологии: ПЭ, ПН, преждевременных родов [Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А., 2019]. Аддитивность выявленных лабораторных и клинических особенностей в оценке степени тяжести ПЭ отражена в многомерной регрессионной модели ранней диагностики тяжелой ПЭ, показавшей наибольшую эффективность при включении в качестве переменных ДгИ и патологических типов суточного профиля АД. Согласно тестам клинической эпидемиологии, диагностическая значимость модели ранней диагностики тяжелой ПЭ оказалась выше (AUC=0,804, Se=84,8%, Sp=71,4%), чем при изолированном применении ДгИ.

Таким образом, на основе эволюционно выработанных закономерностей

становления физиологической беременности с учетом выраженных изменений метаболического характера, единства формирования ранней и поздней ПЭ, подтвержденной клинико-патогенетической схожести ПЭ и МС нами выдвинута принципиально новая концепция формирования ПЭ, в которой центральную патогенетическую роль занимают патологические ИР и ГИ, гармонично объединяющие все известные механизмы формирования данного осложнения гестации. Согласно выдвигаемой концепции, патофизиологические предпосылки развития ПЭ заложены в закономерностях формирования неосложненной беременности, направленных на первостепенное энергопластическое обеспечение плода. В рамках «нормы беременности» для физиологического становления и развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса в организме женщины возникают потенциально неблагоприятные, но необходимые для вынашивания беременности, диабетогенные и атерогенные сдвиги метаболизма с формированием физиологической ИР и компенсаторной ГИ, умеренное провоспалительное состояние, активация эндотелиально-гемостазиологической функции, регуляторные уровни оксидативного стресса и гипоксии, напоминающие начальные проявления функциональной стадии МС, описанной в литературе [Patti A.M. et al., 2018]. Ведущая роль в регуляции указанных гестационных преобразований и формировании ИР и ГИ отведена плаценте с ее колоссальным секреторным контринсулярным потенциалом, направленным на адекватное развитие плода. Срыв гестационных механизмов адаптации на фоне существующих факторов риска (соматическая патология, предрасполагающие девиации генных сетей, эпигенетическая дисрегуляция, вредные привычки, стрессы, экологические факторы, гормональные и метаболические нарушения и др.), широко представленных в литературе [Сухих Г.Т. и соавт., 2018; Zhang J. et al., 2019], ведет к выраженной эскалации физиологических сдвигов с трансформацией в патогенетические звенья ПЭ, важнейшими среди которых являются патологические ИР и ГИ. При развитии ПЭ, как и при МС, патологические ИР и ГИ реализуют свое действие через ассоциированные с ними: атерогенную дислипидемию, гиперлептинемию, оксидативный стресс,

провоспалительный и протромботический статусы, иммунометаболические нарушения, активацию РААС, гипернатриемию, гиперсимпатикотонию, повышенный уровень мочевой кислоты, дефицит оксида азота, антиангиогенное состояние, которые приводят к структурно-функциональным нарушениям сосудистого эндотелия с последующей реализацией симптомокомплекса ПЭ в виде артериальной гипертензии, протеинурии и полиорганной недостаточности. Перечисленные патогенетически значимые звенья выступают важными механизмами формирования ПЭ, среди которых патологические ИР и ГИ играют центральную/системообразующую роль, так как направлены на сохранение энергопластического обеспечения плода. Однако нельзя не учитывать, что различными авторами в качестве ключевых патогенетических звеньев ПЭ рассматриваются дисфункция ФПК, нейроспецифические пептиды плода, антитромбоцитарные и антиэндотелиальные антитела, эндотоксин кишечной микрофлоры, тромбофилии и др., что отражает противоречивость существующих теорий ПЭ [Шалина Р.И и соавт., 2019; Phipps E.A. et al., 2019]. Выдвигаемая концепция органично объединяет все указанные механизмы, отводя им роль дополнительных альтеративных факторов, которые, согласно имеющимся данным, потенцируют эволюционно значимые патологические ИР и ГИ. Представленный патогенетический механизм разрешает многочисленные споры по поводу общности ранней и поздней ПЭ [Maged A.M. et al., 2017]. На основе полученных результатов показано, что ранняя и поздняя ПЭ являются единой клинической категорией, формирующейся по единым механизмам развития. При этом отсутствие или низкая вовлеченность дополнительных повреждающих факторов, их влияние в 3-м триместре беременности обеспечивает постепенное нарастание базовых механизмов и позднюю клиническую реализацию ПЭ, которая, как правило, имеет более благоприятное течение. В случае с ранней реализацией ПЭ происходит быстрое и интенсивное нарастание базовых механизмов ввиду выраженного влияния дополнительных альтеративных факторов на периконцепционном этапе или с ранних сроков гестации, что определяет более злокачественное течение ранней ПЭ с высокой частотой осложнений.

Выявленные метаболические особенности становления физиологической беременности делают ее сопоставимой с начальными изменениями при функциональной фазе МС. При этом различные степени тяжести ПЭ находят свое отражение в стадиях этапного развития МС. Умеренная ПЭ имеет сходство с функциональной фазой МС, однако при длительном течении возможно формирование структурных нарушений. Тяжелая ПЭ, сопровождаемая высокой частотой осложнений, выступает условным аналогом анатомической фазы (фазы структурных нарушений) при МС.

С позиции выдвигаемой нами концепции ПЭ рассматривается в качестве аномальной реакции организма беременной, направленной на сохранение энергетического обеспечения, рост и развитие плода, проявляющейся в виде патологических ИР, ГИ, потенцируемых действием дополнительных факторов повреждения, и реализующейся через нарушение системной и органной гормональной, метаболической, сосудистой регуляции.

Подтвержденная нами клиничко-лабораторная схожесть МС и ПЭ, с учетом пусковой роли жировой ткани при МС и плаценты при ПЭ в отношении развития патологических ИР и ГИ, позволяет рассматривать ПЭ в качестве отдельного клиничко-патогенетического варианта МС (наряду с классическим, ювенильного возраста, постменопаузальным, послеродовым нейрообменно-эндокринным синдромом, СПКЯ). Выявляемые гестационные особенности данного клиничко-патогенетического варианта МС (развивается только при беременности, ведущим пусковым механизмом выступает контринсулярная активность плаценты, характерные изменения начинают формироваться в рамках «нормы беременности» и направлены на сохранение энергопластического обеспечения плода, срок реализации патологических механизмов, как правило, ограничен продолжительностью гестации, что определяет интенсивность нарастания изменений), позволили нам сделать вывод о том, что ПЭ является гестационным клиничко-патогенетическим вариантом метаболического синдрома.

С учетом представленной концепции, ПЭ следует рассматривать не как эпизод патологического состояния во время беременности, а как индикатор

серьезных нарушений в организме, требующих персонифицированного превентивного подхода с целью ограничения их реализации в различную нозологию на последующих этапах жизни.

Концепция отдельного гестационного клиничко-патогенетического варианта метаболического синдрома представляет собой универсальный, всеобъемлющий и непротиворечивый механизм, в который гармонично интегрированы все известные теории формирования ПЭ, при этом разработанная концепция сохраняет ведущую роль плаценты, запускающую и поддерживающую на протяжении всей беременности механизм энергообеспечения плода, ассоциированный с ИР и вызывающий аномальную реакцию организма беременной в виде ПЭ.

#### **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- $\alpha$  – 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- $\alpha$  – 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 жировоголожения, 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 неангиогенеза) 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 клинико-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 клинко-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 система персонифицированного ведения беременных высокого риска.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**АГ** – артериальная гипертензия

**ГИ** – гиперинсулинемия

**ГСД** – гестационный сахарный диабет

**ДИ** – доверительный интервал

**ДгИ** – диагностический индекс

**ДПН** – декомпенсированная плацентарная недостаточность

**ЗРП** – задержка роста плода

**ИАЛ** – индекс активации лейкоцитов

**ИЖБС** – индекс жира брюшной стенки

**ИПСП** – интегральный показатель состояния пода

**ИР** – инсулинорезистентность

**ИФА** – иммуноферментный анализ

**ИФР** – инсулиноподобный фактор роста

**КА** – коэффициент атерогенности

**КТГ** – кардиотокография

**ЛПВП** – липопротеиды высокой плотности

**ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности

**ММП** – матриксная металлопротеиназа

**МС** – метаболический синдром

**ОХ** – общий холестерин

**ОШ** – отношение шансов

**ПАМГ-1** – плацентарный альфа-1-микроглобулин

**ПИ** – предикторный индекс

**ПЛ** – плацентарный лактоген

**ПН** – плацентарная недостаточность

**ПОНРП** – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

**ПЭ** – преэклампсия

**РААС** – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

**РСССП** – реакция сердечно-сосудистой системы плода

**САД** – среднее артериальное давление

**СЖК** – свободные жирные кислоты  
**тППЖ** – толщина преперитонеального жира  
**тПКЖ** – толщина подкожного жира  
**ФН** – фибронектин  
**УЗДГ** – ультразвуковая доплерография  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**ФНО- $\alpha$**  – фактор некроза опухоли альфа  
**ФПК** – фетоплацентарный комплекс  
**ФРП (PlGF)** – фактор роста плаценты  
**ХГП** – хроническая гипоксия плода  
**ХПН** – хроническая плацентарная недостаточность  
**ЦЭК** – циркулирующие эндотелиальные клетки  
**AUC** – площадь под кривой  
**НОМА-IR** – индекс инсулинорезистентности  
**IL-6** – интерлейкин-6  
**IRS 1** – субстрат рецептора инсулина 1  
**IR** – инсулиновый рецептор  
**P** - диагностическая точность метода  
**PAI-1** – ингибитор активации плазминогена-1  
**PAPP-A** – плазматический протеин А, ассоциированный с беременностью  
**PKB/Akt** – протеинкиназа В/ серин терониновая киназа  
**PP 13** – белок плаценты 13  
**PPV** - предсказательная вероятность положительного результата  
**NPV** - предсказательная вероятность отрицательного результата  
**sFlt-1** – растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1  
**SE** – стандартная ошибка  
**Se** – чувствительность  
**sEng** – растворимый эндоглин  
**Sp** – специфичность  
**Ut-PI** – пульсационный индекс маточной артерии  
**VEGF** – сосудисто-эндотелиальный фактор роста  
**Z** – интегративная результирующая модели логистической регрессии

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией гипертоническим кризом. Издание первое. Общероссийская общественная организация «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная Лига». – Санкт-Петербург, 2019. – 90 с.
2. Аметов, А.С. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии / А.С. Аметов, Е.Ю. Пашкова, З.Д. Рамазанова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. – Т. 8. – №2. – С. 57-66.
3. Ахметова, Е.С. Патологические и генетические изменения в организме беременной при гестационном сахарном диабете / Е.С. Ахметова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №5. – С. 27-36.
4. Балтер, Р.Б. Биохимические и гемостазиологические показатели у пациенток с СГЯ в программе ЭКО / Р.Б. Балтер, Н.С. Калюжная, Е.И. Прибыткова [и др.] // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи: сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, Самара, 09.11.2017 года. – Самара: ООО "Вектор", 2017. – С. 29-32.
5. Белинина, А.А. Спектр генетических тромбофилий у беременных с различной степенью тяжести преэклампсии / А.А. Белинина, Е.В. Мозговая, О.В. Ремнёва // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – №1(17). – С. 29-33.
6. Белокрыницкая, Т.Е. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии / Т.Е. Белокрыницкая, Н.И. Фролова, Н.Н. Страмбовская [и др.] // Гинекология. – 2019. – №21(1). – С. 10-13.
7. Бицадзе, В.О. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, А.Н. Стрижаков, Ф.А. Червенак. – М.: Медицинское информационное агентство, 2019. – 672 с.
8. Гордюнина, С.В. Инсулинорезистентность при беременности / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – №5. – С. 61-66.

9. Дедов, И.И. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа / И.И. Дедов, О.М. Смирнова, И.В. Кононенко // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №3. – С. 23-31.
10. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И.И. Дедов, В.А. Ткачук, Н.Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – №5. – С. 364-375.
11. Дедов, И.И. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1112 с.
12. Жирнов, В.А. Предикторы лептиновой резистентности у детей с экзогенно-конституциональным ожирением / В.А. Жирнов, Ю.В. Владимирова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 146-150
13. Замалеева, Р.С. Возможности прогнозирования плацента-ассоциированной патологии во втором триместре беременности с помощью шкалы балльной оценки риска и кардиотокографии плода / Р.С. Замалеева, Н.А. Черепанова, А.В. Фризина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2020. - Т.19. - №5. - С. 36-43.
14. Захарова, Л.И. Новые биохимические и функциональные показатели в неонатологии: клиническое значение / Л.И. Захарова, Д.В. Печкуров, Г.Ю. Порецкова [и др.] // Наука и инновации в медицине. - 2019. - Т. 4. - № 1. - С. 48-52.
15. Ибрагимова, С.М. Материнские и перинатальные осложнения при тяжелой преэклампсии с ранним и поздним началом / С.М. Ибрагимова, Е.В. Тимохина, А.Н. Стрижаков [и др.] // Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием XIV фестиваль "Молодые ученые - развитию Ивановской области". – Иваново, 2018. – С. 158-159.
16. Игнатко, И.В. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии / И.В. Игнатко, В.С. Флорова, А.С. Кузнецов [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. - 2017. - Т.4. - №4. - С. 181-186.
17. Исаева, А.П. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы. / А.П. Исаева, К.М. Гаппарова, Ю.Г. Чехонина [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87. – №1. – С. 18-27.

18. Каганова, Т.И. Опыт применения препарата Корилип у детей раннего возраста / Т.И. Каганова, А.А. Логинова, М.А. Каганова // Медицинский совет. – 2018. – № 17. – С. 226-232.
19. Калачин, К.А. Гестационное сонное апноэ. Связь беременности и преэклампсии с синдромом обструктивного апноэ сна / К.А. Калачин, А.В. Пырегов, Р.Г. Шмаков // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – №3. – С. 266–275.
20. Карасева, Е.В. Гестационный сахарный диабет и макросомия. / Е.В. Карасева, Е.А. Гузий // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – №3. – С. 57-61.
21. Квиткова, Л.В. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов / Л.В. Квиткова, С.А. Смакотина, Ю.М. Сотникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – №2. – С. 67-73.
22. Ковтун, О.П. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка / О.П. Ковтун, П.Б. Цывьян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. - №4. – С.19-25.
23. Кондратьева, Л.В. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом. / Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – №3. – С. 280-283.
24. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – изд. 2-е перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
25. Курцер, М.А. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М.А. Курцер, М.Б. Шаманова, О.В. Синицина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – №11. – С. 114-120.
26. Левин, Я. И. Принципы современной фармакотерапии инсомний / Левин Я. И., Вейн А. М. // Журнал неврологии и психиатрии. – 1998. – №5. – С. 39-43.
27. Линева, О.И. Концепция " 4П " - медицины будущего: пути реализации / О.И. Линева, А.В. Казакова, В.Ф. Казаков [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 43-47.

28. Линева, О.И. Патогенетические основы профилактики гестозов в условиях экологического неблагополучия / О.И. Линева, С.В. Цуркан, Ф.Н. Гильмиярова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Т.18. – С. 43.
29. Липатов, И.С. Иммунный гомеостаз при физиологической и осложненной беременности / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Г.В. Санталова [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2017. – №1-2. – С. 8-15.
30. Липатов, И.С. Клиническое значение генетических тромбофилий при неразвивающейся беременности / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Н.В. Мартынова // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63. – № S1. – С. 150.
31. Липатов, И.С. Особенности течения беременности ранних сроков и профилактика гестационных и перинатальных осложнений у женщин с метаболическим синдромом / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Д. Протасов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 57-66.
32. Липатов И.С. Эффективность дифференцированного подхода к лечению раннего токсикоза беременных с учетом клинико-патогенетических вариантов формирования /И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.А. Кутузова// Известия самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17. – №5-3. – С. 813-818.
33. Литвинова, Л.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, И.О. Мазунин [и др.] // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – №1. – С. 70-82.
34. Мазур, Л.И. Питание кормящей матери и его влияние на развитие железодефицитных состояний у ребенка в первые 6 месяцев жизни / Л.И. Мазур, Е.А. Балашова, О.В. Сазонова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 13-19
35. Макацария, А.Д. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2016. - №4. - С.72-82.
36. Макацария А.Д. Тяжелые акушерские осложнения как проявление тромботической микроагниопатии /А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64. – №5. – С. 6-15.

37. Маковецкая, Г.А. Клинико-иммунологические параллели при хронической почечной недостаточности у детей / Г.А. Маковецкая, О.В. Борисова, Л.И. Мазур, И.В. Баринов // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. – №2. – С.41-48.
38. Макишева, Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности [Электронный ресурс] / Р.Т. Макишева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – №1. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf> (дата обращения: 15.05.2021).
39. Макишева, Р.Т. Меры, снижающие кардиоваскулярный риск при сахарном диабете и преддиабете / Р.Т. Макишева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Buletin/E2017-1/2-5> (дата обращения: 19.03.2021).
40. Малышкина, А.И. Особенности реакций врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности / А.И. Малышкина, А.И. Можяева, Д.Н. Воронин // Российский иммунологический журнал. - 2010. - №4. - С. 407.
41. Мацнева, И.А. Системное воспаление и инсулинорезистентность в синдроме поликистозных яичников / И.А. Мацнева, К.Р. Бахтияров, Н.А. Богачева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – №3. – С. 77-83.
42. Медведева, И.Н. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: свести риск к минимуму / И.Н. Медведева, К.С. Святченко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – №3. – С. 29-34.
43. Международная Федерация Диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома / Ожирение и метаболизм. – 2005. – 3. – Р. 47-49.
44. Мишина, Е.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? / Е.Е. Мишина, А.Ю. Майоров, П.О. Богомолов [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №5. – С. 335-342.
45. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 216 с.
46. Патент РФ №95111694/14, 06.07.1995. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., Панова И.А., Кулиева Н.А. Способ определения функциональной активности лейкоцитов при беременности // Патент России №2103690. 27.01.1998.

47. Панова, И.А. Особенности эластических свойств сосудов и иммунного воспалительного ответа при гипертензивных расстройствах у беременных / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Е.А. Рокотянская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – №.1 – С. 18-26.
48. Панова, И.А. Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Д.А. Хлипунова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8. - №3. – С. 360-364.
49. Пашенцева, А.В. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – №2. – С. 9-17.
50. Полозова, Э.И. Особенности артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями / Э.И. Полозова, Е.В. Пузанова, А.А. Сеськина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 179-190.
51. Радзинский, В.Е. Влияние эндотелий - опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях / В.Е. Радзинский, Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 30.
52. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 3. Приложение. – С. 55-64.
53. Радзинский, В.Е. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / В.Е. Радзинский, А.С. Оленев, В.А. Новикова // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С. 48-57.
54. Радьков, О.В. Биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии // О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3. – №2. – С. 20-24.
55. Рокотянская, Е.А. Патогенетическое обоснование персонифицированной программы ведения беременных женщин при гипертензивных расстройствах: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Рокотянская Елена Аркадьевна. Иваново, 2019. - 484с.
56. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И.

- Романцова, Ю.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16. – №4. – С. 3-17.
57. Савельева, Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.
58. Савельева, Г.М. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, А.Г. Конопляников [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. – Т.6. – № 4. – С. 25-30.
59. Савельева, Г.М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Вестник РАМН. – 2013. – №7. – С. 1-8.
60. Савельева, Г.М. Современные проблемы гестозов / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер // Московский медицинский журнал. – 1997. – №2. – С. 37.
61. Сагирова, Р.И. Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа / Р.И. Сагирова, А.Ф. Вербовой // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2017. – №14. – С. 1039-1042.
62. Санталова, Г. В. Характеристика адаптационных возможностей у детей с тонзиллитом при острых инфекционных заболеваниях / Г.В. Санталова, Е.С. Гасилина, С.В. Плехотникова // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 63-66
63. Серов, В.Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром) / В.Н. Серов // Medica mente. Лечим с умом. – 2015. – Т.1. – С. 16-19.
64. Сидорова, И.С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2017. – №3. – С. 55-61.
65. Сидорова, И.С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т.19. – №1. – С. 5-11.
66. Спиридонова, Н.В., Микроэлементный состав крови и ротовой жидкости у беременных с гестозом / Н.В. Спиридонова, Р.Б. Балтер // Вестник Самарского государственного университета. Естественнонаучная серия. 2007.-№2. -С.256-263.
67. Стрижаков, А.Н. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы

дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2019. – Т. 13. – №1. – С. 70-78.

68. Стрижаков, А.Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – №3. – С. 20-25.

69. Стрижаков, А.Н. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, С.М. Ибрагимова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – Т. 12. – №2. – С. 55-61.

70. Стрижаков, А.Н. Оценка материнской гемодинамики в послеродовом периоде после перенесенной преэклампсии и эклампсии / А.Н. Стрижаков, Т.Е. Кузьмина, Е.В. Тимохина [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2017. – Т. 16. – №1. – С. 38-45.

71. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика: монография / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: ООО «Офорт», 2014. – 239 с.

72. Стрижаков, А.Н. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – Т. 12. – №3. – С. 17-28.

73. Сухих, Г.Т. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии / Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е. [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 3. – С. 11-15.

74. Сухих, Г.Т. Роль дисфункции стволовых клеток в развитии больших акушерских синдромов / Г.Т. Сухих, Д.Н. Силачев, К.В. Горюнов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – №7. – С. 5-11.

75. Тарасова, О.А. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности / О.А. Тарасова, В.С. Чулков, С.П. Синицын [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2019. – Т.25. – №1. – С. 97-104.

76. Тезиков Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты ранней диагностики повреждения эндотелия у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Тезиков Юрий Владимирович. - Самара, 2001. - 27 с.

77. Тезиков, Ю.В. Методология профилактики больших акушерских синдромов / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова [и др.] // Здоровье женщины. – 2018. – № 6(132). – С. 25.
78. Тезиков, Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Тезиков Юрий Владимирович. - Самара, 2013. - 52 с.
79. Тезиков, Ю.В. Прогнозирование нарушений предлактационной перестройки и профилактика патологического лактогенеза при метаболическом синдроме / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Д.В. Печкуров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 60-68.
80. Тезиков, Ю.В. Стратификация беременных по степени риска с применением предикторных индексов / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Б. Калинкина [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2017. – №3-4. – С. 44-51.
81. Тимохина, Е.В. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии / Е.В. Тимохина, А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко [и др.] // Биохимия. – 2019. – Т. 84. – №2. – С. 281-287.
82. Титов, В.Н. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов / В.Н. Титов // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – №2. – С. 14-23.
83. Ткаченко, Л.В. Современное состояние проблемы избыточной массы тела и ожирения у женщин / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Т.В. Складановская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - Т.64. - №4. - С. 3-7.
84. Фадеева, Н.И. Носительство тромбогенных ДНК-полиморфизмов в семьях при осложнениях беременности тяжелой преэклампсией / Н.И. Фадеева, А.А. Белинина, О.В. Ремнева [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – №3(43). – С. 66-72.
85. Фетисова, И.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И.Н. Фетисова, И.А. Панова, А.И. Малышкина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – №2-2. – С. 160-165.

86. Фролова, Н.А. Прогнозирование преэклампсии путем мониторинга сывороточных уровней антиэндотелиальных антител / Н.А. Фролова, Т.В. Табельская, С.А. Рябова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9(18). – №1-1. – С. 194-196.
87. Ходжаева З.С. Клинико-лабораторная оценка состояния митохондрий плаценты при тяжелой преэклампсии / З.С. Ходжаева, О.В. Вавина, П.А. Вишнякова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 72-76.
88. Ходжаева, З.С. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, М.П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №2. – С. 52-58.
89. Холин, А.М. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции / А.М. Холин, К.Т. Муминова, И.С. Балашов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №8. – С.74-84.
90. Холин, А.М. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, Т.Ю. Иванец, З.С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №5. – С. 42-48.
91. Хромылев, А.В. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия / А.В. Хромылев, А.Д. Макацария // Акушерство и гинекология. – 2017. - Т.10. - С.27-33.
92. Цанава, И.А. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. / И.А. Цанава, Л.А. Шаронова, А.Ф. Вербовой // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25. – №11. – С. 785-789.
93. Цахилова, С.Г. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы) / С.Г. Цахилова, Л.В. Акуленко, В.М. Кузнецов // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – №1. – С. 110-114.
94. Цахилова, С.Г. Прогностическое значение определения полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов в развитии преэклампсии [Электронный ресурс] / С.Г. Цахилова, А.В. Акуленко, Н.Ю. Сакварелидзе [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. - №3. – С. 56-61. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38241319>. – (дата обращения: 19.03.2021).
95. Целкович, Л.С. Менструальный цикл и его нарушения / Л.С. Целкович, Т.В.

Иванова, Н.В. Сумина. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2020. – 41 с.

96. Цхай, В.Б. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных / В.Б. Цхай, Н.М. Яметова, М.Я. Домрачева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11. – №1. – С. 49-55.

97. Чабанова, Н.Б. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения. / Н.Б. Чабанова, С.И. Матаев, Т.Н. Василькова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т.14. – №1. – С. 9-16.

98. Чепанов, С.В. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности / С.В. Чепанов, М.И. Кривонос, О.Н. Аржанова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №3 – С. 72-77.

99. Шагалова, Н.Я. Инсулинорезистентность - польза или вред? [Электронный ресурс] / Н.Я. Шагалова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24290> (дата обращения: 15.06.2021).

100. Шалина, Р.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией / Р.И. Шалина, М.А. Курцер, М.А. Симухина [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. - №1. - С.68-73.

101. Шатунова, Е.П. Клинико-метаболические особенности холестатического гепатоза беременных / Е.П. Шатунова, О.И. Линева, Л.С. Целкович // Боткинские чтения: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2019 года. – СПб: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С. 284.

102. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 5). Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью. / В.Я. Шварц, Б. Колберг // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №5. – С. 43-48.

103. Шварц, В.Я. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 / В.Я. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 8. – №3. – С. 3-10.

104. Шепель, Р.Н. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и

трансформирующего фактора роста бета / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – №6. – С. 57-61.

105. Яковлева, Н.Ю. Содержание матриксной металлопротеиназы-12 при беременности, осложненной преэклампсией / Н.Ю. Яковлева, Е.Ю. Васильева, Л.В. Кузнецова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №6. – С. 66-72.

106. Agius, A. An update on the genetics of pre-eclampsia / A. Agius, R. Sultana, C. Camenzuli [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2018. – 70(4). – P. 465-479.

107. Agius, L. High-carbohydrate diets induce hepatic insulin resistance to protect the liver from substrate overload / L. Agius // *Biochem. Pharmac.* 2013. - 85. - P.306-312.

108. Agrawal, S. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia / S. Agrawal, A.S. Cerdeira, C. Redman [et al.] // *Hypertension.* –2018. – 71. – P. 306-316.

109. Agrawal, S. Predictive Performance of PlGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women / S. Agrawal, S. Shinar, A.S. Cerdeira [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – 74. – P. 1124-1135.

110. Ahmed, A. Evidence-based revised view of the pathophysiology of preeclampsia / A. Ahmed, H. Rezai // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – 956. – P. 355-374.

111. Akolekar, R. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers / R. Akolekar, A. Syngelaki, L. Poon [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2013. – 33(1). – P. 8-15.

112. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabet Med.* - 1998. - 15. - P.539-553.

113. Ali, A.T. Adipocyte and adipogenesis / A.T. Ali, W.E. Hochfeld, R. Myburgh [et al.] // *Eur. J. Cell. Biol.* – 2013. – 92(6-7) – P. 229-236.

114. Altikardes, Z.A. A novel method for dipper/non-dipper pattern classification in hypertensive and non-diabetic patients / Z.A. Altikardes, A. Kayikli, H. Korkmaz [et al.] // *Technol Health Care.* – 2019. – 27(S1). – P. 47-57.

115. Armaly, Z. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches / Z. Armaly, J.E. Jadaon, A. Jabbour // *Front Physiol.* – 2018. – 9. – P. 973.

116. Asiltas, B. Prediction of first-trimester preeclampsia: relevance of the oxidative stress marker MDA in a combination model with PP-13, PAPP-A and beta-HCG / B. Asiltas, E. Surmen-Gur, G. Uncu // *Pathophysiology*. – 2018. – 25(2). – P. 131-135.
117. Basit, S. Preeclampsia and risk of dementia later in life: a nationwide cohort study / S. Basit, J. Wohlfahrt, H.A. Boyd // *BMJ*. – 2018. – 363. – P. 41-49.
118. Bezbabicheva, T.S. Contradictory properties of uric acid and aspects of the biochemistry of arterial hypertension. Natural resources of the Earth and environmental protection / T.S. Bezbabicheva // *BMJ*. – 2020. – 1(11). – P. 78-80.
119. Blokhuis, J.H. KIR2DS5 allotypes that recognize the C2 epitope of HLA-C are common among Africans and absent from Europeans / J.H. Blokhuis, H.G Hilton., L.A. Guethlein [et al.] // *Immunity, inflammation and disease*. – 2017. – 5(4). – P. 461-468.
120. Boucher, J. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant / J. Boucher, A. Kleinridders, C.R. Kahn // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2014. – 6(1). – P. a009191.
121. Brennan, J.J. Evolutionary origins of toll-like receptor signaling. / J.J. Brennan, T.D. Gilmore // *Mol. Biol. Evol.* – 2018. – 35(7). – P. 1576-1587.
122. Chau, K. Placental growth factor and pre-eclampsia / K. Chau, A. Hennessy, A. Makris // *J. Hum. Hypertens.* – 2017. – 31(12). – P. 782-786.
123. Chen, X. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women / X. Chen, T.P. Stein, R.A. Steer [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2019. – 7(1). – P. e000632.
124. Ching, T. Genomescale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia / T. Ching, J. Ha, M.A. Song [et al.] // *Clin. Epigenet.* – 2015. – 7(1). – P. 21-27.
125. Corkey, B.E. Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? / B.E. Corkey // *Diabetes*. – 2012. – 61(1). – P. 4-13.
126. Da Silva, K.L.C. Atorvastatin and diacerein reduce insulin resistance and increase disease tolerance in rats with sepsis / K.L.C. da Silva, A.P. Camacho, F.C. Mittestainer [et al.] // *J. Inflamm. (Lond)*. – 2018. – 15. – P. 8-17.
127. Dahlmans, D. Evaluation of muscle microRNA expression in relation to human

- peripheral insulin sensitivity: a cross-sectional study in metabolically distinct subject / D. Dahlmans, A. Houzelle, J.A. Jörgensen [et al.] // *Front. Physiol.* 2017. – 7. – P.3-11
128. De la Monte, S.M. Insulin resistance and neurodegeneration: progress towards the development of new therapeutics for Alzheimer's disease / S.M. De la Monte // *Drugs.* – 2017. – 77(1) – P. 47-65.
129. Deng, W. Endothelial cells in the decidual bed are potential therapeutic targets for preterm birth prevention / W. Deng, J. Yuan, J. Cha [et al.] // *Cell Reports.* – 2019. – 27(6). – P. 1755-1768.
130. Engin, A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation / A. Engin // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – 960. – P. 221-245.
131. Erez, O. The prediction of late-onset preeclampsia: results from a longitudinal proteomics study / O. Erez, R. Romero, E. Maymon [et al.] // *PLoS. One.* – 2017. – 12(7). – P. e0181468.
132. Erion, K.A. Hyperinsulinemia: a cause of obesity? / K.A. Erion, B.E. Corkey // *Curr. Obes. Rep.* – 2017. – 6(2). – P. 178-186.
133. Espino, Y. New insights into the role of matrixproteinases in preeclampsia / Y. Espino, S. Sosa, A. Flores-Pliego [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – 18(7). – P. E1448.
134. Feng, H. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected pre-eclampsia / H. Feng, L. Wang, M. Zhang [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2017. – 37(2).
135. Inzucchi, S.E. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] *Diabetes Care.* – 2015. – 38(1). – P. 140-149
136. Goel, P. Insulin resistance or hypersecretion? The  $\beta$ IG picture revisited. / P. Goel // *J. Theor. Biol.* – 2015. – 384. – P. 131-139.
137. Gray, K.J. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis / K.J. Gray, R. Saxena, S. A. Karumanchi // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2018. – 218. – P. 211-218.
138. Hod, T. Molecular mechanisms of preeclampsia / T. Hod, A.S. Cerdeira, S.A.

- Karumanchi // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – 5(10). – P. a023473.
139. Holland, O.J. Placental mitochondrial adaptations in preeclampsia associated with progression to term delivery / O.J. Holland, J.S.M. Cuffe, M. Dekker Nitert [et al.] // Cell Death Dis. – 2018. – 9(12). – P. 1150.
140. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline. [Электронный ресурс] / The National Institute for Health and Care Excellent. 2019. – URL <https://www.nice.org/guidance/ng133/Recommendations>. - (дата обращения: 03.05.2021).
141. Inan, C. Use of prokineticin-1 (PROK1), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and PROK1/PAPP-A ratio to predict adverse pregnancy outcomes in the first trimester: a prospective study / C. Inan, F.G. Varol, S.G. Erzincan [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2018. – 31(20). – P. 2685-2692.
142. Kalafat, E. Cardiovascular origins of preeclampsia / E. Kalafat, B. Thilaganathan // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2017. – 29(6). – P. 383-389.
143. Laskowska, M. Altered maternal serum matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in severe early- and late-onset preeclampsia / M. Laskowska // Biomed. Res. Int. – 2017. – 6432426.
144. Lee, J.K. Human placental lactogen induces CYP2E1 expression via PI3-kinase pathway in female human hepatocytes / J.K. Lee, H.J. Chung, L. Fischer [et al.] // Drug. Metab. Dispos. – 2014. – 42(4). – P. 492-499.
145. Luewan, S. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia / S. Luewan, M. Tejaintr, S. Sirichotiyakul // Singapore Med J. – 2018. – 59(1). – P. 55–59.
146. Maged, A.M. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia / A.M. Maged, G. Aid, N. Bassiouny [et al.] // Int J Gyn Obstet. – 2017. – 136(2). – P. 38-44.
147. Mandade, K. Outcome of expectant line of management in early onset (24-32 weeks) pregnancy induced hypertension / K. Mandade, K. Singh, D.P. Bhavthankar // International journal of reproduction, contraception, obstetrics and gynecology. – 2017. – 6(5). – P. 32-41.
148. Martinez-Fierro, M.L. Matrix metalloproteinase multiplex screening identifies increased MMP-2 urine concentrations in women predicted to develop preeclampsia / M.L. Martinez-Fierro, A. Perez-Favila, I. Garza-Veloz [et al.] // Biomarkers:

- biochemical indicator, response, and susceptibility to chemical. 2017. – 23(1). – P. 1-25.
149. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – 28. – P. 412-419.
150. McCarthy, F.P. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia / F.P. McCarthy, C. Gill, P.T. Seed [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gyn.* – 2019. – 53(1). – P. 62-67.
151. Nakimuli, A. A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from pre-eclampsia / A. Nakimuli, O. Chazara, S.E. Hiby [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2015. – 112(3) – P. 845-850.
152. Nathan, H.L. Maternal and perinatal adverse outcomes in women with pre-eclampsia cared for at facility-level in South Africa: a prospective cohort study / H.L. Nathan, P.T. Seed, N.L. Hezelgrave [et al.] // *JGH*– 2018. – 8(2). – P. 020401.
153. Nelson, D.B. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease / D.B. Nelson, N.S. Ziadie, D.D. McIntire [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – 210(1). – P. 66.e1-66.e7.
154. Nirupama, R. Preeclampsia: pathophysiology and management / R. Nirupama, S. Divyashree, P. Janhavi [et al.] // *J Gyn Obstet Hum Reprod*. – 2021. - 50(2). – P. 10197.
155. Nolan, C.J. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift / C.J. Nolan // *Diab Vasc Dis Res*. – 2019. – 16(2). – P. 118-127.
156. O'Gorman, N. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13weeks gestation / N. O'Gorman, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – 214(1). – P. 103-115.
157. Ökdemir, D. The role of irisin, insulin and leptin in maternal and fetal interaction / D. Ökdemir, N. Hatipoğlu, S. Kurtoğlu [et al.] // *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. – 2018. – 10(4). – P. 307-315.
158. Osman, A.M. Obstructive sleep apnea: current perspectives / A.M. Osman, S.G. Carter, J.C. Carberry [et al.] // *Nat Sci Sleep*. – 2018. – 10. – P. 21-34.
159. Patti, A.M. Metabolic disorders during pregnancy and postpartum cardiometabolic risk / A.M. Patti, K. Pafili, N. Papanas [et al.] // *Endocr Connect*. 2018. – 7(5). – P. 1-4.

160. Pedroso, M.A. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. / M.A. Pedroso, K.R. Palmer, R.J. Hodges [et al.] // *Rev. Bras. Gin. Obstet.* – 2018. – 40(5).
161. Perales, A. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain) / A. Perales, J.L. Delgado, M. de la Calle [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2017. – 50(3). – P. 373-382.
162. Phipps E.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E.A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing // *Nat Rev Nephrol.* – 2019. – 15(5). – P. 275-289.
163. Rahat, B. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases / B. Rahat, R. Sharma, R. Bagga [et al.] // *Reproduction.* – 2016. – 152. – P. 11-22.
164. Rana, S. Preeclampsia. Pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. Granger [et al.] // *Circulation research.* – 2019. – 124. – P. 1094–1112.
165. Rehman, K. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus / K. Rehman, M.S.H. Akash, A. Liaqat [et al.] // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene. Expr.* – 2017. – 27(3). – P. 229-236.
166. Rezk M. Methyldopa versus labetalol or no medication for treatment of mild and moderate chronic hypertension during pregnancy: a randomized clinical trial / M. Rezk, M. Emarh, A. Masood [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2020. – 39(4). – P. 393-398.
167. Rochlani, Y. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N.V. Pothineni, S. Kovelamudi [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – 11(8) – P. 215-225.
168. Rolnik, D.L. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia / D.L. Rolnik, D. Wright, L.C.Y. Poon [et al.] // *Ultrasound Obs. Gyn.* – 2017. – 50(4). – P. 492-495.
169. Ross, K.M. Socioeconomic status, preeclampsia risk and gestational length in black and white women / K.M. Ross, D.C. Schetter, M.R. McLemore [et al.] // *Journal of racial and ethnic health disparities.* – 2019. – 6(6). – P. 1182-1191.
170. Saini, A. Interleukin-6 in combination with the interleukin-6 receptor stimulates glucose uptake in resting human skeletal muscle independently of insulin // A. Saini, S.H. Faulkner, H. Moir [et al.] // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2014. – 16(10) – P. 931-936.

171. Sargsyan, A. Regulation of glucose production in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. Sargsyan, M.A. Herman // *Curr. Diab. Rep.* – 2019. – 19(9). – P. 77.
172. Sarvas, J.L. The IL-6 paradox: context dependent interplay of SOCS3 and AMPK / J.L. Sarvas, N. Khaper, S.J. Lees // *J. Diabetes. Metab.* – 2013. – 13.
173. Schmidt, A.D. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy / A.D. Schmidt, J.S. Rose // *J Hepatol.* – 2019. – 64(6). – P. 1403-1415.
174. Sharma, K. Role of Metalloproteinases (PAPP-A and MMP-9) in first trimester prediction of pregnancy hypertension / K. Sharma, R. Singh, V. Rohil [et al.] // *International journal of biomedical and advance research.* – 2017. – 8(5). – P. 212-216.
175. Small, H.Y. HLA gene expression is altered in whole blood and placenta from women who later developed preeclampsia / H.Y. Small, C. Akehurst, L. Sharafetdinova [et al.] // *Physiol. Genomics.* – 2017. – 49(3). – P. 193-200.
176. Srikrishna, M. Health behavior and perceptions among African American women with metabolic syndrome / M. Srikrishna, R. Ambreen // *Journal of community hospital internal medicine perspectives.* – 2016. – 6(1). – P. 30559.
177. Stewart, D.J. Hyperuricemia and hypertension: links and risks / D.J. Stewart, V. Langlois, D. Noone // *Integrated blood pressure control.* – 2019. – 12. – P. 43–62.
178. Suzuki, R. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen / R. Suzuki, S. Watanabe, Y. Hirai [et al.] // *Am. J. Med.* – 1993. – 95. – P. 309-314.
179. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, S. Akira // *Curr. Protoc. Immunol.* – 2015. – 109. – P. 1-10.
180. Tan, M.Y. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE / M.Y. Tan, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – 51(6). – P. 743-750.
181. Than, N.G. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia / N.G. Than, R. Romero, A.L. Tarca [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2018. – 9. – P. 1661.

182. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report / CEPN National // *Circulation*. – 2002. – 106(25) – P. 3143-3421.
183. Tsujimoto, T. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: a population-based observational study / T. Tsujimoto, H. Kajio, T. Sugiyama // *Int. J. Cancer*. – 2017. – 141(1). – P. 102-111.
184. Wagner, J.L. Socioeconomic, racial, and ethnic disparities in postpartum readmissions in patients with preeclampsia: a multi-state analysis, 2007-2014. / J.L. Wagner, R.S. White, V. Tangel [et al.] // *Journal of racial and ethnic health disparities*. – 2019. – 6(4). – P. 806-820.
185. Wang, X. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease / X. Wang, R.A. Khalil // *Adv. Pharmacol.* – 2018. – 81. – P. 241-330.
186. Williams, K.J. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward / K.J. Williams, X. Wu // *Atherosclerosis*. – 2016. – 247. – P. 225-282.
187. Wu, P. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / P. Wu, C. van den Berg, Z. Alfirevic [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – 16(9). – P. 35-56.
188. Yang J. Racial-ethnic differences in midtrimester maternal serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors / J. Yang, M. Pearl, G.N. DeLorenze [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – 215(3). – P. 359.e1-359.e9.
189. Zeisler, H. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llorba, F. Chantraine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – 374(1). – P. 13-22.
190. Zeisler, H. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting / H. Zeisler, E. Llorba, F.J. Chantraine // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – 53(1). – P. 62-67.
191. Zhang, J. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study / J. Zhang, L. Han, W. Li [et al] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – 19. – P. 304.