

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Касум-заде Нигяр Касумовна

**МЕТАБОЛОМ ПЛАЗМЫ КРОВИ.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

3.1.4 - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Шалина Р.И.**

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ (обзор литературы)	9
1.1 Прогнозирование преэклампсии	10
1.2 Метаболомный анализ в прогнозировании преэклампсии.....	22
1.3 Профилактика преэклампсии и ее эффективность	31
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Дизайн и объем исследования	36
2.2.1 Лабораторные исследования	40
2.2.2 Пробоподготовка образцов	41
2.2.3 Масс-спектрометрический анализ	41
2.2.4 Инструментальные исследования.....	43
2.3 Степень достоверности результатов исследования	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1 Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции.....	45
3.2 Метаболомный анализ плазмы крови в патогенезе ПЭ	63
3.3 Метаболомный анализ плазмы крови в прогнозировании и профилактике ПЭ	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	79
4.1 Анализ эффективности прогнозирования преэклампсии с использованием пренатального скрининга	79

4.2 Метаболомный анализ плазмы крови в патогенезе ПЭ	90
4.3 Метаболомный анализ плазмы крови в прогнозировании ПЭ в I триместре.....	95
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработки

Преэклампсия является мультисистемным расстройством и одной из ведущих причин материнской и детской смертности в мире [15].

Согласно данным FIGO (2021 г.), ежегодно в следствии развившейся у матери ПЭ разной степени тяжести погибает до 500 тыс. новорожденных [155,207], что свидетельствует о том, что проблема сохраняет свою актуальность.

В России на преэклампсию и эклампсию в структуре материнской смертности приходится 3-8% (2021 г.) [15].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) гипертензивные нарушения осложняют почти 10% беременностей, при этом наблюдается рост частоты преэклампсии вне зависимости от экономического развития страны [152].

Указанная тенденция вынуждает ученых разных стран разрабатывать различные диагностические модели, способные прогнозировать развитие преэклампсии в 11-14 недель беременности.

В настоящее время существует многочисленное количество методов прогнозирования ПЭ. Наряду с использованием клинических факторов риска (анамнез, наличие экстрагенитальных заболеваний и т.д.), предполагаются биомаркеры, основанные на молекулярных механизмах, лежащих в основе патогенеза заболеваний. К ним следует отнести данные про- и ангиогенных факторов, плацентарных белков, молекулярно-генетических, эпигенетических факторов [153].

Несмотря на многообразие алгоритмов, ни один из них не имеет достаточной чувствительности и специфичности и не стал универсальным. Более того, внедрение их в клиническую практику не снизило частоту тяжелых форм ПЭ и ее значимость в структуре материнской смертности.

Фондом медицины плода (FMF) под руководством Kypros Nicolaides более 20 лет назад было разработано программное обеспечение Astraia, включающее в себя комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов

исследования. Согласно исследованиям внедрение данной программы позволяет прогнозировать 100% (95% CI, 80–100%) ранней ПЭ, 75% (95% CI, 62–85%) поздней [17].

В последние годы мировым трендом в создании новых диагностических методов является использование метаболомных тестов. Подобная ситуация является следствием развития аналитических платформ, позволяющих единовременно регистрировать в биопrobe почти всю совокупность метаболитов [185].

Метаболиты формируют молекулярный фенотип организма, так как являются субстратами или продуктами биохимических реакций. Поэтому в метаболоме, как в "молекулярном зеркале", отражаются все, в том числе и патологические, процессы, проходящие в организме (Лохов П.Г., Арчаков, 2021). Метаболомный анализ крови дает исключительные возможности для создания эффективной ранней диагностики заболеваний, имеющих схожие звенья патогенеза с ПЭ (атеросклероз, инсульт и т.д.) (Thomas et al., 2011; Ekroos et al., 2010) [184,183]. В настоящее время проведенные исследования метаболома, липидома и протеома имеют констатирующий характер. Достоверно не установлены метаболиты, имеющие значение в прогнозировании ПЭ.

Высокая частота материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, отсутствие эффективных методов профилактики, обуславливает необходимость в положительных изменениях в области прогнозирования и разработке методов профилактики на ранних сроках беременности.

Все вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность прогнозирования преэклампсии на основе комплексной оценки пренатального скрининга и показателей метаболома плазмы крови.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ эффективности прогнозирования ПЭ с использованием пренатального скрининга и программно-аппаратного

комплекса «Astraia» в условиях городского центра планирования семьи и репродукции.

2. Выявить наиболее значимые, входящие в программу Astraia показатели, определяющие прогнозирование ПЭ.
3. Провести анализ эффективности профилактических мероприятий ПЭ, основанных на результатах пренатального скрининга.
4. Получить и сравнить масс-спектры метаболомов плазмы крови здоровых беременных и с ПЭ различной степени тяжести.
5. Определить метаболиты, вносящие вклад в патогенез и прогнозирование ПЭ.

Научная новизна

В условиях отделения пренатального скрининга проанализирована прогностическая значимость и выявлены наиболее достоверные факторы риска ПЭ, входящих в программу пренатального скрининга Astraia. На основании полученных данных отмечено, что для развития и прогнозирования ПЭ важное значение имеют нарушения гемодинамики, в том числе в маточных сосудах. Изменения плазменных белков показали меньшую прогностическую значимость.

Изучен метаболомный профиль плазмы крови беременных в I и III триместрах беременности при отсутствии и наличии ПЭ и показана его значимость в патогенезе заболевания.

При использовании масс-спектрометрического анализа плазмы из наиболее важных метаболитов идентифицированы низкомолекулярные химические соединения, определяющие патогенез ПЭ. Показано, что наибольшее значение имеют метаболиты, относящиеся к длинноцепочечным жирным кислотам, фосфо- и сфинголипидам, сахарам, определяющим структурно-функциональные свойства клеточных мембран.

При проведении масс-спектрометрического исследования на основании установленных изменений липидного профиля у беременных выявлены 9 соединений (Neuroprotectin D1, 3-2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol, Biotinyl-5'-AMP, Cer(d18:0/20:0), Allolithocholic acid, Estriol-16-Glucuronide, Dodecanedioylcarnitine, N-Acetyl-D-

glucosaminylphosphatidylinositol, ADP-glucose), способствующих прогнозированию заболевания с I триместра.

Теоретическая и практическая значимость работы

Приведены результаты ретроспективного анализа прогнозирования и профилактики ПЭ с использованием пренатального скрининга Astraia в условиях городского центра планирования семьи и репродукции.

В ходе проведенного исследования определены наиболее важные факторы риска развития ПЭ, вошедшие в программу пренатального скрининга Astraia. Установлено, что наибольшей прогностической значимостью обладают изменения пульсационного индекса в маточных артериях в 11-14 недель (чувствительность 75%, специфичность 65%).

Определена значимость липидных соединений в прогнозировании ПЭ.

Частота встречаемости выявленных наиболее значимых метаболитов не зависит от наличия превентивных мероприятий, а также вида ПМ.

Показано, что профилактическая терапия ПЭ должна быть персонифицирована с учетом клинических и биохимических факторов риска заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разнообразие клинических факторов риска ПЭ приводит как к ее гипердиагностике, так и недооценке факторов риска заболевания. Наиболее значимыми факторами риска являются высокие показатели ИМТ ($\geq 25 \text{ кг/м}^2$) (Se 7,99%, Sp 61%), наличие наследственной тромбофилии (Se 17,9%, Sp 75,9%), наступление беременности в следствии использования ВРТ (Se 12,8%, Sp 93,3%).
2. Из комплекса объективных параметров, входящих в программу пренатального скрининга Astraia, наибольшей значимостью в плане прогноза ПЭ обладал пульсационный индекс маточных артерий (Se 75%, Sp 65%; AUC=0,600). При гемодинамических нарушениях у пациенток группы риска ПЭ развивалась у 1 из 8 пациенток, при изменении плазменных белков данное осложнение наблюдалось у 1 из 15 (Se 67%, Sp 65%; AUC = 0,431).

3. Частота развития ПЭ у беременных группы высокого риска с вероятностью более 1:100 согласно программе Astraia в общей сложности составила 10,0%. Частота заболевания определялась видом ПМ.
4. Из комплекса соединений, составляющих метаболом плазмы, наибольшую значимость для патогенеза и прогнозирования ПЭ имели метаболиты, которые по своей природе являются длинноцепочечными жирными кислотами (Neuroprotectin D1; Cer(d18:0/20:0)), фосфо- и сфинголипидами (3-2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol, Biotinyl-5'-AMP, Allolithocholic acid, N-Acetyl-D-glucosaminylphosphatidylinositol, Dodecanedioylcarnitine, Estriol-16-Glucuronide), сахарами – ADP-glucose.

Апробация диссертации

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: 77-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2019); Алмазовский молодежный медицинский форум 2019 (Санкт-Петербург, 2019); Виртуальный всемирный конгресс Королевского колледжа акушерства и гинекологии (2021); XXIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета им.Г.М.Савельевой РНИМУ им. Н.И. Пирогова и врачей ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (протокол №10 от 27 апреля 2023).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в клиническую практику ГБУЗ ГKB им. С.С. Юдина ЦПСИР ДЗМ и Родильный дом №4 при ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФGAOY BO PИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, профессор, д.м.н. Курцер М.А.).

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач, клиническом обследовании и определении тактики ведения беременных с тяжелыми формами ПЭ, их родоразрешении.

В ходе исследования авторами лично были отобраны обменные карты, истории беременности и родов для ретроспективного исследования.

Диссертант производил набор пациенток для проспективного исследования, осуществлял забор образцов крови, центрифугирование и криоконсервацию плазмы. Самостоятельно проведен анализ полученных данных, статистическая обработка, написание и оформление основных публикаций по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, дизайна и объема исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 213 работ, из них отечественных 62 и зарубежных 151. Иллюстративный материал представлен 11 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ (обзор литературы)

В настоящее время гипертензивные осложнения во время беременности, в частности ПЭ, занимают 4-е место в структуре причин материнской смертности [15]. Ежегодно от ПЭ и ее осложнений в мире погибают 76000 беременных. В России на преэклампсию и эклампсию в структуре материнской смертности приходится 2-8% (2021 г.) [15]. При этом наблюдается рост частоты данного осложнения беременности вне зависимости от экономического развития страны [16]. Эта тенденция вынуждает ученых разных стран разрабатывать различные диагностические модели, способные спрогнозировать развитие преэклампсии на ранних сроках беременности, и провести эффективную превентивную терапию.

1.1 Прогнозирование преэклампсии

В отечественном акушерстве за последние 20-30 лет предложены многочисленные методы прогнозирования ранней и поздней преэклампсии: использовались как клинические данные (отягощенный акушерский анамнез, наличие экстрагенитальных заболеваний), так и лабораторные, связанные в первую очередь с диагностикой патологии сердечно-сосудистой системы [16,18,54].

Еще в 1959 году появилось такое понятие, как «претоксикоз», введенное для своевременной диагностики ПЭ (Корнилова А.И.). К нему относили сосудистые и биохимические изменения, которые предшествовали развитию заболевания. Исследования Корниловой А.И. и т.д. способствовали снижению тяжелых форм гестоза в 2 раза за счет выявления начальных симптомов заболевания и проведения превентивных мероприятий [55,56].

В конце XX века для ранней диагностики ПЭ акушеры-гинекологи стремились использовать комплексные тесты на протяжении всей беременности, начиная с ранних сроков, и на основании полученных данных прогнозировалась вероятность развития ПЭ.

Так в 80-е года рядом отечественных ученых (Макацария А.Д., Савельева Г.М., Шалина Р.И. [57], Стрижова Н.В. [22], Лийвранд В.Э [21], Хугаева Ю.П. [23], Крячкова Н.В. [20], Воронин К.В. [19]) были разработаны методы прогнозирования ПЭ, основанные на данных об изменении иммунитета, биохимических, реологических, гемостатических показателей крови, указывающих на изменения метаболизма фосфолипидов, R-белков, гиперкоагуляции в плазменном и клеточном звене гемостаза. Некоторые из предложенных методов позволяли определить доклиническую стадию заболевания за 14-15 недель. В связи со сложностью, были трудно применимы в условиях женских консультаций.

С 80-х годов XX века как в СССР, так и за рубежом, были проведены ряд исследований, направленных на определение изменений в системе клеточного гемостаза (тромбоцитарного) на доклинической стадии заболевания и было установлено Hughes G. et al. (1980), Стрижова Н.В. (1985), Roberts J.M. et al. (1993), что за 4-5 недель до клинических проявлений заболевания определялась тромбоцитопения и гипофибриногенемия [58,59,60].

Было установлено снижение уровня активности антитромбина-III за 13 недель до развития клинических признаков гестоза (Kusniar J. et al., 1986). С учетом этого было выдвинуто предложение, что антикоагулянтные показатели могли быть использованы в качестве контроля при проведении профилактических мероприятий у беременных группы риска [61].

Для определения группы риска по развитию заболевания было предложено проведение различных тестов (пробы Харевица, Мак-Клур-Олдрича, психофизиологического тестирования [19,24], изучения гемореологических показателей и оценки состояния плода на различных сроках беременности). Такой подход позволил проводить раннюю профилактику заболевания, что позволило исследователям заметно снизить как частоту развития ПЭ до 17%, так и одновременно перинатальную смертность до 12,7% [24].

Отечественными исследователями была установлена высокая чувствительность противосвертывающей системы при последующем развитии гестоза [62, 63]. Шалина Р.И. совместно с Дживелеговой Г.Д., Кашежевой А.З.

установили, что за 2-3 недели до появления клинических признаков заболевания отмечалось достоверное снижение концентрации эндогенного гепарина (в 2,1 раз), приводящее к уменьшению активности всей антитромбиновой системы. Также в доклинической стадии было доказано повышение агрегационной активности эритроцитов (в 1,4 раза) и тромбоцитов (в 1,3 раза).

В своих исследованиях Савельева Г.М., Ефимов В.С., Гандур М.Д. (1992 г.) показали необходимость определения концентрации эндогенного гепарина и активности антитромбина III в динамике для оценки степени нарушений гемостаза у беременных с гестозом [64]. Также исследователи установили, что низкий уровень эндогенного гепарина и активности антитромбина III является одним из факторов риска развития плацентарной недостаточности и гипотрофии плода [64].

В многочисленных исследованиях была отмечена наследственная предрасположенность в развитии ПЭ. По некоторым данным частота встречаемости данного заболевания у дочерей женщин, перенесших ПЭ, возрастает в 8 раз по сравнению с популяцией [92,93].

По мере технического развития доклиническую стадию стало возможным определять на клеточном и молекулярном уровнях, начиная со II триместра, за счет иммуноцитохимических, иммуногистологических данных [57].

Несмотря на кажущуюся эффективность тех или иных способов прогнозирования ПЭ, значительного снижения заболеваемости и его осложнений не было отмечено [80,81,82,83,84,85,86,87,88].

Работы по выявлению предикторов, которые можно было бы эффективно использовать по прогнозированию и профилактике ПЭ продолжаются до настоящего времени.

Определенный вклад в уровень заболеваемости ПЭ внесли изменения в институте семьи. Смещение приоритетов у молодых женщин в пользу материального благополучия и профессиональной реализации привело к популяризации отсроченного материнства. Согласно результатам некоторых исследований, частота встречаемости ПЭ в возрасте до 25 лет составляла около 6%, в то время как в группе беременных 40 лет и старше могла достичь 15%

[89,90,91].

Согласно многочисленным отечественным [15] и зарубежным данным (NICE, ACOG) важным фактором риска ПЭ является экстрагенитальная патология [25,26,94],

Имеются достоверные данные, что такие заболевания как хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) [96,95], заболевания почек [97], нарушение жирового обмена [98,99], сахарный диабет и инсулинорезистентность [100,101,102,103], наследственные тромбофилии [104,17] являются факторами риска развития данной патологии.

Все вышеперечисленное доказывает, что анамнестические данные, экстрагенитальная патология, показатели гемостаза, гемодинамики являются предрасполагающими факторами развития заболевания, но их изолированное использование не позволило достоверно выделить группу риска.

В настоящее время существуют алгоритмы прогнозирования ПЭ (ACOG, NICE и т.д.), основанные на оценке комбинации факторов риска со стороны матери.

Распространение среди подобных скринингов получили алгоритмы, разработанные Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE) и Американским обществом акушеров и гинекологов (ACOG) [25,26], включающие в себя данные о возрасте, индексе массы тела (ИМТ), расы, паритета, интервале между предыдущими беременностями, осложнениях во время предыдущих беременностей, экстрагенитальных заболеваниях, использовании вспомогательных репродуктивных технологий, наличия ПЭ и эклампсии в анамнезе у матери и/или сестер (Таблица 1). При этом NICE выделяет факторы умеренного (паритет, возраст, ИМТ, семейный анамнез ПЭ) и высокого рисков (гипертензивные расстройства во время предыдущих беременностей, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия) [25].

Таблица 1 - Факторы риска ПЭ (ACOG и NICE)

Рекомендации ACOG: любой из факторов риска	Рекомендации NICE: один фактор высокого риска или 2 и более факторов умеренного риска
Первая беременность	<i>Факторы умеренного риска:</i>
Возраст ≥ 40 лет	Первая беременность
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	Возраст ≥ 40 лет
Наступление беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий	Интервал между беременностями более 10 лет
ПЭ в предыдущую беременность	Индекс массы тела > 35 кг/м ² при первом посещении
Системная красная волчанка или тромбофилия	Семейный анамнез преэклампсии
Семейный анамнез ПЭ	<i>Факторы высокого риска:</i>
Хроническая гипертензия	Гипертензивные расстройства во время предыдущей беременности
Хронические заболевания почек	Хронические заболевания почек
Сахарный диабет	Аутоиммунные заболевания
	Сахарный диабет
	Хроническая гипертензия

Согласно диагностическим моделям NICE и ACOG для внесения пациентки в группу риска необходимо наличие одного фактора высокого риска или 2 и более факторов умеренного риска соответственно (Таблица 1). При этом по алгоритму NICE прогнозируется менее 40% ПЭ, по ACOG - около 67% [25,26].

Безусловно, клинические факторы риска имеют большое значение в развитии гипертензивных осложнений беременности и ряд преимуществ: использование подобных прогностических алгоритмов не требует финансовых затрат, дополнительного оборудования, легко используется. В последних клинических рекомендациях Министерства здравоохранения «Презеклампися. Эклампися. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.) для прогнозирования ПЭ также используются клинические факторы риска в комплексе с данными доплерометрии маточных артерий, показателей плацентарного фактора роста [15].

Однако, несмотря на ряд преимуществ данных алгоритмов, их использование с целью выделения группы риска по ПЭ не возымело должного эффекта: этот метод имеет либо невысокую чувствительность, либо характеризуется высокими показателями частоты ложноположительных результатов.

Согласно результатам мультицентрового сравнительного анализа, с использованием рекомендаций NICE, основанных на клинических факторах риска, чувствительность в идентификации пациенток с ПЭ до 32 нед составила только 41% (95 % CI, 18–67%), до 37 нед - 39% (95%CI, 27–53%), а для ПЭ $\geq$ 37 нед - 34% (95%CI, 27–41%) при уровне ложноположительных результатов 10,2 % [17,25].

Скрининг ПЭ при использовании критериев ACOG обладал существенно более высокой чувствительностью при ее развитии до 32 нед - 94 % (95% CI, 71-100%), до 37 нед - 90% (95% CI, 79–96%) и для ПЭ $\geq$ 37нед - 89% (95% CI, 84–94%), но при этом частота ложноположительных результатов достигла 64,2% [26]. При использовании рекомендаций ACOG больше половины всех беременных попадали в группу высокого риска по ПЭ.

Для усовершенствования прогнозирования ученые пришли к выводу о необходимости комплексного подхода и использовании дополнительных данных

(гемодинамических, биохимических).

По мере технического прогресса в рутинную акушерско-гинекологическую практику стали внедрять ультразвуковые методы исследования, что открыло новые возможности в изучении развития, прогнозирования и, как следствие, профилактики ПЭ [65,66,67,68,69]. В частности, благодаря ультразвуковой доплерометрии появилась возможность исследования и оценки гемодинамических процессов в системе мать-плацента-плод [70,71,72,73,74,75,76,77,78,79].

В настоящее время для оценки кровотока в маточных артериях используются несколько индексов сосудистого сопротивления: индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ) и систоло-диастолическое отношение (СДО) [65,119,116,121].

В формуле расчета ПИ используется среднее значение скорости кровотока, что позволяет более точно оценить форму кривой кровотока и количественно анализировать его при нулевом диастолическом кровотоке, тогда как систоло-диастолическое отношение (СДО) и индекс резистентности (ИР) теряют математическую значимость. Из этого следует, что наиболее информативным является пульсационный индекс (ПИ) [65,119,116,121].

В 2000 г. в работах Papageorgiou A.T. et al. Еще в 2001 г., Albaiges G et al. было показано, что чувствительность доплерометрии маточных артерий (значение пульсационного индекса > 95 процентиль) для прогнозирования ПЭ снижается, если исследование проводится в I триместре, а не в 22–24 недели. Авторами был сделан вывод, что потенциальное преимущество более раннего исследования - это «профилактическое вмешательство», которое может быть более эффективным для предотвращения развития ПЭ [116].

В 2009 г. L.C. Roop. и соавт. было проведено исследование, по результатам которого был предложен скрининг ПЭ, основанный на оценке гемодинамических показателей в маточных артериях [27]. Согласно результатам показатели ПИ в I триместре в группе пациенток с ранней и поздней формами ПЭ достоверно выше, чем у пациенток с физиологически протекающей беременностью [27].

Согласно результатам Т. Arakaki и соавт. [28], ПИ в МА в 11–13 нед беременности в случаях ранней ПЭ был достоверно выше ($P=0,043$) в сравнении с неосложненным течением беременности (2,35 и 1,79 соответственно), но не было установлено достоверных различий между численными значениями ПИ в МА между поздней ПЭ и неосложненным течением беременности.

Развитие технологий и их использование в исследованиях способствовало более ясному пониманию патогенеза ПЭ.

Еще в конце XX века ученые доказали наличие плацентарных белков, участвовавших в ряде процессов, приводящих к нарушению инвазии цитотрофобласта, формированию плаценты и дальнейшей плацентарной ишемии, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции и гипертонических осложнений беременности [29].

Из всех изученных маркеров наибольшее внимание привлекли ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PLGF).

PAPP-A у беременных вырабатывается синцитиотрофобластом [122,123], у небеременных женщин и мужчин он продуцируется эндотелием и гладкомышечными клетками сердечно-сосудистой системы, фибробластами, остеокластами, в почках, костном мозге, преовуляторном фолликуле [124,125,126]. Поэтому он является неспецифическим белком.

PAPP-A циркулирует в крови беременных в виде гетеротетрамера массой 500кДа в виде ковалентного комплекса с проформой основного протеина эозинофилов (рго-MBP) [124,127,128], который подавляет протеолитическую активность PAPP-A [123]. Свободный PAPP-A является протеазой, расщепляющей протеин-4, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4). В результате PAPP-A действует на комплекс IGF-II - IGFBP-4 [129], что приводит к повышению биодоступности инсулиноподобного фактора роста (IGF-II), который является важным фактором развития плода во время беременности. Свободный IGF-II взаимодействует с рецепторами клеток и посредством пара- и аутокринного механизмов регулирует метаболическую активность трофобласта [126,128,130].

D.A. Kniss et al. [131] сделали вывод, что биологическое действие PAPP-A опосредовано через инсулиноподобный фактор роста. PAPP-A усиливает внедрение клеток цитотрофобласта в спиральные артерии матки, транспорт глюкозы и аминокислот в хорион и рост клеток.

Ранние работы указывали на высокую значимость PAPP-A в прогнозировании ПЭ. Ряд исследователей [18] в своих работах показали сниженный уровень PAPP-A в 11–14 недель у беременных, у которых в III триместре развилась ПЭ различной степени тяжести. Был сделан вывод, что снижение уровня этого протеина на доклинической стадии развития ПЭ можно использовать, как предиктор этого заболевания.

В одном из исследований Spencer K et al. (2005) обнаружили, что при среднем значении $PAPP-A=0,844$ МоМ частота выявления ПЭ составила 14,1% (на основании только PAPP-A), и 54,7% на основании повышенного пульсационного индекса в маточных артериях на сроке 22–24 недели (при 5% ложноположительных результатов) [186].

L.C. Poop и K. Nicolaides (2018 г.) установлено, что в зависимости от используемых тест-систем и оборудования уровни PAPP-A в норме могут варьировать от 0,5 до 2,0 МоМ. Меньшая концентрация PAPP-A в 11–14 недель при нормальном кариотипе у плода может свидетельствовать о возможности последующего развития ПЭ (2018 г.) [93].

В последующем появились более сдержанные выводы о значимости этого белка для прогноза ПЭ: согласно данным K. Nicolaides [31] при использовании скрининга, основанного на данных анамнеза, экстрагенитальной патологии и ПИ в МА, выявляемость заболевания составила 68%, при добавлении в алгоритм PAPP-A показатель не изменился.

Одним из важнейших процессов, способствующих развитию ПЭ, является эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами, выделяемыми плацентой. Исследованию данных факторов посвящено множество работ, из всех изученных биохимических маркеров наиболее ценным оказался плацентарный фактор роста (PLGF).

Преимущества оценки PLGF заключаются в том, что, концентрация этого фактора роста отражает процессы инвазии цитотрофобласта в материнские спиральные артерии, плацентации, ангиогенеза. Важным является то, что его содержание может быть измерено на ранних сроках гестации [32].

Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования с участием 1622 беременных PLGF и другие биохимические маркеры по отдельности не показали своей значимости в отношении предсказания развития ПЭ [33].

В последние годы проведены многочисленные исследования о возможности прогнозирования развития ПЭ, благодаря определению и оценке соотношения плацентарного фактора роста (PLGF) и *fms*-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1).

Ангиогенные факторы способствуют развитию и созреванию сосудов плаценты. Основным из них является PLGF, относящийся к семейству фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и усиливающий его ангиогенную активность. Действие данных протеинов опосредовано через мембранный рецептор sFlt-1 [141].

Современная теория возникновения ПЭ, выдвинутая еще в 1989 г. Maynard, Roberts и другими исследователями, объясняет генерализованную эндотелиальную дисфункцию, а вместе с ней и все клинические симптомы ПЭ [146]. sFlt-1 антиангиогенный белок, который является растворимой свободной формой рецептора Flt-1 (VEGFR-1 – рецептор-1 васкулоэндотелиального фактора роста) и его плацентарному аналогу PLGF (плацентарный фактор роста).

Flt-1 (VEGFR-1) связан с мембраной эндотелиальных клеток сосудов всего организма, в том числе и плаценты. При связывании VEGF (PLGF) с Flt-1 рецептором (VEGFR-1) стимулируются развитие плаценты, пролиферация эндотелиальных клеток, васкулогенез. При нормально протекающей беременности PLGF, контактируя с VEGFR-1 эндотелия сосудов, оказывает ангиопротективное, антикоагулянтное, вазодилатирующее действие [147]. В условиях формирующейся плацентарной дисфункции, связанной с нарушениями процессов ремоделирования спиральных сосудов (I плацентарная стадия преэклампсии), на фоне снижения плацентарной перфузии и сниженного синтеза PLGF, в материнское русло активно начинает поступать несвязанная с PLGF растворимая *fms*-подобная тирозинкиназа

(sFlt-1), которая оказывает прокоагулянтное, вазоконстрикторное действие, повреждает эндотелиоциты, приводя к повышению сосудистой проницаемости. С повышением сывороточной концентрации sFlt-1 связывают переход преэклампсии из I плацентарной стадии во II материнскую стадию, в которой появляются клинические симптомы преэклампсии [148,149].

Доминирующий уровень sFlt-1 над PLGF и, соответственно, высокое соотношение sFlt-1/PlGF в крови беременных пациенток может служить хорошим лабораторным предиктором преэклампсии.

Уменьшение концентрации PLGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов ПЭ и могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности. В связи с этим, обнаружение изменений в соотношении уровня PLGF и sFlt-1 в течение беременности, может сыграть важную дополнительную роль для прогнозирования ПЭ (чувствительность тестов 89%, специфичность 97%).

В рамках исследования PROGNOSIS, в 30 клиниках разных регионов мира, были собраны образцы и клинические данные у 1273 беременных с клиническими подозрениями на преэклампсию. Был установлен единый уровень соотношения sFlt-1 и PLGF равный 38 [181,182].

Исследование, проведенное в Литовском университете г. Каунаса в 2014 году у 206 беременных выявило, что на 22-й неделе беременности лучшим предсказателем преэклампсии являются PLGF, средний ПИ маточных артерий. В то же время в 27 недель беременности лучшим предсказателем было установлено соотношение sFlt/PLGF.

При неблагоприятных условиях чрезмерно увеличивается выработка растворимой формы FMS-подобной тирозинкиназы, которая взаимодействует с циркулирующими в кровотоке ангиогенными факторами. Это приводит к существенному снижению уровней свободного PlGF и препятствует его связыванию с мембранными рецепторами [141,142]. Уменьшение плазменного содержания PlGF и увеличение sFlt-1 характерны для женщин с последующим развитием ПЭ уже с ранних сроков беременности [141,142,143,144,145].

Для автоматизированного выделения групп риска развития ПЭ фонд медицины плода (FMF) под руководством Kypros Nicolaides в 2000 г разработал схему пренатального скрининга – Astraia. Это современная система на основе комплекса клинических данных, а также показателей САД, ПИ в маточных артериях (МА), PAPP-A и PLGF в материнской крови. Данная схема была апробирована на 60000 беременных.

Согласно данным авторов, скрининг при такой комбинации факторов позволял идентифицировать 100% (95% CI, 80–100%) ПЭ с развитием до 34 нед, 75% (95% CI, 62–85%) ПЭ < 37 нед при 10% частоте ложноположительных результатов.

С 2011 г. в России действует система пренатального скрининга: в 11-14 недель гестации наряду с традиционным ультразвуковым исследованием и комбинированным скринингом на хромосомные аномалии у плода, в отделении пренатального скрининга производился расчет риска развития ПЭ до 34 и 37 недель беременности по программе Astraia. Известны немногочисленные работы по результатам проводимого скрининга в России.

В 2018 г были опубликованы результаты анализа обследований 1001 пациентки в 11-14 недель беременности с целью прогнозирования ПЭ, проведенное Медведевым М.В. и соавторами. Приведенные авторами данные свидетельствовали о положительных результатах по прогнозированию и снижению частоты ПЭ и задержки роста плода при внедрении программы Astraia в клиническую практику в Москве [32].

В ходе проведенных исследований 55 (6,6 %) пациенток было отнесено в группу высокого риска, которым был назначен аспирин в дозе 150 мг/сут. В группе низкого риска по ПЭ и ЗРП из 946 пациенток ни в одном наблюдении не было зарегистрировано случаев ПЭ, ЗРП было отмечено только в 3 (0,32%) наблюдениях. В подгруппе высокого риска из 35 пациенток, четко выполнивших прием аспирина, не была зарегистрирована ПЭ. Во второй подгруппе высокого риска из 20 пациенток, не выполнивших прием аспирина в дозе 150 мг/сут, ПЭ было зарегистрировано у 2 (10 %) пациенток. В связи с чем авторами был сделан вывод

об эффективности определения группы высокого риска ПЭ и эффективности аспирина, как метода профилактики.

Несмотря на разнообразие прогностических алгоритмов ПЭ, ни один из них не стал универсальным. Более того, внедрение их в клиническую практику не снизило частоту тяжелых форм ПЭ и ее значимость в структуре материнской смертности, что стимулирует ученых продолжить разработки более эффективных и универсальных скринингов.

1.2 Метаболомный анализ в прогнозировании преэклампсии

В последние годы активно развиваются аналитические платформы, позволяющие единовременно регистрировать в биопробе вещества различной природы, в частности – относительно низкомолекулярных метаболитов (с молекулярной массой менее 3000 Да) посредством масс-спектрометрического анализа (МС), что способствовало тому, что использование метаболомных тестов стало мировым трендом в создании новых диагностических методов.

Метаболиты формируют молекулярный фенотип организма, так как являются субстратами или продуктами биохимических реакций. Поэтому в метаболоме, как в "молекулярном зеркале", отражаются все, в том числе и патологические процессы, проходящие в организме. В случае метаболомного анализа крови это дает исключительные возможности для создания эффективной ранней диагностики многих заболеваний [185].

Как известно живая система состоит из последовательной взаимосвязи омов, отражающих поток информации, заложенной в генах, к молекулярному фенотипу организма – метаболому. В зависимости от выбранного уровня, исследование будет относиться к геномике, транскриптомике, протеомике или метаболомике (Рисунок 1) (Арчаков А.И., 2000; Пирузян, 2004).

Метаболомика является последней из основных "омных" наук и логическим завершением в системном исследовании биологических объектов (Patti et al., 2012) [187]. Слова "метаболом" и "метаболомика" впервые были введены в 1998 г. в книге "Effect of Slow Growth on Metabolism of Escherichia coli, as Revealed by Global

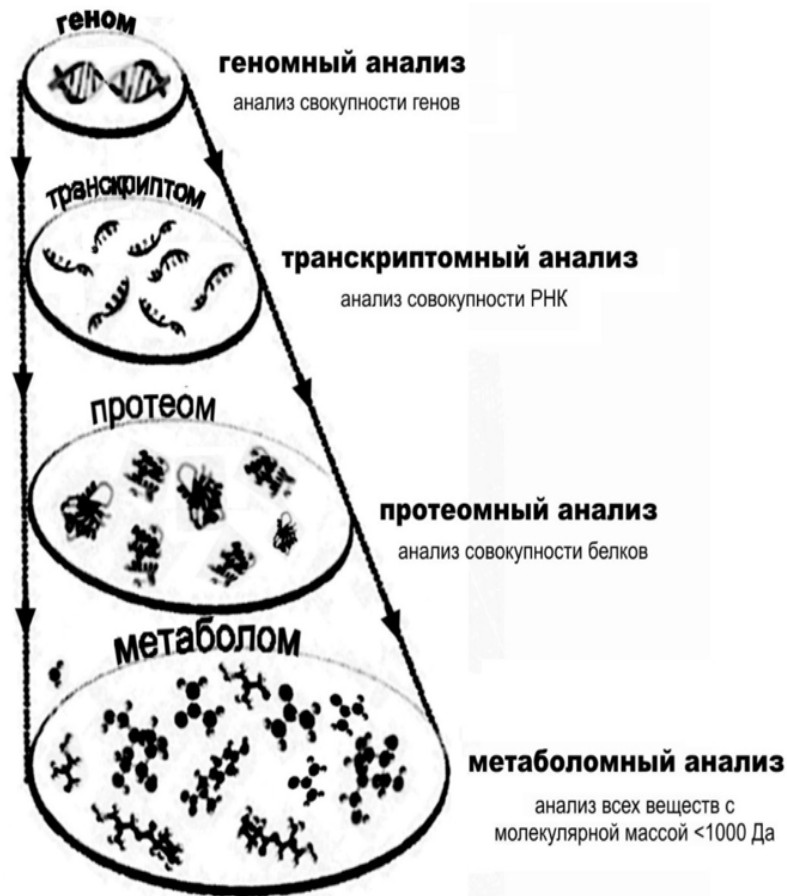


Рисунок 1 – Последовательная взаимосвязь "омов", из которых состоит живая система, отражающая поток информации, заложенной в генах, к молекулярному фенотипу организма – метаболому (Lokhov, P. G., Lisitsa, A. V., Archakov, A. I. (2017)) [168]

Metabolite Pool (metabolom) Analysis".

Указаны варианты анализа для "омов", в том числе метаболомный анализ, при котором происходит единовременный анализ всей совокупности низкомолекулярных веществ в образце биологического объекта.

Одной из биологически значимых групп метаболитов являются липиды различных классов, что инициировало развитие отдельного направления таких метаболомных исследований как липидомика. В последнее десятилетие этот подход был применен для целого ряда заболеваний, имеющих общий патогенез с ПЭ ("клиническая липидомика"), сопряженных так или иначе с липидным обменом [34,35,36]. Недостаточность информации о механизмах, патогенетическом значении и возможной диагностической ценности изменений липидов плазмы при

ПЭ, наряду с развитием современного массспектрометрического (МС) подхода к их анализу [22,43,177,178], обусловили серию липидомных исследований плазмы при ПЭ. В этой связи полагают, что ожидаемая от применения липидомики информация об отдельных молекулярных видах липидов может выявить информативные биомаркеры ПЭ на ранних этапах развития [37,39].

Впервые липидомный анализ был проведен у 199 беременных женщин в 2010 году как часть общего метаболомного исследования, Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) Study, в двух центрах Новой Зеландии [39]. Было обследовано более 1500 женщин в 14–16 недель гестации, из которых у 4,2% впоследствии развилась ПЭ. С помощью масс-спектрометрии (МС) и последующего мультивариантного сравнительного анализа в плазме последних было идентифицировано 14 метаболитов, в том числе 7 липидных, отличающихся по уровню от такового в контрольной группе. В качестве критерия их частоты использовали соотношение частоты случаев в сравниваемых группах (OR, odd ratio). Данные по двум центрам приведены в Таблица 1. Некоторые различия между ними авторы связывают с разным числом обследованных.

Достоверным оказалось повышение при ПЭ уровня трех из приведенных в Таблица 2 липидов - двух видов диглицеридов и сфингозин-1-фосфата. Ввиду высокой биологической активности последнего его повышение при ПЭ может свидетельствовать о вовлечении их в цепь реакций патогенеза [40,39].

Анализировали липидом плазмы крови у 8 беременных с ранней ПЭ в сравнении с 8 из контрольной группы. Традиционный анализ липидных и липопротеиновых показателей плазмы не выявил различий между группами обследованных. МС анализ липидного экстракта (MALDI-MS) показал пики 1290 ионов, идентификацию которых осуществляли, как и в ряде других липидомных исследований [42, 43], по базе данных Lipid Database Search (<http://www.lipidmaps.org>).

Таблица 2 – Молекулярные виды липидов с различной степенью повышения уровня в плазме при ПЭ

Липид*	1-ый центр (Auckland) (n=120)		1-ый центр (Adelaide) (n=79)	
	<i>p</i>	OR**	<i>p</i>	OR*
Деканоил-карнитин (C10:0)	0.007	3.1	0.624	1.6
Олеиновая кислота (C18:1)	0.007	3.1	0.276	2.0
Докозагексагеновая кислота (C22:6)	0.01	5.6	0.204	2.8
Диглицид с C16:1 и C20:4 (пальмитолеиновой и арахидоновой кислотами соответственно)	0.01	3.0	0.035	2.8
Диглицид с двумя остатками линолевой кислоты (C18:2)	0.05	2.2	0.007	5.6
Сфингозин 1-фосфат	0.01	3.3	0.037	4.2
Сфингозин 1-фосфат	0.03	2.6	0.939	1.8

Примечание: * В скобках после названия липида указано количество атомов углерода (C) в цепи и, после двоеточия – число в ней двойных связей.

** OR (отношение шансов) – статистический термин, оценивающий отношение количества случаев изменения к количеству случаев его отсутствия; *p* достоверность различий.

В Таблица 3 приведены 12 определенных De Oliveira L. и соавторами [41] основных видов липидов с более высоким уровнем в плазме при ПЭ по сравнению с контролем.

Таблица 3 – Основные молекулярные виды липидов, повышенные в плазме беременных при ПЭ

m/z**	Формула	Идентифицированный липид	Класс липидов
722.49	C40H71NO8P	Диацилглицерофосфосерин	Фосфатидилсерин
745.53	C40H76O9P	1-алкенил,2-ацил-глицеро-фосфоглицерин	Фосфатидилглицерин
746.50	C43H70O10	Гликозилдиацилглицерин	Гликозилдиглицерид
757.60	C40H71NO8P	1-алкенил,2-ацил-глицеро-фосфохолин	Фосфатидилхолин
770.59	C44H83O8P	Диацилглицерофосфат	Диглицерид фосфат
772.62	C44H85O8P	Диацилглицерофосфат	Диглицерид фосфат
776.62	C43H85O9P	1-алкенил,2-ацил-глицеро-фосфоглицерин	Фосфатидилглицерин
796.61	C47H72O10	Гликозилдиацилглицерин	Гликозилдиглицерид
798.61	C46H87O8P	Диацилглицерофосфат	Диглицерид фосфат
802.60	C45H87O9P	1-алкенил,2-ацил-глицеро-фосфоглицерин	Фосфатидилглицерин
810.59	C45H79O10P	Диацилглицерофосфоглицерин	Фосфатидилглицерин
812.59	C46H85O9P	1-алкенил,2-ацил-глицеро-фосфоглицерин	Фосфатидилглицерин

Примечание: * Анализировали плазму у 8 с ПЭ и 8 с нормально протекающей беременностью.

** Отношение массы молекулы к заряду.

Среди них отмечают 5 молекулярных видов фосфатидилглицеринов. Другими повышенными при ПЭ липидами оказались фосфаты диглицеридов. Авторы отмечали при ПЭ выраженное повышение двух пиков гликозилдиглицеридов (с m/z 746 и 796), а также фосфатидилсерина с m/z 722). Авторы предполагали, что выявленные ими различия обусловлены нарушениями липидного метаболизма, отмечая, однако, что пока трудно утверждать их связь с механизмом развития ПЭ [35].

Например, некоторые из этих липидов могут служить эндогенными лигандами, определяющими клеточные ответы через различные сигнальные пути. На основании полученных данных авторы считали, что липидомный анализ (названный ими, из-за малого количества требуемой крови, “отпечатком пальцев”) может идентифицировать возможные биомаркеры ПЭ. В связи с этим они упоминали ди(гептадеканоил)-эйкозаноил-глицерин, обнаруженный ранее L. Kenny с соавт [39] (хотя и не отмеченный ими) – уровень которого был снижен при ПЭ в одном из центров-участников исследования. В целом, анализируя результаты данного исследования [39], как первого специального липидомного анализа при ПЭ, можно сказать, что его реальная значимость может быть выше, чем это указано авторами.

В последующей работе той же группой авторов [44] было проведено масс-спектрометрическое (МС) исследование липидов плазмы и плаценты у 10 женщин с ПЭ (по сравнению с контрольной группой) (Таблица 4).

Наиболее выраженным при ПЭ оказалось повышение в плазме уровня фосфатидилсерина (по более современной, но еще не вошедшей в практику номенклатуре и терминологии [45], глицерофосфосерина), более чем в 3 раза по сравнению с контролем (52,3% против 15,5%). Увеличение данного метаболита имеет значение при апоптозе, гиперкоагуляции, окислительном стрессе [176]. Показано также увеличение глицерофосфохолина (фосфатидилхолина) от 0,41 до 9,47%. В тоже время данные по соотношению уровней этих фосфолипидов (даже в контроле) вызывают сомнения – из-за резкого несоответствия с данными обширной литературы по составу фосфолипидов плазмы крови, где, как известно,

преобладающим (> 70%) является фосфатидилхолин. Фосфатидилсерин же относится к минорным компонентам и его уровень более чем в 20 раз ниже (около 1%) [46,47].

Таблица 4 – Основные классы липидов плазмы, различающиеся, согласно работе Howard B.V., Ruotolo G. (2003), по уровню в плазме крови пациенток с ПЭ и при физиологической беременности

Класс липидов	Процентное содержание (%)		<i>p</i>
	Контроль (n=10)	Преэклампсия (n=10)	
Фосфатидилхолин	0.41	9.47	<0.0001
Фосфатидилэтаноламин	77.38	24.03	<0.0001
Фосфатидилсерин	15.53	52.30	<0.0001
Фосфатидилглицерин	3.14	0.90	<0.003
Фосфатидилинозит	0.62	0.13	Не достоверно
Триглицериды	0.22	0.16	Не достоверно
Сфингомиелин	0.00	0.37	<0.0001
Нейтральные гликосфинголипиды	0.00	1.72	<0.0001
Стерины	0.31	0.03	<0.0001
Конъюгаты стеринов	0.00	0.65	<0.0002
Эфиры жирных кислот	0.55	0.24	Не достоверно

Можно предположить, что это различие в работе [176] обусловлено выбранной авторами точкой отсчета – результаты даны в процентах, но не указано, от чего. По всей вероятности, за 100% были приняты только анализируемые и идентифицируемые авторами компоненты, а остальные – основные содержащиеся в плазме, преобладающие холинсодержащие фосфолипиды (фосфатидилхолин и сфингомиелин) остались “за кадром”. Тем не менее, показанное авторами 3х-кратное повышение в плазме уровня фосфатидилсерина при ПЭ [176] (Таблица 4)

является достоверным, указывая на возможное участие этого фосфолипида в свойственных ПЭ нарушениях, что делает его потенциальным биомаркером ПЭ [176].

В последующей работе по липидному исследованию плазмы при ПЭ [38] о фосфатидилсерине не упоминается – что может быть связано с другими условиями МС анализа. В качестве внутренних стандартов в работе использовали ЖК, холестерин и его эфиры, фосфатидилхолин и триглицерид. Авторы проводили два последовательных исследования в общей сложности у 136 беременных на 12–14 неделях беременности, из которых почти у половины впоследствии развилась ПЭ. Были выбраны 23 молекулярных вида липидов с разной степенью достоверности различий (при $0,1 > P > 0,001$) по уровню в двух группах.

Из всех приведенных авторами были отобраны и представлены в Таблица 5 те виды липидов, для которых критерий достоверности (P) был менее или равен 0,05.

Таблица 5 – Индивидуальные виды липидов плазмы крови при ПЭ, статистически достоверно отличающиеся по уровню от таковых в контроле

Класс липидов	P
Повышение при ПЭ:	
Окисленный холестерин	0,05
Глифирофосфохолин	0,05
Окисленный глицерофосфохолин	0,03
Снижение при ПЭ:	
Производное холестерина	0,05
Эфир холестерина	0,009
Окисленные триглицериды	0,01

Как видно из представленных в Таблица 5, при ПЭ все три вида липидов, включая окисленные производные глицерофосфохолина (фосфатидилхолина) и холестерина, повысились в плазме, а семь, в основном некоторые виды триглицеридов – снижались [38].

Авторы предполагали, что повышение уровня фосфатидилхолинов в плазме при ПЭ может служить указанием на начало лизиса и разрушения клеток плаценты, с высвобождением этих фосфолипидов как основных мембранных компонентов. Более высокий уровень окисленных фосфатидилхолина и холестерина авторы связывали с ишемией сосудов плаценты, усиливающейся из-за активации свободно-радикальных окислительных процессов [48]. Несколько видов липидов присутствовали в плазме при ПЭ в меньших количествах, чем в контроле (Таблица 5), что может быть сопряжено с большей активностью ряда липолитических ферментов [49].

De Oliveira L. и соавтор [41], подводя итог рассмотрению относительно небольшого числа работ, меньшего, чем для ряда других заболеваний по липидному анализу плазмы при ПЭ, отмечали, что на настоящий момент еще не выработано четких информативных липидных маркеров этого состояния, так как данные различных работ отличаются друг от друга.

Помимо методических различий в разных лабораториях – условий масс-спектрометрии, разных режимов ионизации и детектирования образующихся ионов, использования внутренних стандартов – результаты, согласно данным Dobierzewska A. И соавт [52], могут зависеть и от срока гестации. Тем не менее, выявляемая большинством авторов высокая достоверность различий липидома при ПЭ по сравнению с плазмой при нормальной беременности, на довольно большом числе наблюдений (например, более чем у 60 пациенток с ПЭ в работе [21], или у 120 в [22]) не позволяет сомневаться в существовании его специфических особенностей, однако обнаруживаемые при этом различающиеся показатели рассматривают пока только как “кандидаты в биомаркеры”.

Возможно, что детекция некоторых из них, обнаруженных L. Kenny с соавторами [39] - сфингозин-фосфата и двух видов диглицеридов - входит, в

комбинации с другими метаболомными показателями, в разработанный на основании работ этой лаборатории диагностический набор PrePsia™ V1.0 [53], об использовании которого и определяемых при этом показателях пока еще не сообщается. Интересным, на наш взгляд, представляется выявление в плазме при ПЭ дефицита сфингомиелина, особенно с пальмитиновой кислотой, в первом триместре беременности с последующим его повышением [52].

Перспективность использования липидома плазмы как части метаболомных исследований с целью обнаружения биомаркеров ПЭ отмечается многими исследователями [41,38,179,47,180]. В то же время для реализации возможности использования такого чувствительного и информативного метода как липидомный анализ необходимым условием считается – как и для других липидомных исследований – его строгую стандартизацию с последующим проведением исследований на большем количестве пациентов.

1.3 Профилактика преэклампсии и ее эффективность

Для значимого снижения заболеваемости ПЭ недостаточно только создания эффективных алгоритмов прогнозирования развития патологии и выделения группы риска, необходима также разработка и повсеместное использование действенных превентивных методов.

До недавнего времени все известные методы были направлены на устранение уже имеющихся нарушений, связанных в основном с поражением эндотелия и микроциркуляции.

В 2006 году было проведено рандомизированное исследование, в котором с целью профилактики развития ПЭ использовались такие препараты, как антиоксидантные витамины [105]. Беременным назначали ежедневно 1000 мг витамина С и 400 МЕ витамина Е или плацебо (микrokристаллическая целлюлоза), а также препараты магния и цинка до родов. Однако, результаты не оправдали ожидания ученых и значимого снижения заболеваемости отмечено не было [105,107,108].

В Кокрейновском регистре рандомизированных исследований опубликованы

исследования влияния биодобавок кальция во время беременности на вероятность развития гипертензивных расстройств и связанных с ними осложнений для матери и ребенка [106]. Была показана целесообразность использования препаратов кальция с целью профилактики развития ПЭ в группе пациенток с недостаточным потреблением данного микроэлемента [106,110].

Основываясь на данных об изменении кровотока в маточных артериях, некоторыми исследователями были предприняты попытки проведения профилактических мероприятий с помощью назначения аспирина для предупреждения ПЭ при повышении численных значений ПИ в МА в ранние сроки беременности, но они не увенчались успехом. Так, E. Scazzocchio и соавт. [30] в ходе плацебо-контролируемого исследования было обнаружено отсутствие достоверных различий при назначении аспирина в дозе 150 мг/сут пациенткам с повышенными численными значениями ПИ в МА в 11–14 нед беременности в частоте регистрации нормальных значений ПИ в МА в 28 нед (78% и 73%), частоте ПЭ (5% и 4%) и частоте тяжелой формы ПЭ (1,3% в обеих группах) в сравнении с группой пациенток, принимавших плацебо.

В 2002 г. M. Vainio et al. [109] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности низких доз ацетилсалициловой кислоты в профилактике артериальной гипертензии беременных в группе высокого риска по данным доплерометрии маточных артерий на 12-14 неделе беременности. В исследовании участвовало 90 пациенток, 45 принимали 500 мкг/сут ацетилсалициловой кислоты, 45 – плацебо [109].

Использование ацетилсалициловой кислоты было связано со статистически значимым снижением частоты гипертензии, вызванной беременностью (11,6% против 37,2%, RR = 0,31, 95 % CI 0,13–0,78) и преэклампсии (4,7% против 23,3%, RR = 0,2, 95% CI 0,05–0,86). Частота ПЭ до 37 недель беременности также была значительно снижена (2,3% против 20,9%, OR = 0,22, 95% ДИ 0,05–0,97). Снижение частоты задержки внутриутробного развития плода (2,3% против 7%) не было статистически значимым. Также не было отмечено связи между приемом ацетилсалициловой кислоты с повышенным риском кровотечения у матери или

плода [109].

Были выдвинуты мнения о том, что экономически оправданным методом профилактики ПЭ является прием низких дозировок препарата кальция и ацетилсалициловой кислоты и соблюдение режиме bed-rest [110].

Также были предприняты попытки использования препаратов ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактических мер развития ПЭ в группе риска, сформированной по результатам доплерометрии во II триместре [112,113,114]. После анализа рандомизированных исследований учеными был сделан вывод, что проведение превентивных мероприятий после формирования плаценты несущественно снижало частоту развития ПЭ. Было выдвинуто предположение, что назначение препаратов аспирина в период инвазии цитотрофобласта могло бы быть более действенным [114,115,116,117].

Самым большим проспективным, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием в истории среди исследований по изучению профилактического применения аспирина у женщин с повышенным риском преэклампсии является исследование ASPRE - Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial (Rolnik DL, 2017) [17].

Оно включало более 30 000 беременностей в Великобритании, Бельгии, Италии, Испании, Греции и Израиле.

Согласно результатам исследования прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут вечером (перед сном), начатый впервые с 12 по 16 неделю и продолженного до 36 недель беременности является наиболее эффективным и снижает частоту ранней преэклампсии на 82%. Снижение риска поздней преэклампсии составило 62% (Rolnik DL, 2017) [17].

Исследование ASPRE было призвано установить важность раннего скрининга для лечения преэклампсии и эффективность аспирина для профилактики этого серьезного гипертензивного нарушения при беременности.

Аспирин относится к нестероидным противовоспалительным препаратам и оказывает дезагрегантное действие. Его механизм действия связан с угнетением синтеза простагландинов через необратимое и неселективное ингибирование

ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназы, что обеспечивает подавление синтеза простагландинов (G2, H2, E2, I2) в разных клетках организма, включая синтез тромбосана A2 в тромбоцитах [132].

Тромбосан A2 усиливает активизирующие сигналы от АДФ, норадреналина, тромбина, приводя к лавинообразной агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции в течение 7–10 дней при 20-минутном периоде полужизни аспирина. Необходимость более частого приема препарата обусловлена ежедневным обновлением плазменного пула тромбоцитов приблизительно на 10% [133,134].

Согласно данным литературы низкие дозы аспирина могут приводить к улучшению инвазии трофобласта в спиральные артерии матки. Инвазия цитотрофобласта и ремоделирование маточных спиральных артерий начинается приблизительно с 8 недель и заканчивается, как правило, к 16–20-й неделе беременности. Физиологический процесс плацентации нарушается при ПЭ, особенно при ранней ПЭ, ЗРП. Согласно результатам гистологического исследования плацентарного ложа было выявлено, что у женщин с ПЭ полной трансформации подвергается лишь 0–40% маточных спиральных артерий, в то время как при неосложненных беременностях данный показатель достигает 80–100% [135,136,137]. Результаты рандомизированного крупного обсервационного исследований показали, что профилактическое использование низких доз аспирина с первого триместра беременности, ассоциировалось с улучшением пульсационного индекса маточных артерий в 20–22 недели беременности [138,140]. Однако, в то же время по результатам некоторых исследований назначение низких доз аспирина с первого триместра беременности не оказывало существенного влияния на резистентность в маточных артериях при доплерографическом исследовании у женщин с патологической инвазией трофобласта. При этом авторы воздерживаются от окончательных выводов об отсутствии влияния аспирина на инвазию трофобласта [139].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что несмотря на многочисленные исследования как за рубежом, так и в нашей стране, проблема

прогнозирования и профилактики ПЭ окончательно не решена, о чем свидетельствуют частота развития заболевания и ее осложнений.

ГЛАВА 2.

ДИЗАЙН И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и объем исследования

Исследование проводилось в 2017-2020 гг. на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор М.А. Курцер). Клинические наблюдения и исследования проводились на базе ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (главный врач - к.м.н. О.А. Латышкевич), лаборатории на базе ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (консультант – д.м.н., профессор Маркин С.С.).

Исследование проводилось в два этапа.

На **первом этапе** пациентки были определены в группы высокого и низкого риска в отношении ПЭ с учетом рассчитанной программой Astraia вероятности развития данного осложнения.

На **втором этапе** (проспективное исследование) оценена значимость метаболомного анализа в патогенезе и прогнозировании ПЭ.

Дизайн исследования **первого этапа** (ретроспективное исследование) представлен на Рисунок 2.

На **первом этапе** всего было проанализировано 2374 истории беременности и родов пациенток, прошедших первый пренатальный скрининг в программе Astraia. В группу высокого риска были определены 209 (8,8%) человек, из которых у 175 (83,7%) проводились профилактические мероприятия. Пороговым значением для включения в группу высокого риска по ПЭ считали вероятность 1:100 и более.

В комплекс профилактических мероприятий включены контроль за массой тела, уровнем АД, диету с ограничением потребления соли, прием препаратов ацетилсалициловой кислоты, дипиридамола, эноксапарина натрия.



Рисунок 2 – Дизайн исследования. Первый этап. Прогнозирование ПЭ с использованием программы Astraia

В зависимости от выбранных превентивных мер у пациентов группы риска ПЭ выделено четыре группы:

- I группа - 92 пациентки (52,6%) - профилактический комплекс включал ацетилсалициловую кислоту¹ в дозе 150 мг/сут, согласно приказу №572н МЗ РФ и клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.);
- II группа - 55 (31,4%) беременных получали дипиридамола² (75 мг);
- III группа - 28 (16%) пациенток с учетом наследственной тромбофилии и явлений гиперкоагуляции дополнительно назначался эноксапарин натрия (0,4 мг/сут) одновременно с ацетилсалициловой кислотой в дозах 150 мг/сут (16) или

¹ Все пациентки, принимавшие ацетилсалициловую кислоту, подписали информированное согласие на ее прием в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю согласно приказу №572н МЗ РФ.

² Дипиридамола рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для профилактики ПЭ (Профилактика и лечение преэклампсии и эклампсии - 2014 год).

дипиридамолом в дозе 75 мг/сут (12);

- IV группа - 34 (16,3%), пациентки, которые отказались от приема лекарственных препаратов.

2165 беременных, составивших группу с низким риском (более 1:100) развития ПЭ, у 18 пациенток в дальнейшем была отмечена тяжелая поздняя ПЭ.

Для сравнительной оценки значимости факторов риска были прослежены течения беременности и обследованы 102 пациентки с низким риском ПЭ, у которых беременность развивалась без осложнений.

Пациентки обследовались в женской консультации согласно приказу №572н.

Критериями включения пациенток в исследование на **первом этапе** работы явились беременные: с высоким риском развития ПЭ (1:100 и более) как до 34, так и до 37 недель гестации согласно результатам первого пренатального скрининга, проведенного в программе Astraia; низкий риск развития ранней и поздней форм заболевания с последующим развитием тяжелой ПЭ. К **критериям исключения** относились: генетические заболевания, врожденные пороки развития плода, многоплодная беременность, прерывание беременности.

На **втором этапе** работы для определения значимости метаболитов в патогенезе ПЭ обследованы 51 пациентка в III триместре. Контрольную группу составили 20 пациенток, у которых беременность протекала без осложнений. У 31 беременной в III триместре развилась ПЭ.

С помощью метаболомного профиля обследовано 53 пациенток в I триместре, из которых у 6 в III триместре развилась умеренная ПЭ.

Определены химические соединения наиболее часто встречающиеся у 6 пациенток в I триместре, у которых в последующем развилась ПЭ. Сопоставлены частота встречаемости метаболитов в I триместре при развитии ПЭ и в III и без нее. Проведена оценка химических веществ, используя которые возможно прогнозирование осложнения беременности.

Дизайн второго этапа представлен на Рисунок 3.

На втором этапе в зависимости от срока гестации и исхода беременности были выделены две группы:

1. I группа - 51 пациентка обследованная в III триместре:

- Ia - 20 пациенток без ПЭ в III триместре;
- Ib - 31 пациентка с ПЭ III триместре.

2. II группа – 53 пациенток обследованных в I триместре:

- IIa - 47 пациенток без ПЭ в III триместре;
- IIb - 6 пациентки с ПЭ в III триместре.



Рисунок 3 – Дизайн исследования. Второй этап. Метаболомный анализ

Критериями включения на втором этапе были: пациентки в первом триместре; пациентки в третьем триместре с ПЭ и без нее. Критерии исключения включали генетические заболевания и врожденные пороки развития плода, многоплодная беременность, прерывание беременности.

Клинические характеристика и обследование беременных представлены в главе 3.

2.2 Методология и методы исследования

Для определения риска развития ПЭ пациентам в 11–14 недель беременности проводился пренатальный скрининг со сбором данных анамнеза, измерением артериального давления обеих рук (АД), с определением биохимических маркеров, доплерография маточных артерий, комплексное клинико-лабораторное обследование, расчет рисков развития ранней и поздней ПЭ в программе Astraia

(Таблица 6).

Таблица 6 – Методы исследования на первом и втором этапе

Виды исследований (приказ №572н МЗ РФ)	Количество
Общие клинические анализы (ОАК, ОАМ)	463
Биохимические анализы крови с определением биохимических маркеров крови, РАРР-А, PLGF св.бета-ХГЧ	288
Коагулограмма	463
Динамическая оценка АД, ЧСС, рСО ₂ , диуреза	418
УЗИ (фетометрия, доплерометрия кровотока в маточных артериях)	397
Масс-спектрометрический анализ	107
Детекция химических соединений	1234
Идентификация химических соединений	1234

Посредством масс-спектрометрии было зарегистрировано 14087 соединений, среди которых задетектировано и идентифицировано 1234 химических вещества. Были выделены 9 метаболитов наиболее часто встречаемых у пациенток с ПЭ (Таблица 6).

Данное исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне сплошного двухэтапного (ретроспективный и проспективный) исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

2.2.1 Лабораторные исследования

На первом этапе исследования все пациентки обследовались в женской консультации согласно приказу №572н. В рамках первого пренатального

скрининга пациенткам проводилось полное клинико-лабораторное обследование: общие клинические анализы, биохимический анализ крови с определением биохимических маркеров крови (PAPPA-A, PLGF, св. β -ХГЧ), коагулограмма, динамическая оценка АД, ЧСС, рСО₂, диуреза. Биохимические показатели (PAPPA-A, PLGF) определялись на экспресс-анализаторе DELFIA Xpress компании Perkin Elmer. Подробный анализ полученных результатов представлен в главе 3.

2.2.2 Пробоподготовка образцов

Для определения метаболома пациенток на втором этапе исследования для анализа низкомолекулярной фракции полученных образцов капиллярной крови проводили экстракцию метаболома крови с адсорбирующего материала носителя с одновременным предварительным осаждением белков с помощью 80% раствора метанола (“Fluka”, Германия). Для этого вырезали ½ очерченного заполненного высохшей венозной кровью круга карточки Whatman™ 903 Protein Saver Snap Apart Cart, помещали в чистые пластиковые пробирки (Eppendorf™), добавляли 40 мкл воды (“LiChrosolv”, “Merck”, США) и 160 мкл метанола (“Fluka”, Германия) и инкубировали 20 мин при комнатной температуре, периодически помешивая на вортексе. Центрифугированием при 13000 об/мин (Centrifuge 5408R, “Eppendorf”, Германия) при комнатной температуре в течение 15 мин осаждали белок, и супернатант переносили в чистые пластиковые пробирки (Eppendorf™).

Для более полного удаления остатков адсорбирующего материала носителя полученный супернатант центрифугировали повторно при 13000 об/мин (Centrifuge 5408R, “Eppendorf”, Германия) при комнатной температуре в течение 15 мин. Для масс-спектрометрического анализа полученный супернатант смешивали с раствором 100% метанола с добавлением 0,1% муравьиной кислоты в соотношении 1:50. В качестве внутреннего стандарта в анализируемый раствор добавляли лозартан (C₂₂H₂₃ClN₆O, m/z 423.1695) до конечной концентрации 10 нг/мл.

2.2.3 Масс-спектрометрический анализ

Масс-спектрометрический анализ образцов выполняли на гибридном квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре с электроспрейным источником ионизации maXisImpact (Bruker Daltonik GmbH, Germany) методом прямой инъекции. Для этого использовали стеклянный шприц (“Hamilton Bonaduz”, Швейцария), установленный в шприцевой инжекторный насос (“KD Scientific”, США). Поток пробы, подаваемой в электроспрейный источник ионизации, составлял 180 мкл/час. Настройки прибора были подобраны так, чтобы преимущественно детектировать положительно заряженные ионы в диапазоне m/z от 80 до 1000 Да. Время снятия одного спектра составляло от 30 секунд до 1 минуты. Перед получением спектров была проведена внешняя калибровка масс-спектрометра с использованием специальной смеси калибрантов ES Tune Mix (Agilent).

Обработку масс-спектров проводили в программе DataAnalysis 4.1 (Bruker Daltonik GmbH, Germany) путем суммирования зарегистрированных сигналов. Дополнительную внутреннюю калибровку спектров проводили по характерным высокоинтенсивным пикам по всему диапазону регистрируемых m/z . Детекцию пиков в спектрах осуществляли по следующим параметрам:

- количество точек на пик - 2;
- отношение сигнал к шуму - 1;
- отсечение по относительной и абсолютной интенсивности - 0,01% и 100, соответственно. Интенсивность масс-спектрометрических пиков нормировали.

Протокол обработки измерений метаболома включал в себя два этапа:

А) Подготовку сырых данных для обработки. Для подготовки сырых данных к идентификации метаболитов проводили:

- конвертацию сырых данных спектров в стандартный формат mzML с использованием пакета MSConvert (<http://proteowizard.sourceforge.net/tools.shtml>);

- извлечение из полученных данных с помощью пакета R/BioconductorTool/mzR(<https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/mzR.html>) перечней, идентифицированных в каждом образце m/z и их интенсивностей;
- фильтрацию полученных данных по уровню отношения сигнала к шуму.

Далее производили оценку общего числа ионов низкомолекулярных веществ в спектрах, соответствующих каждому образцу. Количество ионов, регистрируемых в каждом образце, позволяет косвенно выявить нарушения, возникающие на этапе сбора и хранения образца, предварительной подготовки и\или корректности настроек прибора, выбранных для измерения образца. Суммарно количество зарегистрированных масс составило 14087. Из них 30% встречались во всех образцах. Таким образом, для каждого образца был получен перечень массово-зарядных характеристик ионов и их интенсивностей в двух технических повторениях.

Для каждого иона проводили оценку воспроизводимости его интенсивности в технических повторах. Ион считали детектированным, если его m/z был зарегистрирован в обоих технических повторах.

Обработку перечня масс и идентификацию химических соединений проводили с использованием ресурса <http://www.mycompoundid.org>. Для этого перечень детектированных m/z загружали в окно поиска и устанавливали точность измерения 2 ppm. После этого в автоматическом режиме загружали перечень идентифицированных метаболитов.

2.2.4 Инструментальные исследования

Ультразвуковые исследования проводились трансабдоминально и трансвагинально с определением пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях (МА) на ультразвуковых аппаратах Voluson E8 (GE) по правилам Фонда медицины плода (FMF).

2.3 Степень достоверности результатов исследования

Статистическая обработка материалов выполнена с использованием пакетов прикладных программ «SPSS Statistics 25», «Excel».

Различия между группами анализировались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, который использовался для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного бинарного признака.

Критерий Фишера применялся для анализа четырехпольных таблиц в случае значений ожидаемого явления менее 5, что является ограничением для применения критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались данные при $p < 0,05$.

Для сравнения непараметрических признаков применялся U-тест Манна-Уитни.

Для описания количественных данных использовались показатели медианы с указанием квартилей в формате (Me; [Q1;Q3]). Риск развития ПЭ, вычисленный программой Astraia, указан в формате 1:n, означающий, что ПЭ может развиться у 1 пациентки из n человек.

В расчетах применялся ROC-анализ, площадь под ROC-кривой обозначена как AUC.

Анализ однородности групп сравнения по частоте встречаемости отобранных метаболитов (независимо друг от друга) проводили с использованием критерия хи-квадрат. Перед применением критерия данные для технических повторений усреднялись.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции

В отделении пренатальной диагностики изучены данные первого пренатального скрининга, течение и осложнения беременности 2374 пациенток. Из 2374 человек в группу высокого риска (ВР) в отношении ПЭ вошли 209 (8,8%) беременных, вероятность развития которой составила 1:100 и более. Истории данных пациенток были обработаны.

Из 209 человек у 21 (10,0%) беременность осложнилась ПЭ различной степени тяжести: до 34 недель у 2 (9,5%) развилась умеренная ПЭ, тяжелой ПЭ отмечено не было; после 34 недель у 15 (71,4%) развилась умеренная ПЭ, у 4 (19,0%) тяжелая.

175 пациенток (83,7%) группы риска получали профилактическую терапию (ПТ). В связи с этим отдельно проведен анализ частоты развития ПЭ и изменения исследуемых параметров в зависимости от вида терапии.

В рамках профилактических мероприятий пациентки получали (Рисунок 4):

1. Ацетилсалициловую кислоту (АСК)³ 150 мкг/сут (n=92 – 52,6%), среди которых ПЭ развилась у 12 (13,0%): умеренная – 8 (66,7%), тяжелая форма – 4 (33,3%).
2. Дипиридамол⁴ 75 мг (n=55 – 31,4%); умеренная и поздняя ПЭ отмечена у 1 (1,8%) пациентки.
3. Комплексную терапию (n=28 – 16,0%). С учетом наследственной тромбофилии и явлений гиперкоагуляции назначался эноксапарин натрия (0,4 мг/сут) одновременно с ацетилсалициловой кислотой в дозах 150 мг/сут

³ Все пациентки, принимавшие ацетилсалициловую кислоту, подписали информированное согласие на ее прием в дозе 50-150 мг с 12 по 36 неделю согласно приказу №572н МЗ РФ.

⁴ Дипиридамол рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для профилактики ПЭ (Профилактика и лечение преэклампсии и эклампсии - 2014 год).

(n=16) или дипиридамолом в дозе 75 мг/сут (n=12). В данной подгруппе у 4 (14,3%) развилась умеренная ПЭ.

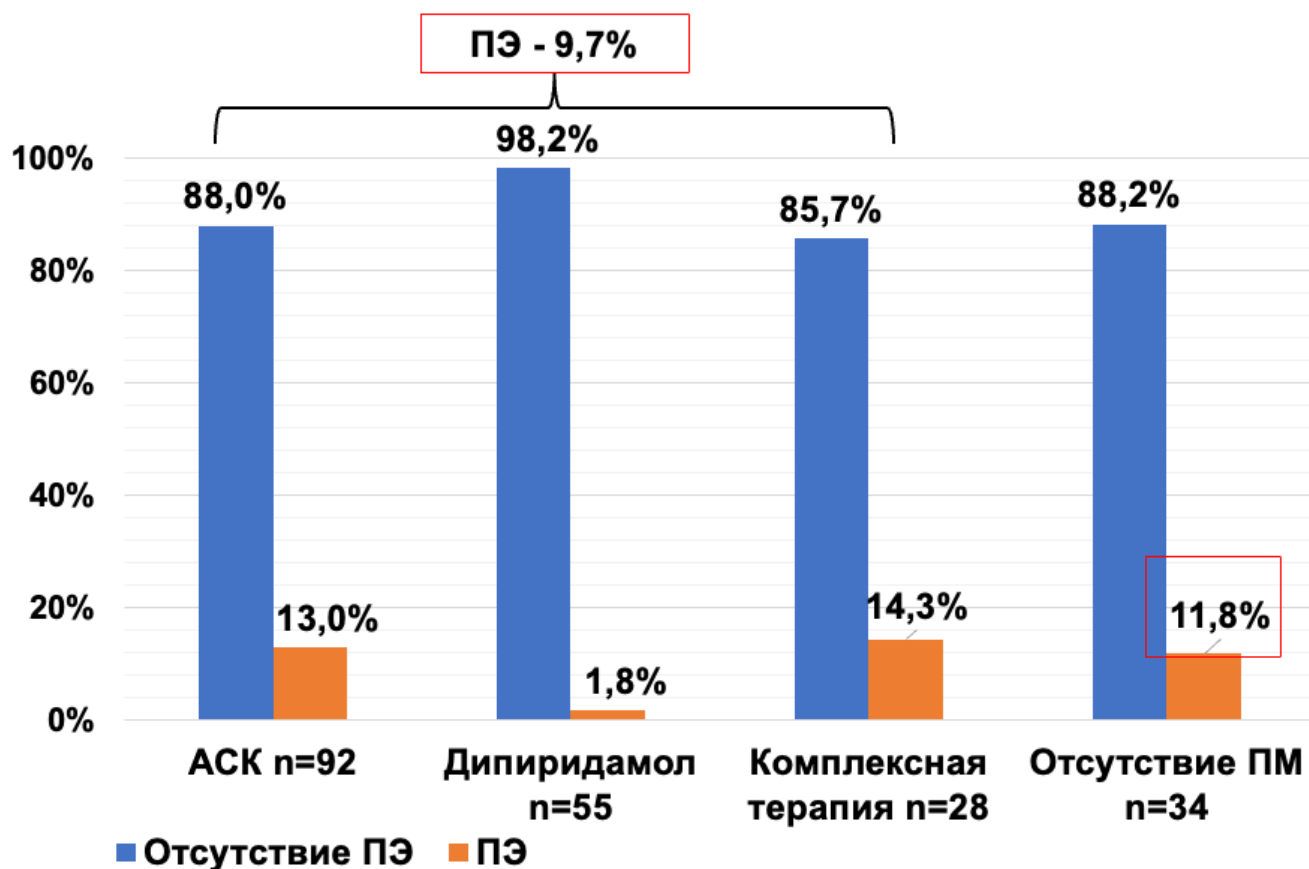


Рисунок 4 – Частота развития ПЭ в группах высокого и низкого рисков в зависимости от проведенных профилактической терапии (ПМ)

От приема лекарственных препаратов отказались 34 (16,3%), среди которых симптомы заболевания наблюдались у 4 (11,8%) - у всех была умеренная форма ПЭ.

Одновременно проанализировано 18 (17,6%) пациенток с тяжелой и поздней ПЭ, которые по результатам первого пренатального скрининга не вошли в группу высокого риска в отношении развития ПЭ. Вероятность развития ПЭ у них составила менее 1:101. Данным пациенткам не были проведены рутинные превентивные меры по развитию ПЭ.

Для оценки полученных результатов с целью выявления причин недооценки состояния проанализированы данные 84 пациенток с низким риском, у которых ПЭ

не развивалась.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что частота ПЭ в общей группе риска составила в целом 10,0% (n=21). При отсутствии профилактических мероприятий умеренная ПЭ отмечалась у 4 - 11,8%; при их наличии развитие заболевания развивалось у 17 - 9,7% (у 13 умеренная, у 4 тяжелая степень) (p=0,72). Частота ПЭ в общей популяции достигает 5-12% [15].

Полученные данные, представленные в Таблица 7 свидетельствуют о том, что только у 2 (0,96%) пациенток имелся риск ранней ПЭ. Риск поздней формы был у 128 (61,2%). Пациенток с риском, как раннего начала заболевания, так и позднего было 79 (37,8%).

Риск ранней формы заболевания с вероятностью 1:100 - 1:51 отмечался у 2 (2,0%), однако, ПЭ ни у кого не развивалась, несмотря на отсутствие профилактической терапии (ПТ).

Риск поздней формы заболевания с вероятностью 1:100 - 1:51 был определен у 95 (45,5%). ПЭ отмечалась у 8 (8,4%), из которых половина получала ПТ (n=4). У 1 развилась ранняя ПЭ тяжелой степени, при этом данная пациентка от проведения превентивных мер отказалась. В данной категории ПЭ развивалась при наличии вероятности 1:87 - 1:54. Большая вероятность прогнозирования (1:50 - 1:4) поздней ПЭ отмечалась у 33 (15,8%). Из них поздняя форма заболевания развивалась у 2 (6,1%) беременных, прошедших ПТ. При этом вероятность ПЭ в I триместре составила 1:17.

У пациенток с комбинированным риском ранней и поздней ПЭ вероятность ее развития при обследовании в I триместре у 43 (20,6%) составила 1:100-1:51. Поздняя ПЭ развивалась у 3 пациенток, прошедших ПТ. У данной когорты ПЭ развивалась при наличии с вероятности в I триместре 1:47 - 1:42.

Риски развития более 1:50 отмечались у 36 пациенток (17,2%). В дальнейшем у 8 пациенток, принимавших превентивную терапию развивалась ПЭ: у 2 ранняя, у 6 поздняя. Вероятность развития заболевания в I триместре составила у них 1:39 - 1:4.

Таблица 7 - Высокий риск ПЭ в 11-14 недель и частота развития ранней и поздней ПЭ

Группы исследуемых Вероятность развития ПЭ по срокам гестации	Значения вероятности развития ПЭ согласно программе Astraia	Высокий риск n=209	Наличие ПЭ n=21		Вероят- ность заболева- ния при развитии ПЭ
			ПТ «-» n=4	ПТ «+» n=17	
Риск ранней ПЭ n=2	1:100-1:51	2 (0,96%)	-	-	-
	1:50-1:4	-	-	-	-
Риск поздней ПЭ n=128	1:100-1:51	95 (45,5%)	4 (4,2%)	4 (4,2%)	1:87 - 1:54
	1:50-1:4	33 (15,8%)	-	2 (6,1%)	1:47 - 1:42
Риск комбинированный ранней и поздней ПЭ n=79	1:100-1:51	43 (20,6%)	-	3 (7,0%)	1:81 – 1:76
	1:50-1:4	36 (17,2%)	-	8 (22,2%)	1:39 - 1:4

Следовательно, проведенный анализ показал, что преэклампсия различной степени отмечается при значениях вероятности ее развития 1:87-1:4 по результатам первого пренатального скрининга в 11-14 недель гестации.

У 18 пациенток с тяжелой ПЭ и низким риском развития заболевания вероятность развития ее в I триместре составила 1:20000 - 1:101. Риск ранней ПЭ у 6 был – 1:20000-1:1130, у 5 – 1:973-1:501, у 7 – 1:466-1:101. Риск поздней ПЭ варьировал у 2 от 1:20000 до 1:1113, у 2 – 1:768-1:543, у 14 – 1:267-1:111.

Представляет особый интерес характеристика клинических показателей,

определяющих наличие или отсутствие риска ПЭ в 11-14 недель гестации и частота ее развития в последующем при проведении и отсутствии превентивных мероприятий (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинические факторы риска при низком и высоком риске ПЭ в 11-14 нед. беременности по данным программы Astraia при наличии и отсутствии профилактических мероприятий (ПМ)

Группы Исследуе- мых Факторы риска ПЭ		Высокий риск n=209					Низкий риск n=102		
		Всего n=209 1	Отсутствие ПЭ n=188		Наличие ПЭ n=21		Всего n=102 6	Отсутст- вие ПЭ n=84 7	Нали- чие ПЭ n=18 8
			«-» ПМ n= 30 2	«+» ПМ n= 158 3	«-» ПМ n= 4 4	«+» ПМ n= 17 5			
Курение		5 (2,4%)	-	-	1 (25%)	4 (23,5%)	4 (3,9%)	-	4 (22,2%)
Воз- раст	19-35 лет	169 (80,9%)	26 (86,7%)	130 (82,3%)	2 (50,0%)	11 (64,7%)	83 (81,4%)	71 (84,5%)	12 (66,7%)
	36-46 лет	40 (19,1 %)	4 (13,3%)	28 (17,7%)	2 (50,0%)	6 (35,3%)	19 (18,6%)	13 (15,5%)	6 (33,3%)
ЭГП 5	ИМТ 6 ≥25	110 (52,6%)*	20 (66,7%)	80 (50,6%)	4 (100,0%) #	6 (35,3%) #	21 (20,6%) *	14 (16,7%)* ^	9 (50,0%) ^
	ХАГ	33 (15,8%)	8 (26,7%)	21 (13,3%)	-	4 (23,5%)	9 (8,8%)	8 (9,5%)	1 (5,6%)
	НТ	64 (30,6%)* *	11 (10,7%)	52 (32,9%)	-	1 (5,9%)&	11 (10,8%)	5 (5,9%)**	6 (33,3%) &
ВРТ		19 (9,1%)	6 (20,0%)	11 (7,0%)	-	2 (11,8%)	4 (3,9%)	1 (1,2%)\$	3 (16,7%) \$

Примечание: * p < 0,05 – 1 группа по отношению к 6, 7; ^ p < 0,05 – 8 группа по отношению к 7; # p < 0,05 – 4 группа по отношению к 5; ** p < 0,05 – 1 группа по отношению к 7; & p < 0,05 – 8 группа по отношению к 5; \$ p < 0,05 – 8 группа по отношению к 7

⁵ Экстрагенитальная патология

⁶ Индекс массы тела

Все обследованные пациентки относились к европеоидной расе. Ни у одной не было выявлено сахарного диабета I и II типов, преждевременных родов ≥ 24 недель и ПЭ у ближайших родственников в анамнезе.

Среди пациенток группы высокого риска 5 (2,4%) курили табачные изделия, при этом у всех развилась ПЭ. Среди пациенток с ПЭ при низком риске ее развития курила каждая 4 пациентка.

Согласно литературным данным, как у нас в стране [15], так и за рубежом (ACOG, 2019), возраст 36-40 лет и старше является одним из факторов риска ПЭ. По данным U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF, 2013), при возрасте ≥ 35 лет и наличии хотя бы одного дополнительного клинического фактора риска, рекомендовано отнести пациенток в группу высокого риска в отношении данного заболевания [26].

При анализе данных пациенток (в группах высокого и низкого риска заболевания, с наличием и отсутствием ПЭ), выявлено, что возраст 36-46 лет, как в общей группе риска, так и при отсутствии его, наблюдался у 19,1% и 18,6%, соответственно ($p > 0,05$). В то же время пациентки с ПЭ в 33% были старше 36 лет, независимо от наличия или отсутствия риска заболевания в 11-14 недель. Статистически значимых отличий возраста пациенток, согласившихся на профилактическую терапию (ПТ), и отказавшихся не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 8).

С целью определения диагностической значимости возраста нами был проведен ROC-анализ (Рисунок 5). Площадь под кривой составила 0,551 при чувствительности 7,62% и специфичности 77,4%, что указывает на неудовлетворительную прогностическую значимость данного фактора.

Как свидетельствуют представленные в Таблица 8 данные, из многочисленного вида экстрагенитальной патологии, как для внесения в группу высокого риска заболевания, так и при наличии ПЭ, нарушение жирового обмена (индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$) имело важное значение. Вне зависимости от наличия или отсутствия ПЭ, в группе высокого риска доля пациенток с индексом массы тела ≥ 25 в 2 раза больше, чем при низком риске ($p < 0,001$). У беременных с

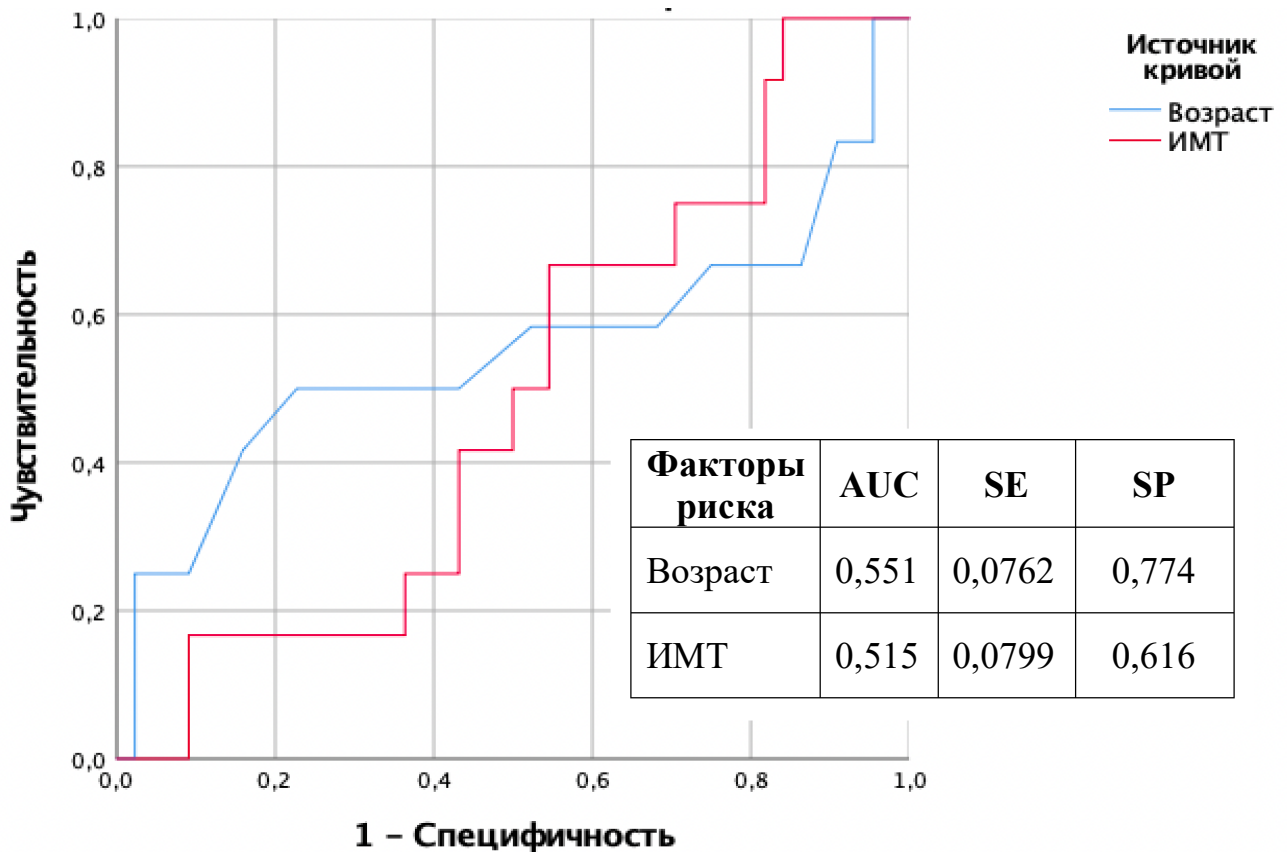


Рисунок 5 – ROC-анализ зависимости возраста и ИМТ и развития ПЭ

ПЭ и низким риском ее развития нарушение жирового обмена отмечалось у половины обследованных; в то время как при низком риске и отсутствии ПЭ - всего у 16,7% ($p=0,003$) (Таблица 8). Обращает на себя внимание, что нарушение жирового обмена у пациенток с ПЭ, отказавшихся от превентивных мер ($n=4$ - 100%), встречалось чаще, чем у согласившихся ($n=17$ - 35,3%) ($p=0,02$).

Согласно результатам ROC-анализа (Рисунок 5) зависимости ИМТ и развития ПЭ площадь под кривой составила 0,515, что указывает на неудовлетворительную прогностическую значимость: чувствительность 7,99%, специфичность 61,6%.

Важным заболеванием, наличие которого позволяет включить пациентку в группу высокого риска в отношении ПЭ является хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) [32].

Заболеваемость ХАГ в группе высокого риска (15,8%) была в 3-4 раза выше, чем в популяции среди беременных (4-5%).

У пациенток с высоким риском не отмечено существенной разницы частоты ХАГ по сравнению с пациентками при развившейся в последующем ПЭ (19,0%) и при отсутствии заболевания (15,4%) ($p=0,67$). Относительная низкая частота ХАГ отмечена у пациенток с низким риском заболевания, как с ПЭ (5,6%), так и без (9,5%) в последующем.

Частота ХАГ в 12-13 недель не отличалась у пациенток, согласившихся и отказавшихся от профилактических мероприятий.

В группе высокого риска в общей сложности наследственная тромбофилия (НТ) была в 5 раз выше (30,6%), чем в группе с низким риском и отсутствием ПЭ (5,9%) ($p < 0,001$). В группе высокого риска наследственная тромбофилия была обусловлена полиморфизмами MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы) (22 – 34,4%), PAI-I (18 – 28,1%), фактора V (Лейденовская мутация) (24 – 34,5%). При этом в группе низкого риска Лейденовская мутация была у 5 – 45,5%, а полиморфизм ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) у 6 – 55,5%. По данным С.Е. Kleinrouweler, М.М. Wiegerinck (2012), L.C. Poon, К.Н. Nicolaides (2014) нарушения гемостаза часто являются благоприятным фоном для развития ПЭ [92,93]. Обращает на себя внимание, что как среди пациенток с ПЭ при высоком, так и низком риске развития осложнения, у всех отмечался полиморфизм ингибитора активатора плазминогена.

У пациенток группы высокого риска, согласившихся на превентивные мероприятия, частота наследственной тромбофилии была относительно высокой – 32,9%. Несмотря на это, ПЭ развивалась лишь у 1 (5,9%) пациентки. Более вероятно, что это было связано с тем, что пациентки с наследственной тромбофилией использовали в качестве профилактики низкомолекулярный гепарин одновременно с ацетилсалициловой кислотой.

У пациенток, вошедших в группу низкого риска, у которых развивалась поздняя ПЭ, наследственная тромбофилия отмечена у 33,3%, то есть в 7 раз чаще, чем в группе с высоким риском ($p=0,021$). По всей видимости, отсутствие профилактических мероприятий в данной ситуации способствовало прогрессированию гемодинамических нарушений и развитию ПЭ (Рисунок 6).

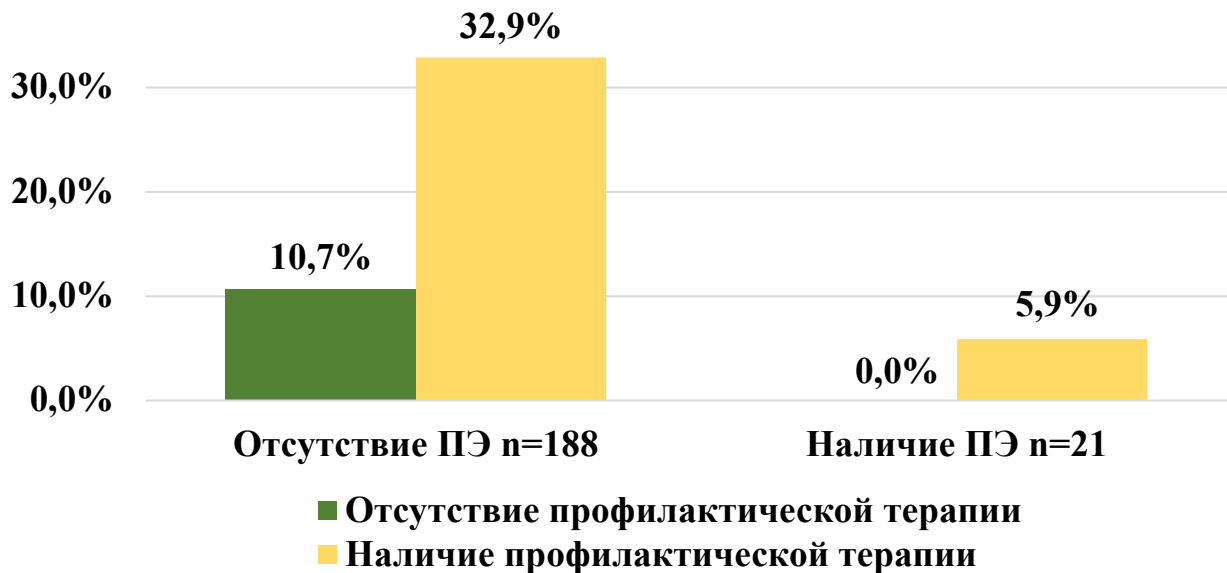


Рисунок 6 – Частота наследственной тромбофилии у пациенток с высоким риском ПЭ в зависимости от исхода и отсутствия или наличия профилактической терапии

Беременность пациенток групп высокого риска, достигнутая путем применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), встречалась почти в 2 раза чаще, чем при низком риске заболевания (Рисунок 7) (Таблица 8).

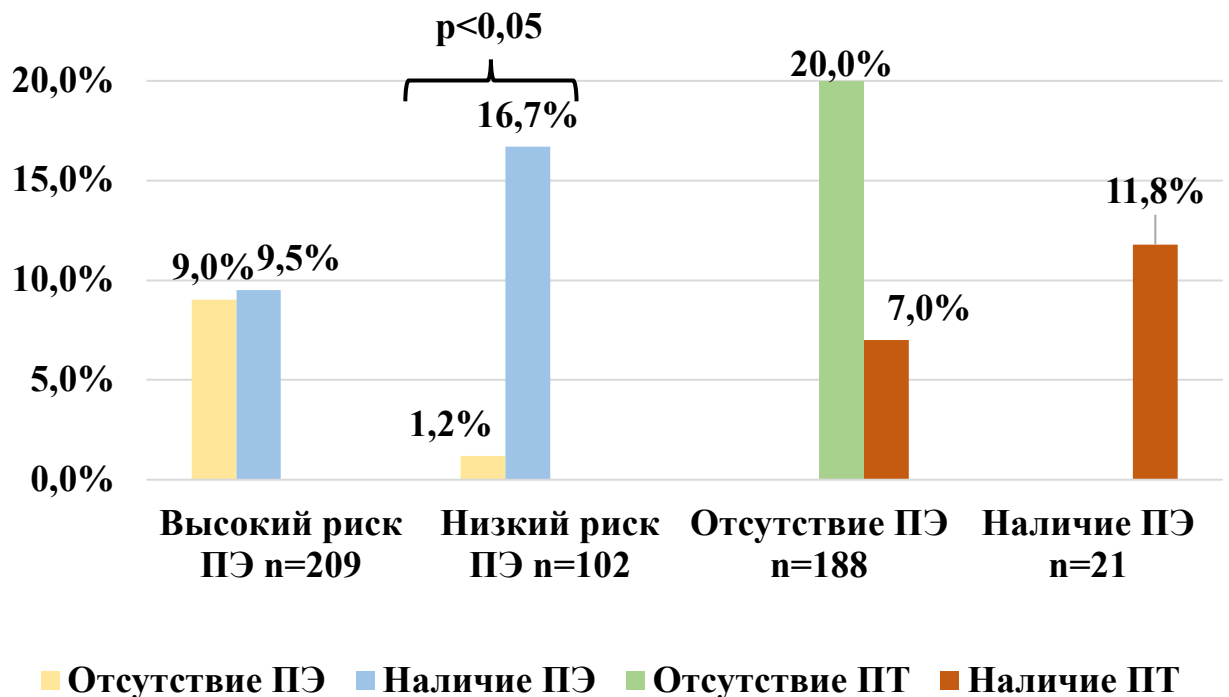


Рисунок 7 – Частота беременностей, наступивших с помощью ВРТ, в группах высокого и низкого риска ПЭ

В группе высокого риска не выявлено достоверной связи между использованием ВРТ и развитием ПЭ, однако, среди пациенток низкого риска заболевание осложняло беременности, наступившие с помощью ВРТ, значительно чаще ($p < 0,05$).

Нами была проведена оценка чувствительности и специфичности клинических факторов высокого и низкого риска развития ПЭ (Таблица 9). Как видно из представленных данных в Таблица 9, менее 24% пациенток могли бы быть истинно определены в группу риска развития ПЭ, при этом специфичность составила более 75,9%, что указывает на то, что при отсутствии фактора риска 3 из 4 беременных будут верно определены в группу НР.

Таблица 9 - Чувствительность и специфичность факторов риска ПЭ

Факторы риска	Чувствительность, %	Специфичность, %
Курение	23,8	97,6
Хроническая артериальная гипертензия	12,8	86,4
Наследственная тромбофилия	17,9	75,9
ВРТ	12,8	93,3

Полученные нами результаты подтверждают литературные данные [17,25,26], что определение групп риска развития преэклампсии с помощью лишь анамнестических данных пациенток не объективно.

В большей мере возможно предвидеть развитие ПЭ в комплексе с инструментальными и лабораторными методами исследования.

По данным O’Gorman et al. [17] алгоритм Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation - FMF) прогнозирование ПЭ, включающий дополнительное исследование белков плазмы крови и данные доплерометрии МА в 1-ом

триместре выявляет > 90% ранней ПЭ и 75% ПЭ до 37 недели при ~10% доле положительных результатов.

Особую значимость приобретает исследование белков плазмы (протеома), имеющего значение в патогенезе ПЭ: PAPP-A, PLGF.

Следует отметить, что более ранние работы указывали на высокую значимость PAPP-A в прогнозировании ПЭ. Ряд исследователей [18] в своих работах показали сниженный уровень PAPP-A в 11-14 недель у беременных, у которых в III триместре развилась ПЭ различной степени тяжести. Был сделан вывод, что снижение уровня этого протеина на доклинической стадии развития ПЭ можно использовать, как ее предиктор.

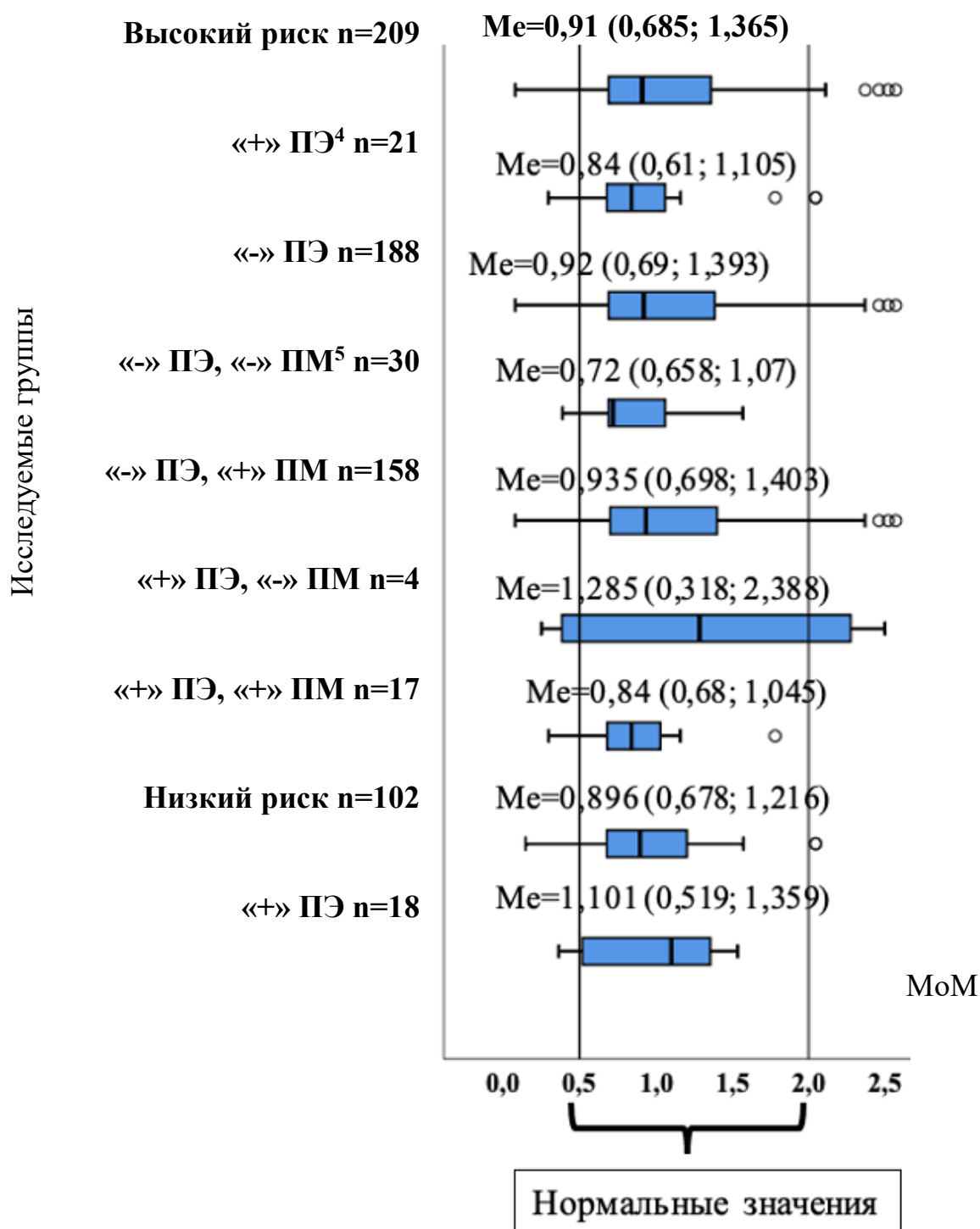
В последующем появились более сдержанные выводы о значимости этого белка для прогноза ПЭ: согласно данным К. Nicolaides [31] при использовании скрининга, основанного на данных анамнеза, экстрагенитальной патологии и ПИ в МА, выявляемость заболевания составила 68%, при добавлении в алгоритм PAPP-A показатель не изменился.

В нашем исследовании у пациенток, вошедших в группу высокого риска ПЭ (Рисунок 8), значения PAPP-A ($Me=0,910 [0,69;1,37]$) не отличались от таковых при низком риске ($Me=0,896 [0,678;1,216]$) ($p=0,76$).

При индивидуальном анализе (Рисунок 8) было определено, что в группе высокого риска низкие значения PAPP-A ($<0,5 MoM$) были лишь у 29 беременных (14,4%), в группе низкого риска у 2 (11,8%), достоверно не отличаясь.

Обращает на себя внимание, что при анализе частоты пациенток с уровнем PAPP-A ниже 0,5 MoM групп высокого и низкого риска вне зависимости от наличия и отсутствия профилактических мероприятий (Рисунок 10) не выявлено достоверной связи между проведенной терапией и исходом

С целью определения диагностической значимости PAPP-A был проведен ROC-анализ (Рисунок 9). Площадь под кривой составила 0,430, что свидетельствовало о низкой прогностической значимости показателя: чувствительность 67%, специфичность 65%, что не отличалось от клинических данных.



Примечания:

- центральная линия - медиана,
- ящик представляет межквартильный диапазон,
- «усы» показывают наблюдаемый минимум и максимум в пределах 5 и 95 перцентилей,
- точки – выбросы.

Рисунок 8 – Значение PAPP-A в 11-14 нед. в группах высокого и низкого риска, при наличии и отсутствии профилактических мероприятий и ПЭ

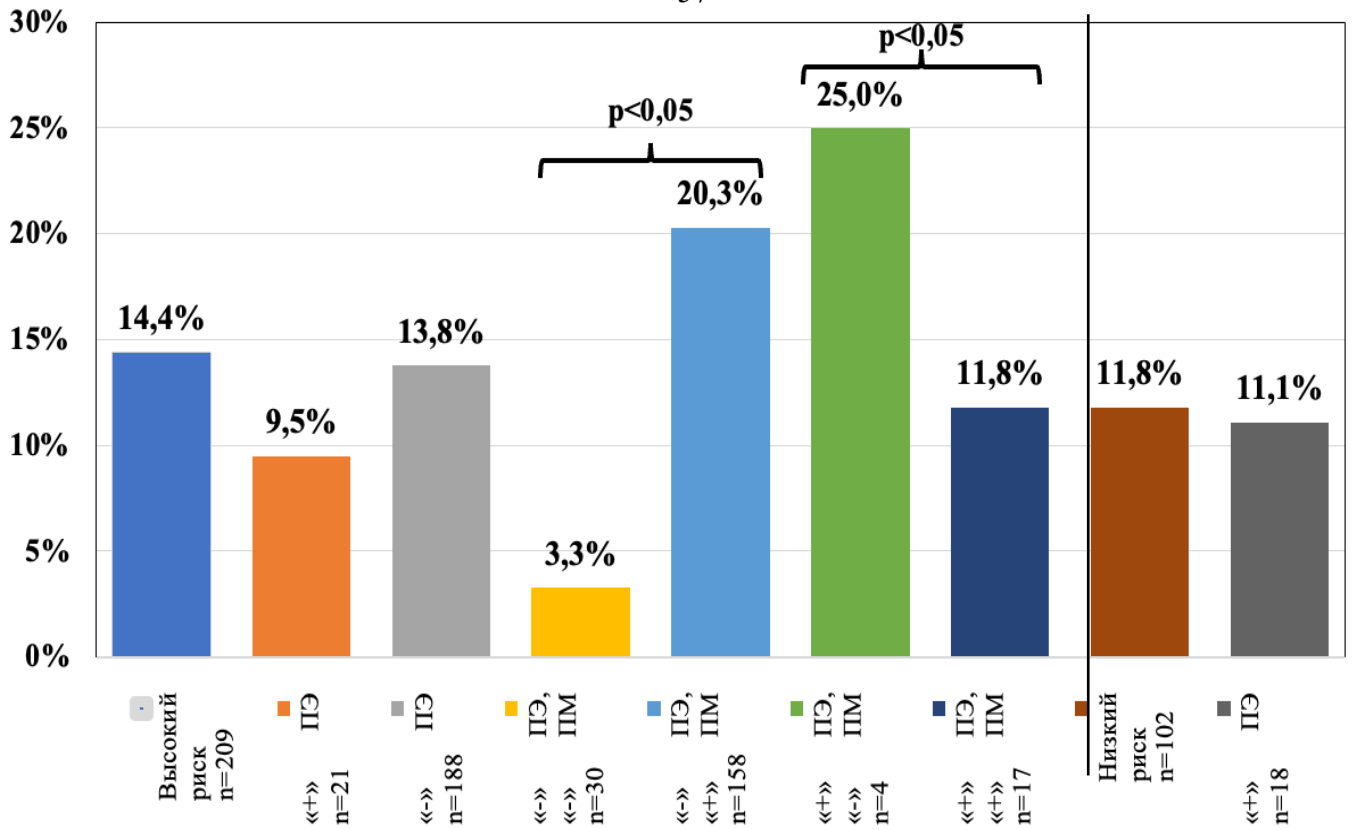


Рисунок 10 – Частота пациенток с уровнем RAPP-A < 0,5 МоМ в зависимости от риска ПЭ, наличия или отсутствия профилактической терапии

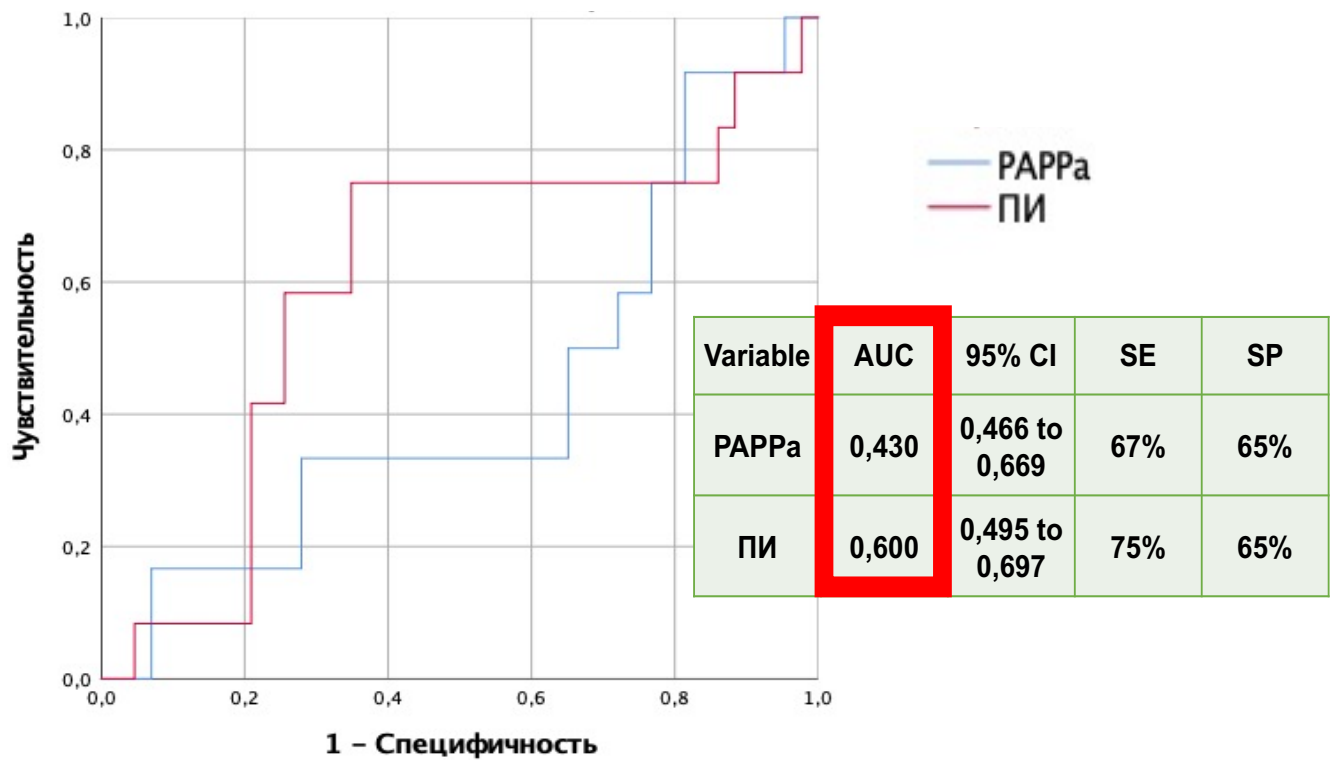
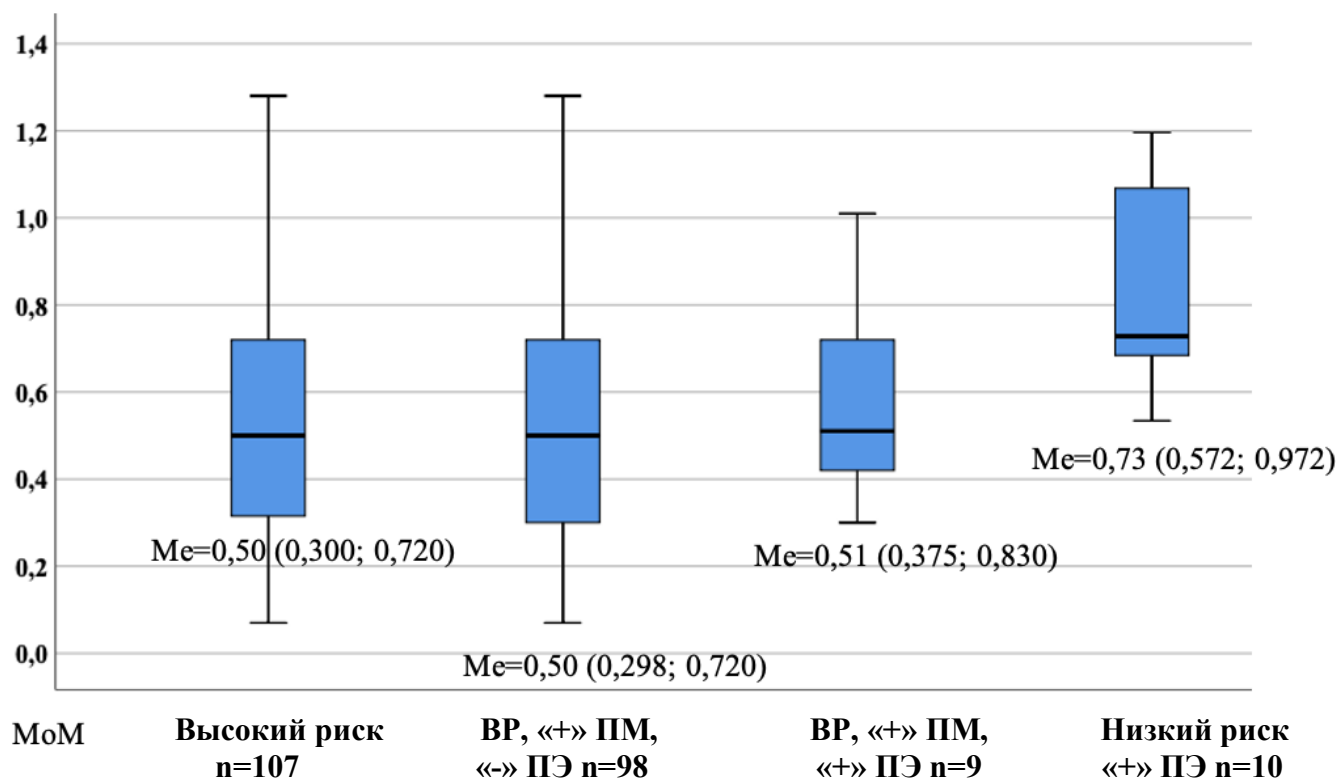


Рисунок 9 – ROC-анализ зависимости развития ПЭ от значений RAPP-A и ПИ в МА

Согласно результатам исследования М.В. Медведева и соавторов [32], низкие показатели PLGF способствовали внесению пациенток в группу высокого риска по развитию ПЭ. Полученные нами результаты показали, что уровень PLGF у пациенток с высоким риском развития ПЭ ($Me=0,50$ [0,3;0,72]) ниже в 1,5 раза, по сравнению с таковыми при низком риске ($Me=0,73$ [0,572;0,972]) ($p=0,81$).

Однако, в общей сложности при анализе наших данных (Рисунок 11), было отмечено, что исходные показатели PLGF в 11-14 недель у пациенток группы высокого риска с ПЭ ($Me=0,51$ [0,375;0,830]) и без ($Me=0,50$ [0,298;0,720]) статистически значимо не отличался ($p=0,67$) вне зависимости от проведенных превентивных мероприятий.



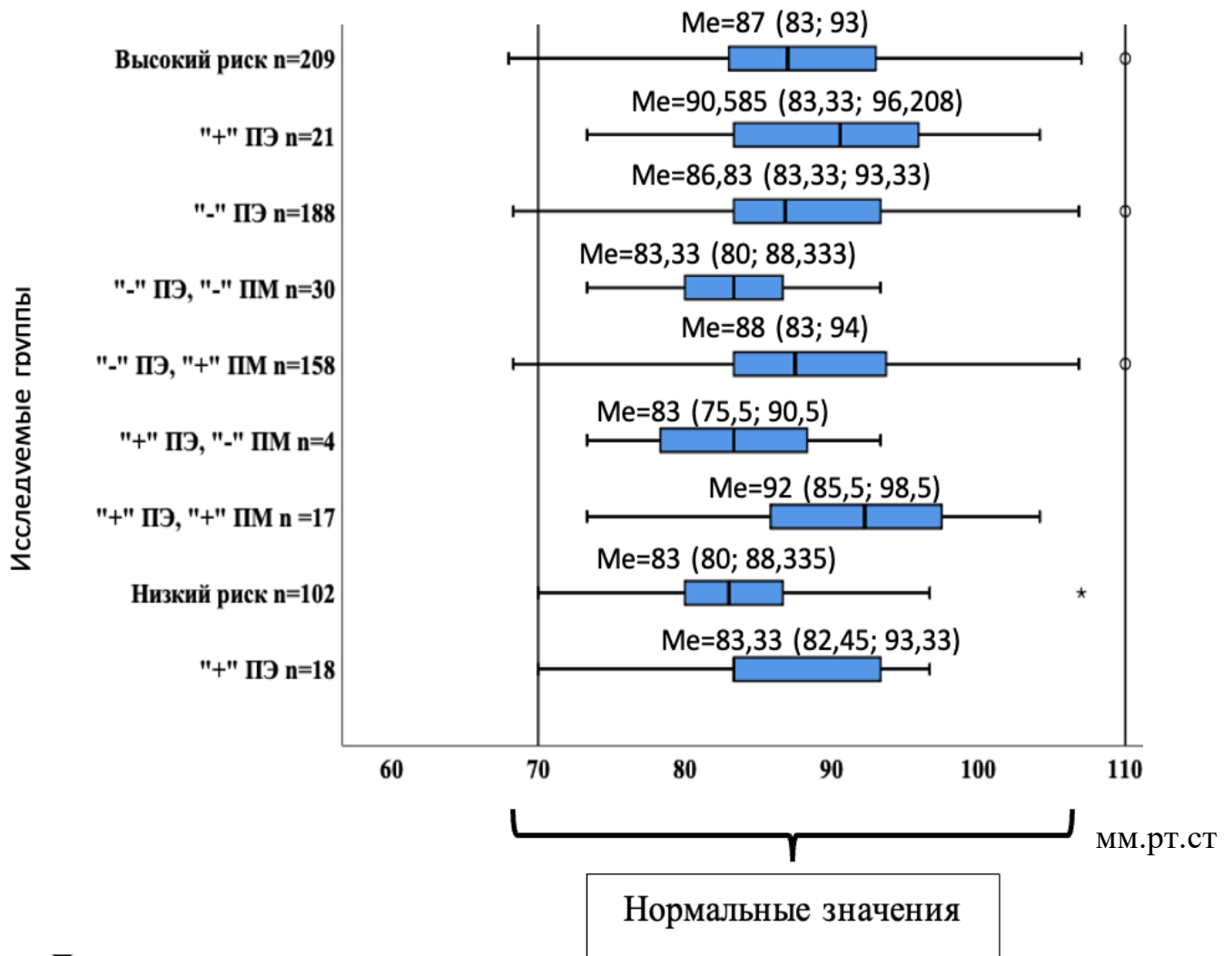
Примечания:

- центральная линия - медиана,
- ящик представляет межквартильный диапазон,
- «усы» показывают наблюдаемый минимум и максимум в пределах 5 и 95 перцентилей,,
- точки - выбросы.

Рисунок 11 – Значения PLGF в 11-14 нед. в группах высокого и низкого риска, при наличии и отсутствии ПЭ и профилактических мероприятий

По всей видимости относительно высокие значения PLGF являлись фактором внесения данных пациенток в группу низкого риска.

Значения средней артериального давления (САД) пациенток, вошедших в группу высокого риска (Me=87 [83;93]), не отличались от значений таковых при низком риске (Me=83 [80;88]), вне зависимости от исхода, наличия или отсутствия проведенных профилактических мер ($p=0,91$) (Рисунок 12).



Примечания:

- центральная линия - медиана,
- ящик представляет межквартильный диапазон,
- «усы» показывают наблюдаемый минимум и максимум в пределах 5 и 95 перцентилей,,
- точки - выбросы.

Рисунок 12 – Исходные показатели САД в 11-14 нед. при различных профилактических мероприятиях, наличии или отсутствии эффекта

При индивидуальном анализе отмечено, что высокие значения САД (> 110 мм.рт.ст.) были только у 9 пациенток (4,3%); у 1 (11,1%) из них развилась умеренная ПЭ. Чувствительность и специфичность данного показателя для прогнозирования ПЭ составили 55,0% и 60,4%, соответственно. Можно предположить, что полученные результаты значения САД связаны с тем, что все пациентки ($n=42$) с артериальной гипертензией получали антигипертензивную терапию, на фоне которой цифры АД имели нормальные значения.

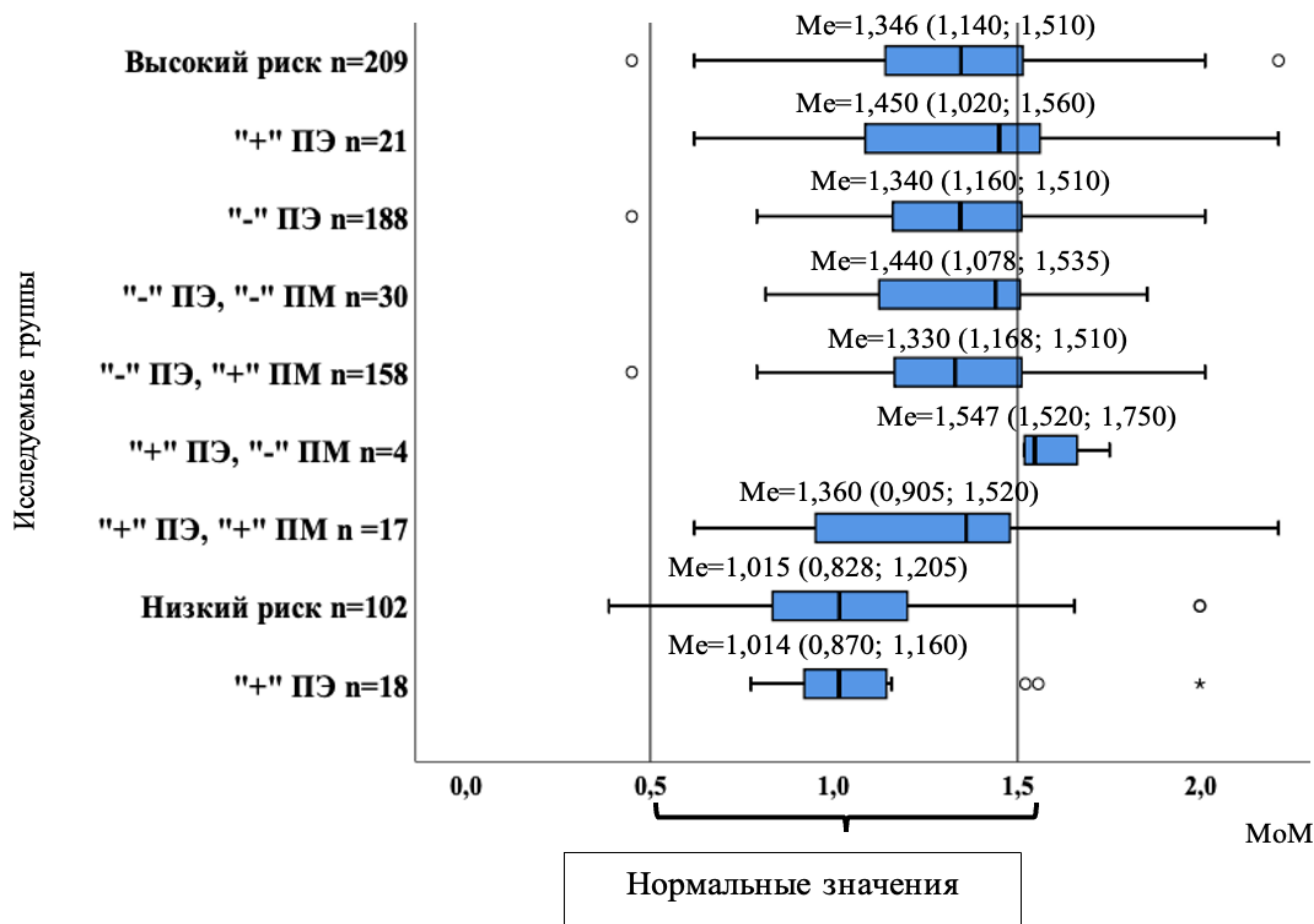
Более значимым в прогнозировании развития ПЭ является результаты доплерометрии маточных артерий. В настоящее время для оценки кровотока в маточных артериях используются несколько индексов сосудистого сопротивления: индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ) и систоло-диастолическое отношение (СДО) [65,119,116,121].

В формуле расчета ПИ используется среднее значение скорости кровотока, что позволяет более точно оценить форму кривой кровотока и количественно анализировать его при нулевом диастолическом кровотоке, тогда как систоло-диастолическое отношение (СДО) и индекс резистентности (ИР) теряют математическую значимость. Из чего исходит, что наиболее информативным является пульсационный индекс (ПИ) [65,119,116,121].

По данным L. Roon, R. Napolitano et al. [188], численные значения ПИ в МА в I триместре гестации в группе пациенток с ранней и поздней ПЭ выше, чем у пациенток с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,0001$). Комбинированный скрининг ПЭ, включающий факторы риска со стороны матери и показатели доплерометрии в МА, имели более высокую чувствительность (80%) для ранней ПЭ, чем для поздней (45%), при частоте ложноположительного результата 10% [188].

Полученные нами данные свидетельствовали о том, что у пациенток с высоким риском ПЭ значения ПИ ($Me=1,346$ [1,140;1,510]) были в 1,3 раза выше, чем при низком риске ($Me=1,015$ [0,828;1,205]) ($p=0,68$), что может свидетельствовать об исходных нарушениях кровотока в МА, на фоне которых возможно развитие ПЭ (Рисунок 13).

При этом у пациенток группы высокого риска с развившейся ПЭ показатели ПИ ($Me=1,450 [1,020; 1,560]$) статистически значимо не отличались от таковых при отсутствии заболевания ($Me=1,344 [1,160; 1,510]$) (Рисунок 13).



Примечания:

- центральная линия - медиана,
- ящик представляет межквартильный диапазон,
- «усы» показывают наблюдаемый минимум и максимум в пределах 5 и 95 перцентилей,,
- точки – выбросы.

Рисунок 13 – Значения ПИ в МА в 11-14 недель в группах высокого и низкого риска, при наличии и отсутствии ПЭ и профилактических мероприятий

При анализе ПИ отмечается значимость проведения мероприятий, направленных на профилактику ПЭ. У пациенток группы высокого риска с развившейся ПЭ, отказавшихся от превентивной терапии, исходные значения ПИ

были самыми высокими ($Me=1,547$ [1,520;1,750]). Возможно, проведение профилактических мероприятий у этих пациенток с высокими значениями ПИ могло бы предотвратить развитие ПЭ.

Можно предположить, что низкие показатели ПИ в МА пациенток с низким риском ПЭ и ее развитием ($Me=1,014$ [0,870;1,160]), послужили причиной внесения их в группу здоровых беременных.

При определении диагностической ценности ПИ с помощью ROC-анализа было выявлено (Рисунок 9), что данный показатель имел среднюю прогностическую значимость ($AUC=0,600$, чувствительность 75%, специфичность 65%).

Следовательно, исследование показало, что при гемодинамических нарушениях в МА в общей сложности частота развития ПЭ составила 12,5%. Это означает, что заболевание развилось у 1 пациентки из 8, тогда как при отсутствии таковых частота развития заболевания снижалась в 1,4 раза и составила 9,1% (1:11).

Изменения же плазменных белков позволило выделить группу риска, в которой ПЭ развивается с вероятностью 6,7% (1:15), то есть значения ПИ в МА являлись более прогностически значимыми, чем показатели белковых маркеров (Рисунок 14).

Таким образом, анализ эффективности шкалы Astraia показал, что при использовании входящих в нее параметров, прогностическая эффективность низкая.

Исследования показали, что прогнозирование ПЭ должно быть комплексным с использованием данных анамнеза, экстрагенитальной патологии, объективных методов исследования.

Наиболее значимыми среди экстрагенитальной патологии в группе пациенток высокого риска являлись нарушения жирового обмена, врожденные дефекты гемостаза.

Также следует обратить внимание на ПИ, чувствительность (75%) и специфичность (65%) которого относительно других факторов высоки.

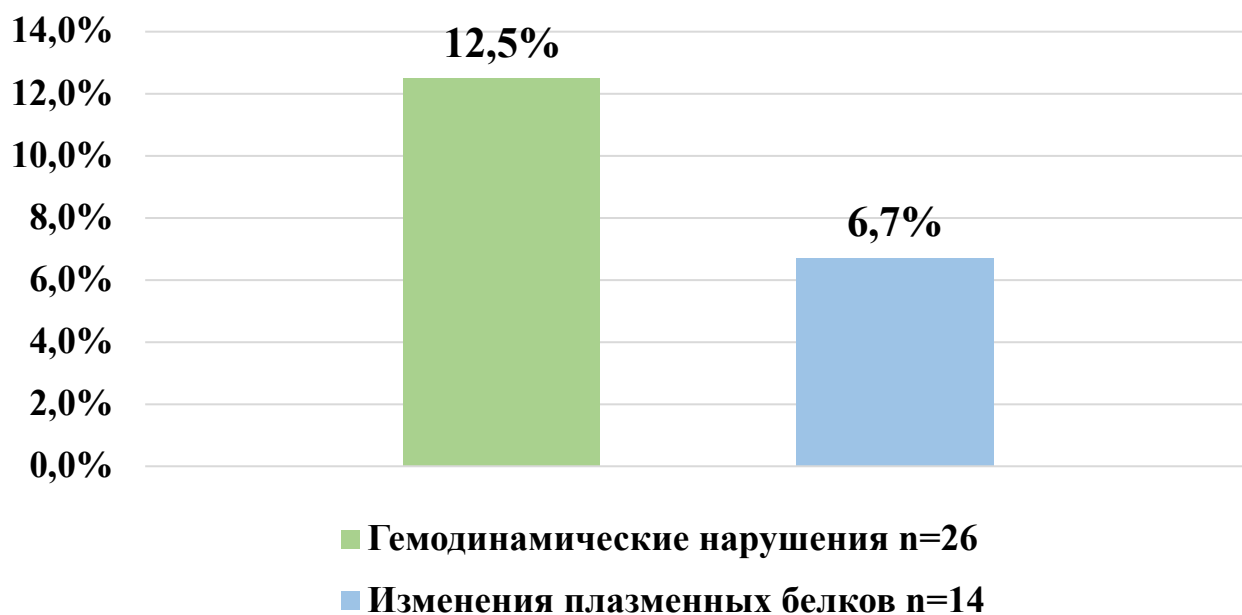


Рисунок 14 – Частота развития ПЭ при гемодинамических нарушениях и изменении протеома

Важное значение для снижения заболеваемости имеет профилактика ПЭ. Для наибольшей эффективности она должна быть персонифицированной и направленной на коррекцию выявленных факторов риска. Отмечено, что при выявлении нарушений системы гемостаза, профилактические мероприятия должны включать назначение НМГ под контролем параметров системы гемостаза. Именно у пациенток с использованием НМГ частота ПЭ оказалась ниже относительно остальных.

Полученные нами данные подтверждают мнение многих ученых [К. Nicolaides, L.C. Poop и т.д.] и свидетельствуют о необходимости разработки более чувствительных методов, позволяющих с большей вероятностью прогнозировать развитие ПЭ.

3.2 Метаболомный анализ плазмы крови в патогенезе ПЭ

В последние годы активно развиваются аналитические платформы, позволяющие единовременно регистрировать в биопrobe почти всю совокупность метаболома - низкомолекулярных веществ (метаболитов) (Арчаков А.И., 2000) [189]. Указанное явилось причиной того, что использование метаболомных тестов

стало мировым трендом в создании новых диагностических методов.

Благодаря проведенным исследованиям, были выявлены потенциально эффективные биомаркеры заболеваний, имеющих схожий с ПЭ звенья патогенеза: ожирение [169], сахарный диабет [171], атеросклероз [170]. По мнению указанных авторов метаболомный анализ крови дает исключительные возможности для создания эффективного алгоритма ранней диагностики заболеваний.

Проведены единичные исследования в изучении метаболомного профиля при ПЭ, которые позволяют оценить состояние организма и выявить взаимосвязь между процессами, лежащими в основе формирования метаболических нарушений (Трифорова и соавт., 2014; Lokhov et al., 2012; Kaddurah-Daouk and Krishnan 2009; Sabatine et al., 2005; Lokhov et al., 2010b; Wang et al., 2011). Однако, опубликованные результаты имеют в большей мере констатирующий характер.

В нашем исследовании при изучении метаболома в первой части исследования был проведен масс-спектрометрический анализ образцов крови 104 пациенток, вошедших в исследование.

Во второй части показана значимость выявленных метаболитов в прогнозировании ПЭ.

В зависимости от срока гестации и исхода беременности были выделены следующие группы:

- I группа – 51 пациентка обследованы в III триместре. В подгруппу Ia были включены 20 человек с физиологическим течением беременности, подгруппу Ib составили 31 (60,8%) пациентка с ПЭ: у 10 (32,3%) – умеренной степени, у 21 (67,7%) тяжелой.
- II группа – 53 пациенток, обследованных в I триместре в 11–14 недель гестации. У 47 (88,7%) человек беременность протекала без осложнений и эти беременные составили IIa подгруппу. У 6 (11,3%) беременных в сроке 37–39 недель гестации развилась ПЭ умеренной степени. Данные пациентки вошли в подгруппу IIb.

Согласно многочисленным отечественным и зарубежным данным (NICE,

ACOG), важным фактором риска ПЭ является экстрагенитальная патология [25,26].

У пациенток с ПЭ отмечены те же закономерности, что и у беременных при проведении первого пренатального скрининга по системе Astraia.

Характеристика показателей, обследуемых пациентов, представлена в Таблица 10.

Таблица 10 - Клиническая характеристика пациенток проспективного исследования

Характеристики		III триместр		I триместр	
		Группа Ia Без ПЭ (n=20)	Группа Ib ПЭ (n=31)	Группа IIa Без ПЭ (n=47)	Группа IIb ПЭ (n=6)
Возраст		М=32,0 (28,3; 37,5)	М=32 (27; 37)	М=32,7 (28,8; 35,5)	М=29,2 (24; 28)
ИМТ ≥ 25 кг/м ²		1 (5,0%)*	21 (67,7%)*	5 (10,6%)**	4 (66,7%)**
Экстра- гени- тальная патоло- гия	Наследственная тромбофилия	2 (10%)	7 (22,6%)	6 (12,7%)	0
	ХАГ	0	9 (29%)	0	0
	Заболевания мочевыделите- льной системы	0	3 (9,7%)	0	0
Паритет	Первоберемен- ные	6 (30%)	16 (51,6%)	22 (46,8%)	4 (66,7%)
ВРТ		0	6 (19,4%)	4 (8,5%)	0

Примечание: *, ** - $p < 0,05$

Среди пациенток, обследованных в III триместре, чья беременность осложнилась ПЭ различной степени, 5 (16,1%) исследуемых перенесли ПЭ во

время предыдущих беременностей.

Анализ выявил, что среди пациенток с физиологическим течением беременности, вошедшие в исследование в III триместре, первобеременными были 6 (30,0%), при осложненной беременности – 16 (51,6%) (Таблица 10).

Старший репродуктивный возраст (36 и более лет) является одним из факторов риска развития ПЭ [15,26,25]. Проведенный клинический анализ показал, что среди всех пациенток, вошедших в исследование в III триместре, 33 (64,7%) были в возрасте 19–34 лет, у 18 (35,3%) возраст варьировал от 36 до 45 лет. У беременных в возрасте до 35 лет чаще развивалась поздняя (72,2%) и умеренная (90,0%) ПЭ. У пациенток 35 и более лет превалировала ранняя (63,6%) ПЭ, тяжелая была отмечена у 47,6% (Таблица 10).

Сравнительный анализ показал, что в исследуемых группах (Таблица 10) показатели медиан возраста статистически не отличались (чувствительность 7,62%, специфичность 77,4%); у обследованных в III триместре с физиологическим течением беременности медиана была 32,0 (28,3; 37,5), у пациенток с развившейся ПЭ – 32,0 (27,0; 37,0) (Таблица 10).

Пациенткам с ПЭ на 2 этапе характерны экстрагенитальная патология: нарушение жирового обмена (21 – 67,7%), ХАГ (9 – 29,0%), заболевание мочевыделительной системы (3 – 9,7%), наследственная тромбофилия (7 – 22,6%), заболевания щитовидной железы (12,9%).

В группе пациенток в III триместре без ПЭ все беременности наступили самостоятельно. Среди пациенток с осложненной беременностью, ВРТ применялось у 6 (19,4%): у 1 (16,7%) развилась умеренная, у 5 (83,3%) тяжелая ПЭ.

При анализе путей наступления беременности у наблюдаемых, было выявлено, что среди пациенток, вошедших в исследование в I триместре, беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) наступила лишь у 4 (8,5%), при этом ни у одной из них в последующем не развилась ПЭ.

Одним из осложнений беременности, имеющих схожий с преэклампсией патогенез, является задержка роста плода (ЗРП). Оценка данных пациенток

показала, что ЗРП было отмечено у 6 (12,0%) пациенток, обследованных в I триместре, у которых не было отмечено ПЭ.

51 пациентке, обследованной в III триместре, у 1 (5%) пациентки без ПЭ развилась ЗРП, при тяжелой ПЭ у 6 (19,4%). Из них выраженная ЗРП (<3-го центиля) – 1 (16,7%).

Согласно результатам первого пренатального скрининга, проведенного в 11–14 недель гестации с помощью программного обеспечения Astraia, среди пациенток с ПЭ, вошедших в исследование в III триместре, риск развития ранней формы ПЭ составил у 21 (65,6%) 1:1713–1:271, у 10 (32,4%) отмечен высокий риск с вероятностью 1:50–1:42. Риск поздней формы у 12 (38,7%) составил 1:3470–1:163, у 19 (61,3%) - 1:77–1:16.

У всех пациенток с ПЭ, вошедших в исследование в I триместре, риск ранней формы заболевания составил 1:45814–1:120, поздней 1:5252–1:111, то есть они не вошли в группу риска по развитию заболевания. Несмотря на это, у 6 зарегистрирована умеренная поздняя ПЭ.

Пациентки, вошедшие в исследование в III триместре, были родоразрешены в сроки 26 – 40 недель. У 2 были экстремально ранние преждевременные роды. Они были родоразрешены посредством операции кесарево сечение в сроки 26 и 28 недель гестации в связи с развившейся ПЭ и задержкой роста плода. 41 беременной было проведено кесарево сечение, из которых 18 (43,9%) в связи с ПЭ, 15 (36,6%) – наличием рубца на матке после предыдущего кесарева сечения или миомэктомией, 1 (2,4%) – слабостью родовой деятельности, 4 (9,6%) – тазовым предлежанием плода.

Все дети родились живыми, масса тела составила 890–4230 грамм. У пациенток родоразрешенных в 26 и 28 недель гестации массы тела детей при рождении составили 800 и 890 гр, оценены по шкале Апгар 3/5/6 и 5/6/6 баллов соответственно.

45 (96,4%) пациенток, вошедшие в исследование в I триместре вне зависимости от наличия или отсутствия ПЭ, были родоразрешены через естественные родовые пути в сроке 35–39 недель гестации. Дети родились живыми,

оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Операция кесарево сечение в связи с развившейся тяжелой ПЭ в сроке 37 недель беременности была проведена 2 (4,2%). Родились живые дети, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов.

В результате исследования метаболомного профиля у 51 пациентки в III триместре детектировано и идентифицировано 1234 химических вещества, из которых выделено 9 наиболее встречаемых соединений.

Для определения их значимости в патогенезе заболевания, нами проведен сравнительный анализ встречаемости метаболитов у пациенток в III триместре при физиологически протекающей беременности (n=20) и при развившейся ПЭ различной степени тяжести (n=31) (Рисунок 15).

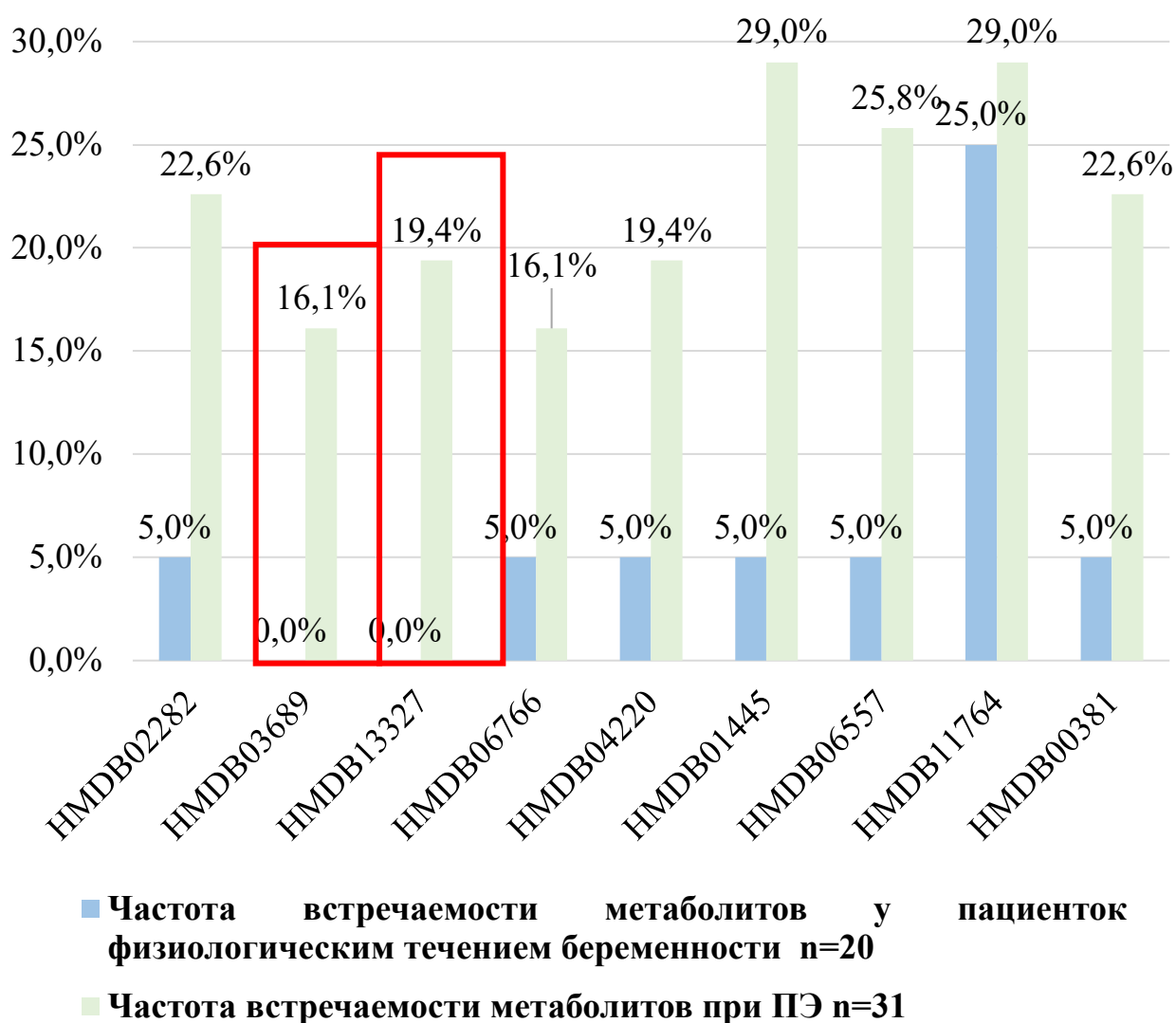


Рисунок 15 – Частота встречаемости метаболитов у пациенток в III триместре с ПЭ и без нее

Согласно Базе метаболома человека (The Human Metabolome Database⁷ (HMDB)), данные метаболиты по своей природе являются липидами и сахарами. К липидам относились длинноцепочечные жирные кислоты (Neuroprotectin D1; Cer(d18:0/20:0)), фосфо- и сфинголипиды (3-2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol, Biotinyl-5'-AMP, Allolithocholic acid, N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol, Dodecanedioylcarnitine, Estriol-16-Glucuronide), к сахарам – ADP-glucose.

Оценка частоты выявленного сета метаболитов показала, что соединения Estriol-16-Glucuronide (HMDB06766) и Biotinyl-5-AMP (HMDB04220), относящиеся к сфинголипидам, в 3,2-3,8 раза чаще встречались у пациентов с осложнившейся беременностью (Рисунок 15).

Estriol-16-Glucuronide (HMDB06766)⁸ - стероидный гликозид, участвующий в гестационных изменениях спиральных артерий [206].

Частота встречаемости метаболита Enitol (HMDB02282), относящегося к сфинголипидам, была в 4,5 раз выше при ПЭ, чем у беременных с физиологическим течением беременности ($p < 0,05$). Метаболит 2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol (HMDB02282) относится к классу о-гликозильных соединений. В литературе существуют единичные данные о роли данного вещества в патологических процессах. Дальнейшее изучение будет способствовать раскрытию его потенциала в патогенезе ПЭ.

При развитии ПЭ соединения N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol (HMDB01445) и ADP-glucose (HMDB06557) были выявлены почти в 5–6 раз чаще, чем у таковых при неосложненной беременности (Рисунок 15).

N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol (HMDB01445)⁹ принимает участие в нарушении функциональных свойств клеточной мембраны [202].

ADP-glucose (HMDB06557)¹⁰ - нуклеотидный сахар, модулирующий энергетический баланс в плаценте [199].

⁷ <https://hmdb.ca>

⁸ <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0006766>

⁹ <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0001445>

¹⁰ <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0006557>

Данные соединения относятся к липидам, которые могут участвовать в нарушении нормального окисления жирных кислот, проницаемости и транспортной активности клеточной мембраны, обуславливая эндотелиальную дисфункцию в частности в плаценте.

Важные в патогенезе метаболиты Neuroprotectin D1 (HMDB03689) и Dodecanedioylcarnitine (HMDB13327), относящиеся к длинноцепочечным жирным кислотам и сфинголипидам соответственно, не встречались у здоровых беременных, тогда как у пациенток с ПЭ они были определены у 16,1–19,4% (Рисунок 15).

Neuroprotectin D1 (HMDB03689) является аутоапоптотическим протектором, оказывающим защитное действие при нейронных нарушениях [193,198].

Dodecanedioylcarnitine (HMDB13327)¹¹ играет важную роль в метаболизме жирных кислот, и необходим для их транспорта между внутренней и внешней мембраной митохондрий [200].

Метаболит Cer(d18:0/20:0) (HMDB11764), относящийся к керамидам, в равной степени был распространен как у пациенток с физиологическим течением беременности, так и при ПЭ (25,0% и 29,0% соответственно) (Рисунок 15).

При сопоставлении частоты встречаемости метаболитов у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ (Рисунок 16) выявлено у пациенток с умеренной ПЭ относительно высокая частота Biotinyl-5'-AMP (HMDB04220) (20,0%) и Ceramide (HMDB11764) (40,0%) по сравнению как со здоровыми беременными (5,0% и 25,0% соответственно), так и с пациентками с тяжелой формой (4,8% и 23,8% соответственно).

Biotinyl-5'-AMP (HMDB04220)¹² – метаболит, участвующий в глюконеогенезе, синтезе жирных кислот и углеводном обмене [201].

Cer(d18:0/20:0) (HMDB11764)¹³ относится к сфинголипидам. Согласно данным литературы, с метаболизмом сфинголипидов связаны нарушения,

¹¹ <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0013327>

¹² <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0004220>

¹³ <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0011764>

имеющие схожие с ПЭ звенья патогенеза (диабет, болезнь Альцгеймера и т.д.) [203].

Обращает на себя внимание, что метаболит Neuroprotectin D1 (HMDB03689) и Estriol (HMDB06766) отмечены только у пациенток с ПЭ тяжелой степени. Согласно данным литературы, данный метаболит связан с эндотелиальной дисфункцией, нарушением проницаемости и транспортной активности клеточной мембраны (Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:101-37. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647. PMID: 17090225) (Рисунок 16).

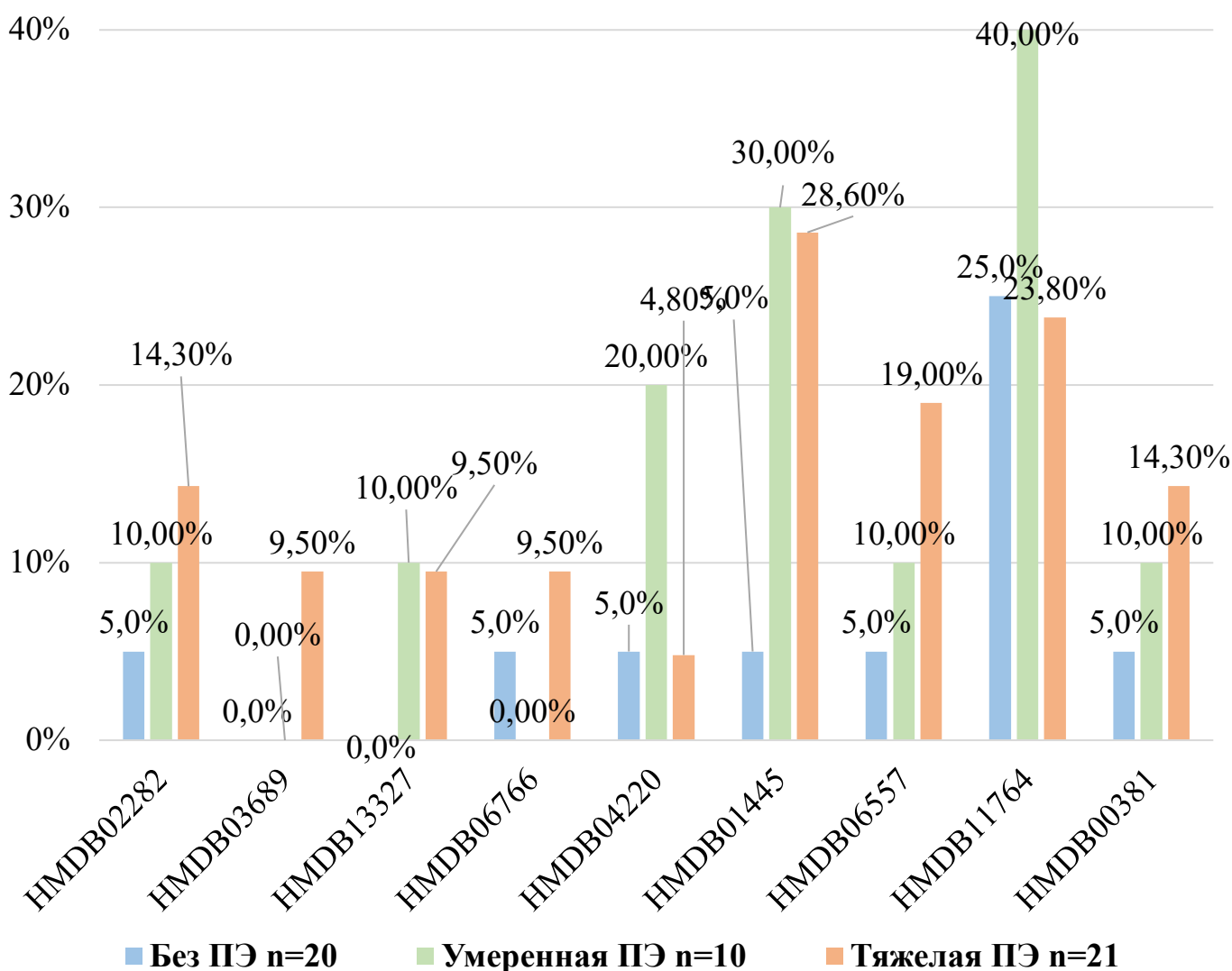


Рисунок 16 – Частота встречаемости выделенных метаболитов (n=9) и тяжесть ПЭ

Сравнительный анализ метоболома пациенток с ранней и поздней ПЭ различной степени тяжести представлен на Рисунок 17.

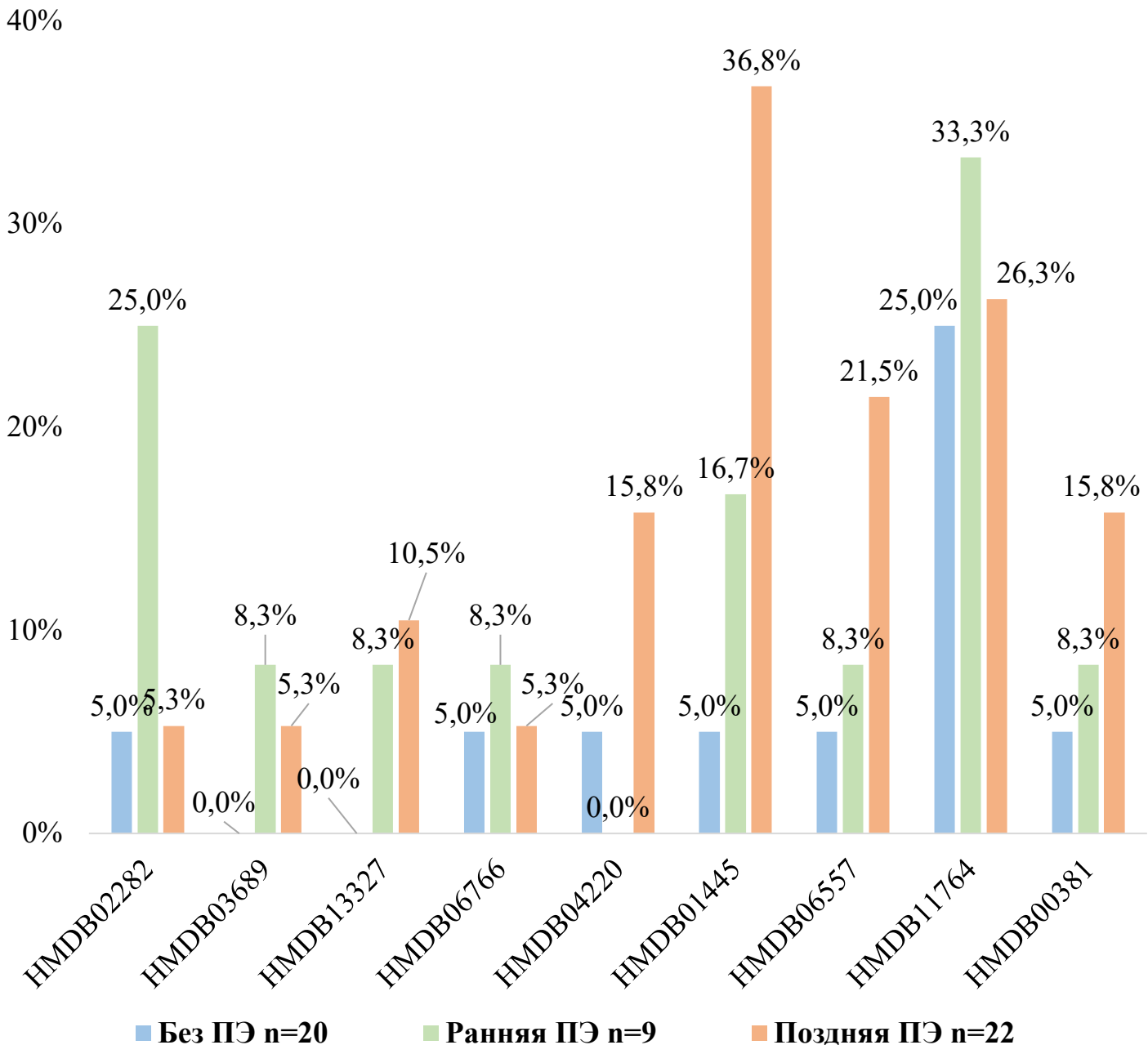


Рисунок 17 – Частота встречаемости наиболее значимых метаболитов (n=9) и сроки развития ПЭ

У пациенток с ранней ПЭ (25,0%) отмечено превалирование фосфолипида Enitol (HMDB02282) (25,0%).

Частота фосфолипида Enitol (HMDB02282) при ранней ПЭ (25,0%) была в 5 раз выше, чем поздней форме заболевания (5,3%) (Рисунок 17).

Обращает на себя внимание, что сфинголипид Biotinyl (HMDB04220) при ранней ПЭ не отмечено.

Метаболиты N-Acetyl-D-glucosaminyl-diphospho-dolichol (HMDB01445), ADP-glucose (HMDB06557) и Allolithocholic acid (HMDB0381) до 2,5 раз встречались реже у пациенток с ранней ПЭ, чем при поздней форме (16,7%, 8,3% и 8,3% соответственно), что может указывать на их диагностическую значимость при поздней форме ПЭ.

Частота сфинголипида N-Acetyl-D-glucosaminyl-diphospho-dolichol (HMDB01445) при поздней ПЭ составила 36,8%. Данное соединение связывали с развитием эндотелиальной дисфункции, нарушением проницаемости и транспортной активности клеточной мембраны. При этом метаболит превалировал у пациенток с поздним развитием ПЭ.

Исследование метаболома пациенток в III триместре с ПЭ и без нее показали, что выявленные метаболиты наиболее часто отмеченные при развившейся ПЭ могут участвовать в патогенезе заболевания.

Отдельного внимания заслуживают пациентки с задержкой роста плода (ЗРП). Проведен анализ полученных данных для сравнения метаболомного профиля пациенток с ЗРП, ПЭ и здоровых беременных (Рисунок 18).

Индивидуальный анализ показал, что частота встречаемости enitol (HMDB02282), Biotinyl (HMDB004220), N-Acetyl-D-glucosaminyl-diphosphodolichol (HMDB001445), ADP-glucose (HMDB006557), ceramide (HMDB11764), Allolithocholic acid (HMDB00381) у пациенток с ЗРП в 2–5 раз выше, чем при ПЭ и у пациенток с физиологической беременностью. Данные химические вещества связывают с процессами стабилизации структуры клеточных мембран и мембран органелл, нарушение которой возможно в плаценте с развитием ее недостаточности.

При этом Neuroprotectin D1 (HMDB03689), Dodecanedioylcarnitine (HMDB13327), как и у пациенток с физиологическим течением беременности, а также Estriol (HMDB06766) не были детектированы ни у одной пациентки, чья беременность осложнилась задержкой роста плода.

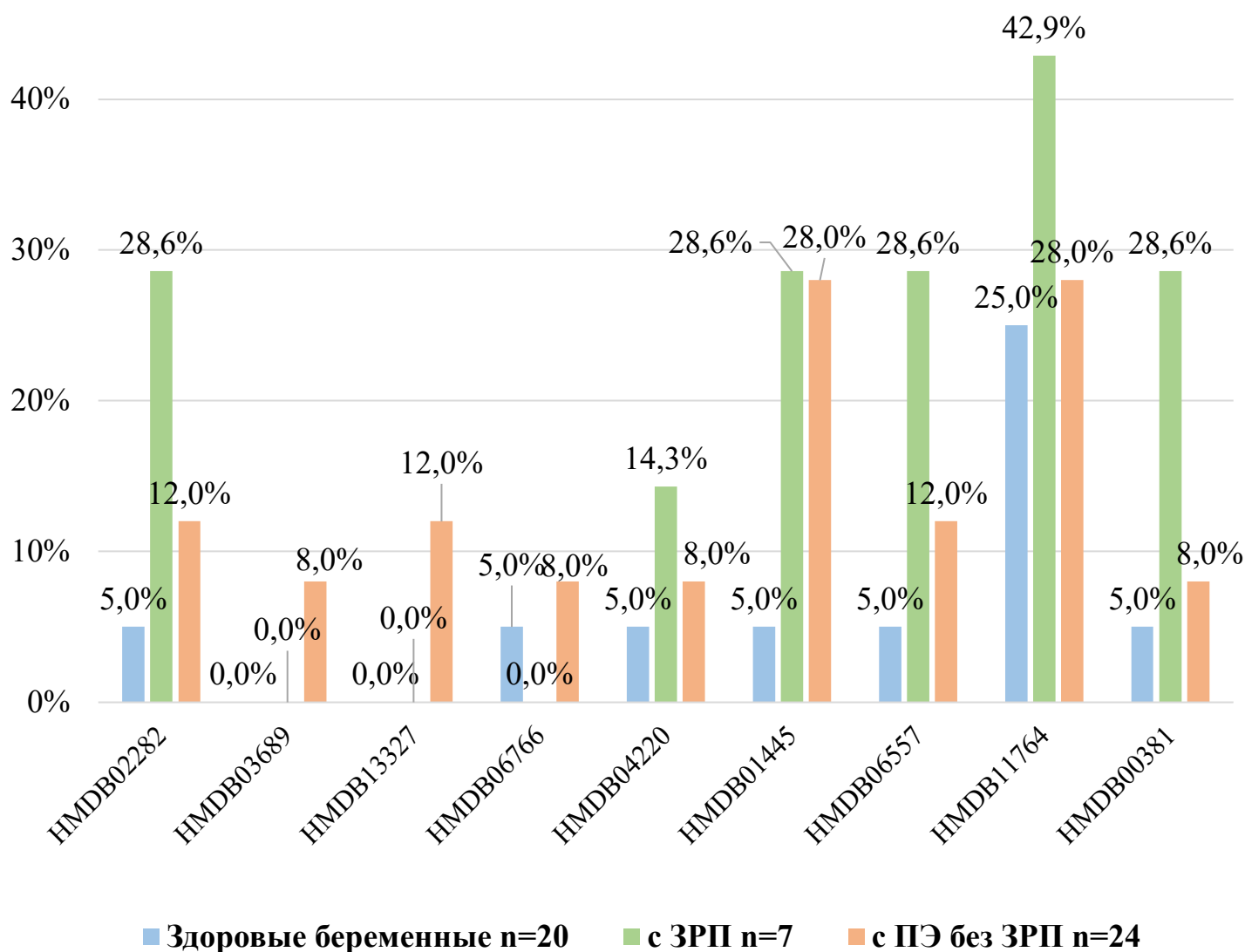


Рисунок 18 – Частота встречаемости выявленных метаболитов (n=9) у пациенток с ЗРП, ПЭ и здоровых

Таким образом, проведенный анализ возможной биологической значимости выявленного набора метаболитов для патогенеза ПЭ показал, что определенные метаболиты могут быть вовлечены в биологические процессы, которые сопровождают развитие ПЭ. Согласно данным литературы и Базы данных метаболома человека (The Human Metabolome Database¹⁴ (HMDB)) [191], обнаруженные метаболиты в основном имели значение в стабилизации структуры клеточных мембран и мембран органелл, в том числе в эндотелии. В настоящее

¹⁴ <https://hmdb.ca>

время опубликованы единичные статьи о роли каждого соединения при ПЭ.

3.3 Метаболомный анализ плазмы крови в прогнозировании и профилактике ПЭ

Для прогнозирования и профилактики ПЭ заслуживает внимания в большей мере возможность, с учетом значений показателей метаболома, прогнозировать развитие ПЭ. С этой целью обследованы 53 беременных в I триместре.

Из 53 пациенток у 6 (11,3%), несмотря на низкий риск согласно программе Astraia, в сроке 37–39 недель гестации развилась ПЭ умеренной степени, у остальных (n=47) беременность протекала без осложнений.

Частота встречаемости выделенных метаболитов представлена на Рисунок 19.

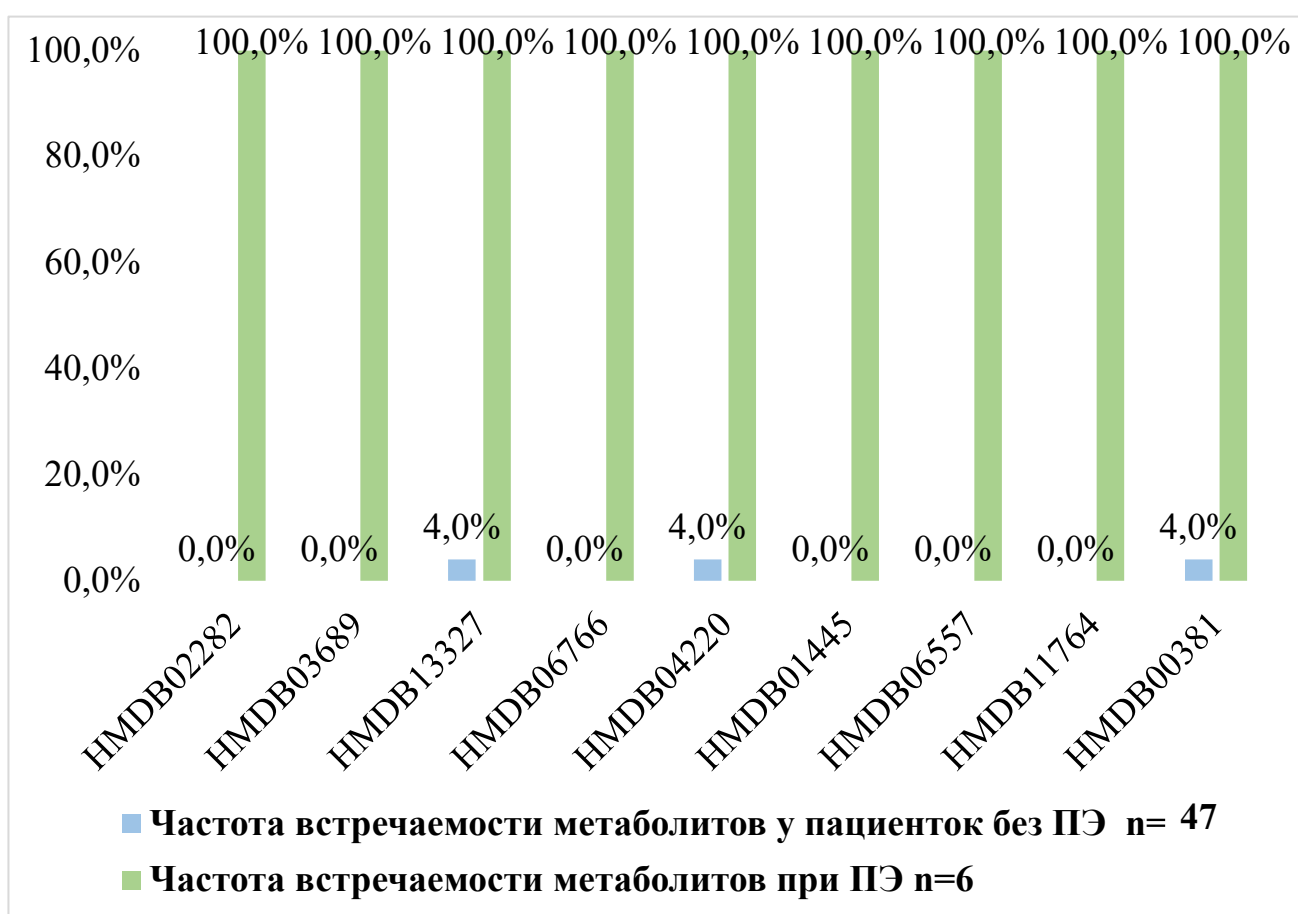


Рисунок 19 – Частота встречаемости выделенных метаболитов (n=9) в I триместре в зависимости от исхода

При исследовании метаболома у пациенток с ПЭ, вошедших в исследование в I триместре, в плазме крови было выявлено 9 эндогенных метаболитов, частота встречаемости которых статистически значимо отличалась от таковых пациенток с физиологическим течением беременности (Рисунок 19).

Такие метаболиты, как 2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol (HMDB02282), Neuroprotectin D1 (HMDB03689), Estriol-16-Glucuronide (HMDB06766), N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol (HMDB01445), ADP-glucose (HMDB06557), Cer(d18:0/20:0) (HMDB11764), N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol (HMDB01445) (6 из 9 соединений) не были зарегистрированы у здоровых пациенток в I триместре (Рисунок 19). Выявленные метаболиты (n=3) относились к классу сфинголипидов.

При этом следует отметить, что у пациенток с физиологическим течением беременности, обследованных в III триместре, как показано выше (Рисунок 15), частота встречаемости данных метаболитов незначительна и не превышает 5%.

Прогнозирование ПЭ связано также и с разработкой различных методов профилактики. В доступной литературе нет опубликованных данных результатов исследований по изменению метаболома на фоне специфической терапии для предупреждения развития осложнения. В связи с тем, что выявленные липиды участвуют в процессе перекисного окисления, возможно поставить вопрос о назначении в комплексе превентивных мероприятий различных антиоксидантов.

Можно предположить, что каждый из предложенного набора эндогенных метаболитов эффективен для оценки риска развития ПЭ на ранних сроках беременности.

Статистический анализ всех определенных метаболитов выявил однородность распределения данных всех групп сравнения (Таблица 11).

Как видно из данных, представленных в Таблица 11 (столбец «p-value for all Groups», $p < 0,05$), каждый метаболит определяет значимые отличие между группами. Значение $p\text{-value} < 0,05$ свидетельствует о статистически значимой

ассоциации между детектированным метаболитом и заболеванием.

Таблица 11 – Метаболиты плазмы крови у здоровых и с ПЭ в I и III триместрах со статистической оценкой по критерию хи-квадрат

	ID метабо лита	Название метаболита	Детекти- рованная масса	III триместр , p-value*	I триместр p-value**	p-value для всех 4х групп ***
1	HMDB 02282	2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol	366.05	0,19596	$2,71 \cdot 10^{-5}$	6,16E-05
2	HMDB 03689	Neuroprotectin D1	399.25	0,44705	0,00569	1,63E-06
3	HMDB 13327	Dodecanedioylcarnitine	412.25	0,94164	0,00505	2,83E-05
4	HMDB 06766	Estriol-16-Glucuronide	503.1	1	0,00088	7,64E-07
5	HMDB 04220	Biotinyl-5'-AMP	574.1	0,94164	$8,66 \cdot 10^{-5}$	2,71E-11
6	HMDB 01445	N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol	610.15	0,50985	0,00211	0,00695
7	HMDB 06557	ADP-glucose	612.05	0,44769	$5,44 \cdot 10^{-5}$	3,46E-10
8	HMDB 11764	Cer(d18:0/20:0)	618.6	0,97668	$4,19 \cdot 10^{-5}$	1,39E-05
9	HMDB 00381	Allolithocholic acid	622.15	0,79919	0,01436	0,01569

Примечание: * - значение Р у здоровых пациенток в III триместре (n=20) и с ПЭ (n=31).

** - значение Р обследованных в I триместре с физиологическим течением беременности (n=47) и при развившейся в последующем ПЭ (n=6).

*** - сравнение однородности всех групп сравнения.

Таким образом, выявленные метаболиты, относящиеся к фосфо- и сфинголипидам, длинноцепочечным жирным кислотам и сахарам могут быть использованы как в III триместре для оценки степени тяжести ПЭ, так и в I триместре с целью прогнозирования заболевания.

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Анализ эффективности прогнозирования преэклампсии с использованием пренатального скрининга

ПЭ остается одним из серьезнейших вызовов современному медицинскому сообществу. В структуре материнской смертности преэклампсия и эклампсия в России составляют 2-8% [15].

На протяжении не одного десятилетия ученые по всему миру проводят исследования, посвященные ПЭ, ее этиологии, патогенезу. Несмотря на многочисленные попытки, прийти к единой теории развития ПЭ, охватывающей все варианты заболевания, не смогли.

Наиболее распространенной теорией этиологии ПЭ, поддерживаемой многими отечественным и зарубежными учеными, является «плацентарная». Согласно данной теории, основой развития ПЭ является неполноценная инвазия цитотрофобласта, приводящая в последствии к нарушению процессов имплантации и местной, а затем и системной, эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, ведет к развитию клинических симптомов данного осложнения [119].

Учитывая распространенность данной теории, современные методы прогнозирования и попытки определения критериев внесения пациенток в группу высокого риска развития ПЭ направлены на выявление факторов риска нарушения инвазии цитотрофобласта в спиральные сосуды и разработку превентивных мер, способных положительно повлиять на процесс имплантации.

Несмотря на попытки своевременно спрогнозировать и профилактировать развитие заболевания, в мире наблюдается рост частоты ПЭ вне зависимости от экономического развития страны [155,207]. По данным FIGO (2021 г.) ежегодно в следствии развившейся у матери ПЭ разной степени тяжести погибает до 500 тыс. новорожденных [155,207], что свидетельствует о том, что проблема сохраняет свою актуальность и требует продолжения дальнейших разработок эффективных

превентивных методов.

В связи с этим целью и задачами в проведенном нами исследовании были анализ общепринятых клинических, анамнестических и биохимических факторов риска развития ПЭ, показателей гемодинамики и их совместный и индивидуальный вклад в предвидение развития заболевания. Проведена оценка существующих критериев выделения групп риска и эффективность проведенной превентивной терапии. Так же для выявления новых потенциальных биомаркеров был использован современный анализ плазмы крови, позволивший отразить изменения биохимических процессов и уточнение липидома на разных сроках беременности у здоровых и при развившейся ПЭ различной степени тяжести, что может повысить эффективность прогнозирования данного осложнения.

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ 2374 историй беременности и родов. При анализе выявлена эффективность прогнозирования преэклампсии в 11–14 недель беременности с использованием современного пренатального скрининга и программно-аппаратного комплекса «Astraia» в условиях городского центра планирования семьи и репродукции. При этом выявлены наиболее значимые, входящие в программу Astraia показатели, определяющие прогнозирование преэклампсии. Также проанализирована эффективность профилактических мероприятий преэклампсии.

На втором этапе проспективно был проведен масс-спектрометрический анализ плазмы крови 107 беременных в 11–14 недель гестации с физиологическим течением беременности и развившейся ПЭ. Проанализированы полученные метаболиты липидов и сахаров и определены соединения, вносящие вклад в прогнозирование и патогенез ПЭ.

Оценка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS Statistics 25», «Exel». Количественные и качественные данные предоставлялись с использованием метода описательной статистики. Различия между группами, имеющие в своем составе количественные данные, анализировались с использованием критерия таблицы сопряженности с

использованием значения величины статистики критерия χ^2 и непараметрических критериев. Статистически значимыми считались данные при $p < 0,05$. Риск развития ПЭ, вычисленный программой Astraia, указан в формате 1:n, означающий, что ПЭ может развиваться у 1 пациентки из n человек.

В расчетах применялся ROC-анализ, площадь под ROC-кривой обозначена как AUC.

Для выполнения поставленных задач на первом этапе выделили группы высокого ($n=209$) и низкого рисков ($n=102$) ПЭ, учитывая результаты первого пренатального скрининга, проведенного с помощью программы Astraia. Пороговым значением для включения в группу высокого риска ПЭ считали вероятность $\geq 1:100$. Особое внимание было уделено 18 беременным с низким риском, у которых в последующем была отмечена тяжелая ПЭ.

В нашем исследовании анализ значений вероятности развития ПЭ согласно результатам первого пренатального скрининга показал, что 128 (61,2%) человек из 209 имели риски поздней ПЭ, при этом у 2/3 ($n=95 - 45,5\%$) риски были менее чем 1:50. У 79 пациенток был как риск ранней, так и поздней ПЭ (комбинированный риск). При этом у половины риски составили от 1:100 до 1:51. Лишь у 2 беременных риск исключительно ранней ПЭ составил 1:100–1:51.

Как ранняя, так и поздняя формы умеренной и тяжелой ПЭ развились у пациенток с поздним и комбинированным рисками. Частота развития заболевания составила 1:17–1:5, то есть в 5 раз выше, чем спрогнозировала программа пренатального скрининга Astraia. При этом среди данных пациенток 81,0% получали профилактическую терапию.

В группе высокого риска 175 (83,7%) пациенток из 209 согласились на проведение профилактических мероприятий, состоящей из приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут ($n=92 - 52,6\%$), дипиридамола в дозе 75 мг ($n=55 - 31,4\%$) или комбинированной терапии (эноксапарин натрия (0,4 мг/сут) + ацетилсалициловая кислота (150 мг/сут) или дипиридамол (75 мг/сут)) ($n=28 - 16,0\%$). При этом в зависимости от проведенной превентивной терапии частота развития заболевания составила: при приеме ацетилсалициловой кислоты

13,0%, дипиридамола 1,8%, комбинированной терапии 14,3% и достоверно между собой не отличались. Среди пациенток, входивших в группу риска и отказавшихся от превентивных мер ПЭ развилась у 11,8%, что статистически не отличается от показателей общей популяции. Данный факт может указывать на недостаточную эффективность проведенной профилактики или критериев определения пациенток в группу риска развития ПЭ.

Согласно данным авторов Фонда медицины плода, подобный скрининг позволяет идентифицировать 100% (95% CI, 80–100%) ранней ПЭ, 75% (95% CI, 62–85%) поздней ПЭ при 10% частоте ложноположительных результатов [17]. Возможно, в нашем исследовании вероятность развития ПЭ превышала прогноз в связи с тем, что лишь у 2 (2,0%) пациенток был риск развития ранней ПЭ, а программа, согласно разработчикам, наиболее эффективна в прогнозе именно для данной когорты пациенток.

Заслуживают внимания данные, полученные не только у пациенток с высоким риском и наличием ПЭ, но и пациентки с ПЭ и низким риском ее развития. Проанализировано 18 пациенток с тяжелой и поздней ПЭ, которые по результатам первого пренатального скрининга не вошли в группу риска в отношении развития ПЭ. Вероятность развития ПЭ у них составила менее 1:101. Данным пациенткам не были проведены рутинные превентивные меры по развитию ПЭ.

Среди пациенток групп высокого и низкого рисков с развившейся в последующем ПЭ 23,5% (n=4) и 22,2% (n=4) соответственно курили табачные изделия. При этом у 17 (80,9%) пациенткам с высоким риском проводились превентивные меры ПЭ. Токсические компоненты сигаретного дыма способны индуцировать оксидативный стресс, который приводит к нарушению функциональной активности эндотелия, проявляющейся, в частности, подавлением экспрессии NO-синтазы с уменьшением продукции оксида азота эндотелиальными клетками [155,157,158]. Так как вопрос об обратимости дисфункции эндотелия в случае отказа от курения остается невыясненным, возможно, длительное табакокурение снизило эффективность проведенной профилактической терапии.

Согласно данным литературы частота развития ПЭ напрямую зависит от

возраста женщины [89,90,91,25,26]. В нашем исследовании возраст пациенток варьировал от 19 до 46 лет. Беременные старшей возрастной группы (более 35 лет) в группах высокого и низкого риска составили 19,1% (40) и 18,6% (19) соответственно ($p > 0,05$). При этом примечательно, что в данной возрастной когорте вне зависимости от наличия и отсутствия риска заболевания в 11–14 недель гестации, ПЭ развилась у 33,3% исследуемых. Статистически значимых отличий возраста пациенток, согласившихся на профилактическую терапию и отказавшихся также не отмечено ($p > 0,05$).

Доля пациенток, отнесенных в группу высокого риска, чья беременность наступила в следствии использования ВРТ, была почти в 2 раза больше, чем в группе низкого. Но при этом у пациенток с низким риском ПЭ развивалась чаще, чем с высоким ($p < 0,05$). Возможно, отличия в частоте ПЭ рассматриваемых группах зависят от причин бесплодия, что требует дальнейшего исследования. Связь фактора бесплодия и развития ПЭ позволит в дальнейшем улучшить эффективность определения групп риска и профилактической терапии.

Представляет интерес тот факт, что в группе высокого риска пациентки в 2,6 раз чаще страдали НЖО, чем в группе низкого риска ($p < 0,001$). При этом у беременных с ПЭ и низким риском ее развития НЖО отмечалось у половины обследованных, а при отсутствии ПЭ - всего у 16,7% ($p = 0,003$).

Когортные исследования, проведенные в Китае в 2017 и 2021 гг., также подтвердили, что женщины с избыточной массой тела имеют повышенный риск развития ПЭ (OR = 1.81, 95% CI: 1,37–2,39) [160,161].

Учитывая важность эффективного профилактирования ПЭ, нормализация массы тела на этапе прегравидарной подготовки могла бы улучшить исходы и внести вклад в снижение частоты осложнения беременности.

Одним из весомых факторов риска ПЭ является хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) [95,96]. Согласно полученным результатам, в группе высокого риска (15,8%) ХАГ отмечалась в 4 раза чаще, чем в популяции (4–5%), что подтверждает данные литературы [32]. При этом среди пациенток с ВР и НР достоверных отличий в частота встречаемости ХАГ в зависимости от исхода и

получаемой превентивной терапии не выявлено ($p=0,67$).

Оценка индивидуальной прогностической значимости ХАГ как фактора риска в нашем исследовании показало, что ее чувствительность составляет 12,8%, тогда как специфичность достигает 86,4%.

Обращает на себя внимание, что в группе высокого риска в общей сложности наследственная тромбофилия была в 5 раз выше (30,6%), чем в группе с низким риском и отсутствием ПЭ (5,9%) ($p<0,001$). При этом у пациенток группы высокого риска, согласившихся на превентивные мероприятия, частота наследственной тромбофилии была относительно высокой и составила - 32,9%.

Нарушения системы гемостаза у пациенток с риском развития ПЭ были обусловлены полиморфизмами MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы) ($n=22$ - 34,4%), PAI-I ($n=18$ - 28,1%), фактора V (лейденская мутация) ($n=24$ - 34,5%). В группе низкого риска Лейденовская мутация была у 5 (45,5%), а полиморфизм ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) у 6 (55,5%). Обращает на себя внимание, что как среди пациенток с ПЭ как высоким, так и низким риском развития осложнения, в 100% наблюдениях отмечался полиморфизм ингибитора активатора плазминогена.

Учитывая наличие наследственной тромбофилии, а также согласно рекомендациям гематолога, в рамках персонифицированного подхода данным пациенткам была рекомендована комбинированная терапия, включающая прием препаратов низкомолекулярного гепарина. Можно предположить, что именно использование эноксапарина натрия в данной подгруппе способствовало тому, что ПЭ развилась только у 1 (5,9%), что может свидетельствовать об эффективности комбинированной терапии в профилактике ПЭ у пациенток с наследственными патологиями свертывающей системы крови.

По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что разнообразие клинических факторов риска приводит к неадекватной оценке возможности развития болезни. Полученные данные свидетельствовали о том, что прогнозирование ПЭ в 11–14 недель на основании только анамнеза и экстрагенитальной патологии сложная задача и менее эффективна без учета

дополнительных исследований.

Учитывая важность более точного выделения групп высокого риска и определение отклонений, способствующих развитию ПЭ, для подбора дополнительных методов профилактики, нами были проанализированы результаты инструментальных и лабораторных методов исследования.

Особое внимание было уделено белковым биомаркерам, таким как ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (РАРР-А), плацентарный фактор роста (PLGF), и показателям доплерометрии маточных артерий в 11–14 недель гестации, в частности, пульсационному индексу (ПИ).

Ранее в научной среде РАРР-А считался одним из перспективных показателей, способных эффективно спрогнозировать данное осложнение беременности (Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides КН. 2010, Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides КН. 2013, Poon, L.C., Nicolaides КН. 2014). Научные работы указывали на высокую значимость РАРР-А в прогнозировании ПЭ. Ряд исследователей [18,17,27,93] в своих работах показали сниженный уровень РАРР-А в 11–14 недель у беременных, у которых в III триместре развилась ПЭ различной степени тяжести. Был сделан вывод, что снижение уровня этого протеина на доклинической стадии развития ПЭ можно использовать, как предиктор этого заболевания.

В течение многих лет Kypros Nicolaides и соавторы изучали большое количество потенциальных биомаркеров и в начале 2000х ими был предложен скрининг для прогнозирования развития ПЭ, включающий данные анамнеза, определение среднего АД (САД) и РАРР-А в качестве биохимического маркера [162,163,27,31]. Согласно результатам исследований 35000 беременных, при использовании подобного скрининга частота развития ПЭ до 37 недель составила около 56% [31].

Использование различных комбинаций факторов, прогнозирующих развитие ПЭ, показало увеличение эффективности используемого скрининга. Так скрининг, состоявший из комбинации САД, РАРР-А и пульсационного индекса маточных артерий (ПИ МА), позволил увеличить долю истинно положительных эпизодов ПЭ

до 68% [162,163,27,31]. Однако, при исключении PAPP-A из данного алгоритма эффективность скрининга не изменялась, что говорит о низкой ценности данного показателя, как прогностического маркера ПЭ.

В нашем исследовании в группах высокого и низкого рисков уровень PAPP-A составили $Me=0,910$ [0,69;1,37] и $Me=0,896$ [0,678;1,216] соответственно и достоверно не отличались ($p=0,76$).

Согласно данным литературы, развитие ПЭ может быть обусловлено снижением уровня PAPP-A ниже 0,5 МоМ. При анализе пациенток в нашем исследовании со сниженными показателями PAPP-A было определено, что в группе высокого риска низкие значения PAPP-A ($<0,5$ МоМ) были лишь у 30 (14,4%), в группе низкого риска у 12 (11,8%) и достоверно не отличались.

Обращает на себя внимание, что у беременных с ПЭ, отказавшихся от превентивной терапии, у четверти показатели ассоциированного плазменного протеина – А были ниже 0,5 МоМ, среди получавших профилактическое лечение – 11,8% ($p<0,05$). При этом у пациенток с физиологическим течением беременности низкие значения PAPP-A ($<0,5$ МоМ) отмечались достоверно чаще среди прошедших превентивные мероприятия ($n=32$ – 20,3%), чем у отказавшихся от них ($n=1$ – 3,3%) ($p<0,05$). Можно предположить, что полученные результаты указывают на отсутствие прямой связи между низкими показателями плазменного протеина-А с осложнением беременности ПЭ, а также на отсутствие влияния существующей превентивной терапии на уровень PAPP-A.

Согласно ROC анализу чувствительность и специфичность PAPP-A, как фактора риска ПЭ, в нашем исследовании составили 67% и 65% соответственно, а площадь под кривой составила 0,430, что свидетельствует о его низкой прогностической значимости. Учитывая наши результаты, полагаем, что использование ассоциированного с беременностью плазменного протеина-А, как изолированного фактора риска развития ПЭ, нецелесообразно и малоэффективно.

Полученные учеными (Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH., 2010; Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH., 2013; Poon, L.C., Nicolaides KH., 2014) результаты также их не удовлетворили, поэтому были

продолжены поиски более результативных маркеров развития ПЭ. Дальнейшие исследования ангиогенных и антиангиогенных факторов, выделяемых плацентой, позволило выделить плацентарный фактор роста (PLGF), как новый потенциально эффективный прогностический фактор развития ПЭ.

Согласно литературным данным [32,27,190], низкие показатели PLGF могут быть предикторами развития ПЭ на доклинической стадии. Анализ наших результатов также показал, что пациентки с высоким риском развития ПЭ имели более низкие значения плацентарного фактора роста ($Me=0,50$ [0,300;0,720]), нежели пациентки с низким риском ($Me=0,730$ [0,572;0,972]). Все пациентки согласились на проведение профилактических мероприятий, однако, проведенный статистический анализ не подтвердил эффективность проведенной превентивной терапии в данной когорте пациенток.

Согласно результатам анализа скрининга ПЭ Kypros Nicolaides и соавторами, включавшего данные САД, ПИ маточных артерий, PLGF и PAPP-A, частота прогнозирования поздней формы ПЭ составила 75% при 10% частоте ложноположительных результатов [31,162,163,27]. Примечательно, что при исключении из данной комбинации ассоциированного с беременностью плазменного протеина-A эффективность скрининга не снижалась, что может указывать на низкую ценность PAPP-A, как прогностического маркера, о чем указывают полученные нами результаты.

Основным симптомом и предрасполагающим фактором развития ПЭ является артериальная гипертензия (АГ). Согласно метанализу, проведенному Snossen JS и соавторами [164,165,166], значение среднего артериального давления (САД) более эффективный предиктор преэклампсии, чем индивидуальная оценка систолического и диастолического артериального давления. САД определяя тканевую инфузию, позволяет наиболее полно судить о снабжении тканей кровью [164,165,166].

В нашем исследовании учитывались значения САД пациенток, которые определялись во время первого пренатального скрининга согласно правила FMF (Fetal Medicine Foundation – Фонд медицины плода). При сравнении показателей

пациенток, вошедших в группы высокого ($Me=87$ [83;93]) и низкого рисков ($Me=83$ [80;88]) не было выявлено статистически значимых отличий, при этом показатели находились в пределах нормы САД (70–110 мм.рт.ст). Следует подчеркнуть, что у 175 пациенток, согласившихся на превентивную терапию, вне зависимости от отсутствия ($n=158$) или развития ПЭ ($n=17$) в последующем, уровень САД был выше ($Me=92$ [85,5; 98,5]), чем у пациенток ($n=34$) отказавшихся от лечения ($Me=83$ [75,5;90,5]). Однако, при этом показатели среднего артериального давления находились в пределах нормальных значений (70–110 мм.рт.ст). Персональный анализ определил, что высокие значения САД были у 9 (4,3%) пациенток, из которых преэклампсия умеренной степени была отмечена у 1 (11%). Учитывая результаты нашего исследования, мы предполагаем, что полученные значения САД связаны с тем, что пациентки с артериальной гипертензией исходно получали антигипертензивную терапию, в связи с чем цифры артериального давления имели нормальные значения.

Результаты многочисленных исследований доказали весомый вклад нарушения кровоснабжения матки в развитие преэклампсии и наиболее значимым и информативным показателем является пульсационный индекс (ПИ) [70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,65,119,116,121,27,28]. Анализ полученных нами в ходе исследования данных показал, что значения ПИ у пациенток, отнесенных в группу высокого риска по развитию ПЭ, были в 1,3 раза больше ($Me=1,346$ [1,140;1,510]), чем у таковых при низком риске ($Me=1,015$ [0,828;1,205]). Можно предположить, что данный факт указывает на изначальные нарушения кровотока в маточных артериях, что может способствовать развитию ПЭ в последующем.

Детальный анализ выявил, что показатели доплерометрии маточных артерий в 11–14 недель гестации пациенток группы высокого риска ($Me=1,346$ [1,140;1,510]), с развившейся в последующем ПЭ и **отказавшихся от проведения превентивных мер** ($Me=1,547$ [1,520;1,750]), были самыми высокими. Данный факт указывает, что исходное нарушение кровотока в маточных артериях оказалось ведущей причиной развития ПЭ. **Возможно, что своевременно назначенная и проведенная превентивная терапия ацетилсалициловой кислотой у данных**

пациенток могла бы предотвратить осложнение беременности.

Также обращает на себя внимание нормальные показатели кровотока в маточных артериях у пациенток с ПЭ, но отнесенных программой Astraia в группу низкого риска. Возможно, данный факт являлся причиной внесения беременных в группу низкого риска, что и послужило причиной недостаточной настороженности в их отношении.

Проведенный ROC-анализ показал среднюю значимость пульсационного индекса, как прогностического маркера ($AUC=0,600$, чувствительность 75%, специфичность 65%).

Был проведен расчет вероятности осложнения беременности преэклампсией в зависимости от наличия или отсутствия изменений значений плазменных белков и пульсационного индекса маточных артерий. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при гемодинамических нарушениях вероятность развития ПЭ составила 1:8 (12,5%), тогда как при ПИ в пределах нормальных значений снижалась в 1,4 раза. При этом среди пациенток с ПЭ, отказавшихся от профилактической терапии, исходное нарушение кровотока отмечено у всех, а у согласившихся – у 23,5%. При изменении показателей плазменных биомаркеров частота развития ПЭ снижалась до 1:15 (6,7%). Среди пациенток с ПЭ, отказавшихся от превентивных мероприятий, частота изменения плазменных белков составила 25%, а у согласившихся – 11,8% ($n=2$). Наши результаты также подтверждали данные литературы и показали, что изменения гемодинамики маточных артерий более прогностически значимый фактор, чем показатели плазменных белков крови [31,162,163,27].

Согласно заявленным авторами современного программного обеспечения для проведения первого пренатального скрининга Astraia с помощью данной программы возможно спрогнозировать 100% (95% CI, 80–100%) ранней ПЭ, 75% (95% CI, 62–85%) поздней ПЭ при 10% частоте ложноположительных результатов. Однако, полученные нами результаты не согласуются с данными авторов.

В 2021 г. опубликовали результаты проспективного когортного исследования, проведенного в Индии в течении 2 лет, в котором определяли

эффективность предлагаемого европейскими коллегами скрининга у женской популяции южно-азиатской региона [167]. Так как пациентки данного региона в исследованиях команды Kypros Nicolaides не участвовали, то подобный анализ был очень перспективным. Согласно сделанному заключению алгоритм фонда медицины плода не показал заявленной эффективности, однако, результат был удовлетворительным. В связи с чем индийские ученые сделали вывод, что нормативные значения факторов риска, используемых алгоритмом, должны быть изменены и адаптированы для коренных жительниц Южной Азии [167]. Женщины нашей страны также не были включены в исследования Фонда медицины плода. Поэтому можно предположить, что для сравнительного анализа и наибольшей эффективности программы Astraia, необходимо провести исследования у нас в стране для коррекции референсных значений, применяемых в программе факторов, что, возможно, позволит повысить результативность.

В связи с отсутствием значимого снижения частоты развития ПЭ, было решено продолжить нашу работу по поиску более эффективных факторов прогнозирования.

4.2 Метаболомный анализ плазмы крови в патогенезе ПЭ

На проспективном этапе обследованы 107 пациенток.

В исследование были включены:

- Беременные, обследованные в III триместре с физиологическим течением беременности (n=20) и ПЭ (n=31) различной степени тяжести: у 10 (32,3%) – умеренной степени, у 21 (67,7%) тяжелой.
- беременные в I триместре (n=53), у которых в последующем у 6 (11,3%) развилась умеренная ПЭ.

Пациентки вошедшие в исследование были родоразрешены в сроки 26–40 нед. Все дети родились живыми.

С целью выявления новых прогностических маркеров ПЭ и определения их значимости образцы крови исследуемых подверглись масс-спектрометрическому

анализу.

В последние годы активно используются аналитические платформы, позволяющие одномоментно определить в биопrobe почти всю совокупность метаболитов. Такая совокупность называется метаболом. Это и определило актуальность метаболомных тестов в создании новых диагностических методов, которые показали свою эффективность в прогнозировании заболеваний, со схожим ПЭ патогенезом, таких как атеросклероз, инсульт, инсулинорезистентность и тд (Абдуллаев А. А., Абдуллаева Г. Ж., Юсупова Х. Ф. Метаболомные подходы в изучении сердечно-сосудистых заболеваний). Научных трудов по определению метаболомного профиля при ПЭ в Мире незначительное количество. В настоящее время идет накопление фактов его изменения при различных осложнениях беременности и оценке их прогностической значимости.

При проведении метаболомного анализа было зарегистрировано 14087 масс, задетектировано и идентифицировано 1234 химических вещества.

В первой части исследования у пациенток в III триместре были отмечены 9 эндогенных метаболитов в плазме крови, частота встречаемости которых значимо отличалась при физиологическом течении беременности и при развитии ПЭ ($p < 0,05$). Данные метаболиты по своей природе являются фосфо-, сфинголипидами и сахарами.

К липидам относились длинноцепочечные жирные кислоты (Neuroprotectin D1; Cer(d18:0/20:0)), фосфо- и сфинголипиды (3-2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol, Biotinyl-5'-AMP, Allolithocholic acid, N-Acetyl-D-glucosaminylphosphatidylinositol, Dodecanedioylcarnitine, Estriol-16-Glucuronide), к сахарам – ADP-glucose.

Проведен анализ частоты встречаемости данных метаболитов у беременных в III триместре при физиологически протекающей беременности и ПЭ различной степени тяжести, а также расчет относительного риска развития ПЭ при наличии выбранного метаболита, при обследовании в I триместре.

Среди идентифицированных соединений у пациенток с ПЭ были выявлены с высокой частотой встречаемости производные карнитина – Dodecanedioylcarnitine

(HMDB13327). Карнитин играет важную роль в метаболизме жирных кислот, и необходим для их транспорта между внутренней и внешней мембраной митохондрий. Одновременно он связывает токсичные метаболиты, в том числе ацильные группы, которые впоследствии элиминируются в виде ацилкарнитинов с мочой [3]. В работах U Keller и I Thiele было показано, что концентрация карнитина и его производных в плазме крови у пациенток заметно снижается во время беременности [4].

В нашем исследовании обращает на себя внимание, что в III триместре Dodecanedioylcarnitine (HMDB13327) был определен только при развитии ПЭ. При ПЭ наблюдается значительное повышение уровня карнитина и его производных, в первую очередь ацилкарнитинов [208]. Такое повышение наряду с увеличением общего уровня липидов подтверждает роль нарушения липидного обмена в патофизиологии преэклампсии. Предполагается, что токсичные метаболиты (производные карнитина и тд), возникающие в результате аномального перекисного окисления жирных кислот в плаценте, обуславливают эндотелиальную дисфункцию. Аналогичные данные были получены в исследовании Ingrid G I Thiele et al. [208].

Одним из идентифицированных метаболитов является Neuroprotectin D1 (HMDB03689). Согласно литературным данным, данное соединение относится к аутоактоидным протекторам, участвующим в паракринной передаче сигналов [193]. Протекторные соединения обладают противовоспалительным и защитным действием в нейронных системах, при инсульте и животных моделях болезни Альцгеймера¹⁵ [198].

Метаболит Neuroprotectin D1 (HMDB03689) не был выявлен ни у одной пациентки с физиологическим течением беременности, тогда как при развитии осложнения отмечен у 16,1% ($p < 0,05$). Примечательно, что данное соединение определялось только у пациенток с тяжелым течением ПЭ, что может указывать на его диагностическую значимость при ухудшении состояния.

Интерес вызывает компонент сета Estriol-16-Glucuronide (HMDB06766),

¹⁵ https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0003689#biological_properties

который относится к группе стероидных гормонов, определяющих адекватную адаптацию сосудов и кровоснабжение в матке и плаценте [6,7,206]. Взаимосвязь между уровнем стероидных гормонов и функцией материнской сердечно-сосудистой системы и плаценты заслуживает внимания и дальнейшего изучения.

В нашем исследовании частота встречаемости Estriol-16-Glucuronide (HMDB06766) превалировала у пациенток с ПЭ и составила 16,1%, тогда как у здоровых была определена лишь у 5,0% ($p < 0,05$). При этом данный метаболит был зарегистрирован только при тяжелой степени ПЭ. Связь со сроком развития осложнения не установлена. Что, возможно, делает данное соединение потенциальным биомаркером развития тяжелой ПЭ. Подтверждением этому является то, что у пациенток с ЗРП данный метаболит не выявлен.

Желчные кислоты Allolithocholic acid (HMDB00381) представлены в составе сета эндогенных метаболитов. Они обладают мощным токсическим свойством, в том числе в клеточных мембранах [195,196,197]. В некоторых исследованиях отмечается повышение уровня желчных кислот в крови беременных с ПЭ [8,9]. Патологические механизмы, вызывающие нарушение функции печени при ПЭ, могут предрасполагать к холестазу и повышению уровня желчных кислот [10].

В проводимом исследовании выявлено значимое отличие в распространенности данного соединения при физиологической беременности и осложненной ПЭ (5,0% и 22,6% соответственно) ($p < 0,05$). Индивидуальный анализ показал, что среди пациенток с ПЭ, вошедших в исследование в III триместре, с повышением указанного метаболита отмечалось увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Другой компонент списка метаболитов Biotinyl-5'-AMP (HMDB04220) является активной формой биотина. В клетках биотин необходим для поддержания метаболического гомеостаза и в качестве регулятора экспрессии генов, играет важную роль в глюконеогенезе, синтезе жирных кислот и метаболизме углеводов, выступая в роли кофактора карбоксилаз – пируваткарбоксилазы, пропионил-СоА-карбоксилазы, метилкротонил-СоА-карбоксилазы и двух форм ацетил-СоА-карбоксилаз [11].

В литературе (Bloham DL, Bullen BE, Walters BN, Lao TT) обсуждается значение для энергетического состояния плаценты при преэклампсии нарушения обмена углеводов (гликолиз/глюконеогенез), содержания адениннуклеотидов, в том числе ADP-glucose [12]. На сегодня нет прямых доказательств связи между измерением концентрации адениннуклеотидов и энергетическим балансом (показатель окислительно-восстановительного состояния цитоплазматического восстановленного никотинамидадениндинуклеотида/никотинамидадениндинуклеотида). Вероятно, в плаценте матерей с преэклампсией развиваются метаболические аномалии обмена углеводов, которые впоследствии могут приводить к изменениям энергетического состояния плаценты [12,14].

При развитии ПЭ соединения N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol (HMDB01445) и ADP-glucose (HMDB06557) были выявлены почти в 5–6 раза чаще, чем у таковых при неосложненной беременности. Оба соединения превалировали у беременных с поздней ПЭ (36,8% и 21,5% соответственно).

N-Acetyl-D-glucosaminyldiphosphodolichol (HMDB01445)¹⁶ принимает участие в нарушении проницаемости и транспортной активности клеточной мембраны.

Обращает на себя внимание, что соединения Dodecanedioylcarnitine (HMDB13327) и Neuroprotectin D1 (HMDB03689) не были зарегистрированы у пациенток с задержкой роста плода без ПЭ.

Соединение Allolithocholic acid (HMDB00381) превалировало у пациенток с ЗРП и составило 28,6%, тогда как при беременности, протекающей без осложнения, регистрировалось лишь у 5,0%. Данное соединение заслуживает проведения дальнейшего исследования и может являться потенциальным биомаркером ЗРП. Согласно данным литературы и Базе данных метаболома человека (The Human Metabolome Database¹⁷ (HMDB)) [191], обнаруженные метаболиты в основном имели значение в стабилизации структуры клеточных мембран и мембран органелл.

Таким образом, полученные результаты указывает на то, что

¹⁶<https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0001445>

¹⁷ <https://hmdb.ca>

детектированный сет эндогенных метаболитов может быть вовлечен в патологические процессы, влекущие за собой развитие ПЭ.

4.3 Метаболомный анализ плазмы крови в прогнозировании ПЭ в I триместре

С целью прогнозирования ПЭ были обследованы 53 беременных в I триместре, из которых у 6 (11,6%) в III триместре развилась ПЭ.

Анализ выявил, что у всех пациенток с ПЭ ($n=6$), были определены эндогенные метаболиты, имеющих значение в патогенезе ПЭ, частота их встречаемости статистически значимо отличалась от таковых пациенток с физиологическим течением беременности ($p<0,05$).

У беременных с физиологическим течением беременности данные метаболиты были выявлены в незначительном количестве - от 0 до 4%. Обращает на себя внимание, что 3 из 9 соединений из выделенного сета метаболитов были зарегистрированы у пациенток в I триместре, чья беременность не осложнилась ПЭ: Dodecanedioylcarnitine (HMDB13327), Biotinyl-5'-AMP (HMDB04220) и Allolithocholic acid (HMDB00381). Все 3 соединения относятся к классу сфинголипидов.

При оценке изменений данных метаболитов в III триместре, было определено, что у беременных без ПЭ частота данных соединений также оставалась на достаточно низком уровне и не превышала 5%, тогда как у пациенток с развившимся осложнением их встречаемость была в 4–5 раз выше (19,4%–22,6%).

В 2004 г. Ingrid G.I. Thiele и соавторы [208] провели сравнительный анализ уровня карнитина в плазме беременных с ПЭ и без нее, также оценивалась роль аномального окисления жирных кислот в патогенезе ПЭ [208]. Согласно результатам исследования, увеличение концентрации карнитина в плазме крови, одновременно с накоплением липидов, ингибирует аномальный липидный метаболизм в патогенезе ПЭ. Ученые предположили, что токсичные метаболиты, возникающие в результате аномального окисления жирных кислот в плаценте, способствуют эндотелиальной дисфункции и, как следствие, развитию ПЭ [208].

Koster et al. (2015 г.) также по результатам своего исследования пришли к выводу, что ацилкарнитины могут быть прогностическим маркером для выявления пациентов с риском развития ПЭ в I триместре [209].

В 2020 г. Guihong Liu и соавторы [209] оценивали профиль аминокислот и ацилкарнитина у беременных, чья беременность осложнилась ПЭ. Было заключено, что концентрация исследуемых аминокислот и ацилкарнитина были значительно выше у пациенток с ПЭ, чем у здоровых беременных.

Biotinyl-5'-AMP (HMDB04220) функционально связан с биотином, который играет важную роль в глюконеогенезе. Опубликовано скудное количество исследований о прямой связи данного метаболита с развитием осложнений беременности.

Согласно данным исследований [210], субклинический дефицит биотина может быть причиной врожденных дефектов плода. В настоящее время, по разным оценкам, дефицит данного соединения развивается у не менее чем трети женщин во время беременности. Индивидуальный анализ показал, что в нашем исследовании частота данного сфинголипида, по сравнению с I триместром, увеличилась в III триместре в 3,6 раз. Он был детектирован у 14,3% беременных с ЗРП, что в 3 раза выше, чем у здоровых беременных, и в 1,8 раз, чем у пациенток с ПЭ и без ЗРП. Можно предположить, что выявление Biotinyl-5'-AMP (HMDB04220) даже в незначительном количестве (4%) в I триместре, может являться признаком имеющихся отклонений в метаболизме клеток, что в последующем может повлечь развитие осложнений.

6 из 9 эндогенных соединений не были задектированы у пациенток в I триместре с физиологическим течением беременности. Данные метаболиты относились к фосфо-, сфинголипидам и сахарам.

Анализ встречаемости выявленных метаболитов в I и III триместрах в зависимости от исхода беременности показал, что частота предложенного сета метаболитов при ПЭ составила 64,3–100,0%, тогда как при физиологической беременности не превышала 35,7%. Полученные данные могут подтвердить роль предложенных метаболитов в патогенезе ПЭ.

В 2014 г. ирландская лаборатория метаболомной диагностики получила финансирование для исследования метаболомного профиля пациенток при ПЭ и, благодаря полученным результатам, разработала первый в мире диагностический набор для предсказания развития ПЭ - PrePsia™ V1.0 [205]. Данный тест находится на этапе разработки, об его эффективности и определяемых показателях в литературе пока еще не сообщается.

Но данная тенденция демонстрирует вектор развития современной науки и указывает на перспективность омиксных анализов в диагностике и прогнозировании ПЭ. Это позволит прояснить этапы патогенеза ПЭ и своевременно профилировать его развитие, что неизбежно приведет к улучшению пренатальных исходов.

Таким образом, учитывая полученные нами данные, можно предположить, что выделенные метаболиты (n=9) могут расцениваться как потенциальные биомаркеры развития преэклампсии и после проведения расширенного исследования могут быть использованы как дополнительные предикторы в рамках первого пренатального скрининга в 11–14 недель гестации. Расширение перечня факторов риска и использование комбинированного скрининга может позволить увеличить чувствительность и специфичность скрининга, провести более прицельную профилактическую терапию, что позволит значимо снизить частоту осложнения беременностей.

Метаболомный анализ является перспективным методом исследования, который может улучшить прогнозирование ПЭ и эффективность современных лабораторных анализов.

Выявленные метаболиты, относящиеся к фосфо- и сфинголипидам, длинноцепочечным жирным кислотам и сахарам могут быть использованы как в III триместре для оценки степени тяжести ПЭ, так и в I триместре с целью прогнозирования заболевания.

Внедрение его в широкую практику в настоящее время еще затруднено в связи с отсутствием повсеместного распространения лабораторий с гибридным квадруполь-времяпролетным масс-спектрометром.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты проведенного исследования создают основу для улучшения эффективности имеющихся алгоритмов прогнозирования развития преэклампсии. Это позволит провести своевременные превентивные мероприятия и значительно снизить частоту развития осложнений.

Целесообразно продолжить дальнейшее исследование метаболомного профиля беременных с ранней и тяжелой преэклампсией, разработать принципы персонализированной терапии, оценить ее влияние на развитие осложнения беременности с помощью масс-спектрометрического анализа.

ВЫВОДЫ

1. Прогнозирование ПЭ должно быть комплексным с использованием данных анамнеза, экстрагенитальной патологии, объективных методов исследования.
2. Клинические параметры (наследственная тромбофилия, ХАГ, НЖО) позволяют прогнозировать развитие ПЭ с чувствительностью 12,8–17,9% и специфичностью 75,9–86,4%.
3. Изменение плазменного белка (РАРР-А) (чувствительность 67%, специфичность 65%) не является прогностически значимым для прогноза ПЭ и выделения группы риска по развитию ПЭ.
4. Из комплекса объективных параметров, входящих в программу пренатального скрининга Astraia, наибольшей значимостью в плане прогноза ПЭ обладает пульсационный индекс маточных артерий (AUC=0,600, чувствительность 75%, специфичность 65%).
5. Проведение ПМ с 12–14 недель гестации у пациенток с факторами риска развития ПЭ снижает частоту развития осложнения.
6. Наиболее эффективным у пациенток с исходными изменениями гемостаза и наследственными тромбофилиями является использование низкомолекулярного гепарина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или дипиридамолом.
7. При проведении масс-спектрометрического исследования липидного профиля у беременных с ПЭ выявлены 9 значимых соединений (Neuroprotectin D1, 3-2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-4-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol, Biotinyl-5'-AMP, Cer(d18:0/20:0), Allolithocholic acid, Estriol-16-Glucuronide, Dodecanedioylcarnitine, N-Acetyl-D-glucosaminylphosphatidylinositol, ADP-glucose), использование которых возможно для прогнозирования развития ПЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более эффективного выделения групп риска по развитию ПЭ необходимо:
 - учитывать состояние гемодинамики в маточных артериях;
 - считать значимыми повышение ПИ до 1,5 МоМ и выше в 11–14 недель гестации.
2. Профилактическая терапия ПЭ должна быть персонифицирована с учетом клинических и биохимических факторов заболевания.
3. Для снижения риска развития ПЭ рекомендуется проведение прегравидарной подготовки пациенток с учетом имеющихся факторов риска развития заболевания.
4. Прегравидарная подготовка должна быть направлена на нивелирование факторов рисков заболевания. Особое внимание следует уделить нормализации жирового обмена, исходному нарушению кровотока в маточных артериях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АСК - ацетилсалициловая кислота

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ВР - высокий риск

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ДЗМ - департамент здравоохранения г. Москвы

ДИ - доверительный интервал

ЖК - жирные кислоты

ЗРП - задержка роста плода

ИМТ - индекс массы тела

ИР - индекс резистентности

МА - маточные артерии

МС - масс-спектрометрический анализ

НЖО - нарушение жирового обмена

НР - низкий риск

ПИ - пульсационный индекс

ПТ - профилактическая терапия

ПЭ - преэклампсия

САД - среднее артериальное давление

СДО - систоло-диастолическое отношение

ХАГ - хроническая артериальная гипертензия

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

β -ХГЧ - β -субъединица хорионического гонадотропина человека

ЧСС - частота сердечных сокращений

ACOG - Американским обществом акушеров и гинекологов

AUC - площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций

FIGO - международная федерация акушерства и гинекологии (The International

Federation of Gynecology and Obstetrics)

FMF - фонд медицины плода

IGFBP-4 - инсулиноподобный фактор роста

MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

NICE - Национальным институтом здоровья Великобритании

P - достоверность

PAI-I - ингибитор активатора плазминогена

PAPP-A - ассоциированный с беременностью плазменный протеин-A

PLGF - плацентарный фактор роста

sFlt-1- fms-подобная тирозинкиназа-1

VEGF - фактора роста эндотелия сосудов

VEGFR-1 - растворимая свободная форма рецептора Flt-1

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5772493/>
2. A.A.F. El-Sayed / Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 56 (2017) 593e598
3. Increased Plasma Carnitine Concentrations in Preeclampsia Ingrid G. I. Thiele, MD , Klary E. Niezen-Koning, PhD , Albert H. van Gennip, PhD , and Jan G. Aarnoudse, MD, PhD
4. <https://www.nature.com/articles/ejcn200936>
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121560/>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7027096/>
7. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2018.1564742?af=R&journalCode=igye20>
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117597/>
9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979617/>
10. <https://europepmc.org/article/med/15117597>
11. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0004220>
12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605274/>
13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605274/>
14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076444/>
15. Савельева Г.М., Шалина Р.И, Ходжаева З.С. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.-2021 г.
16. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789244548332_rus.pdf;jsessionid=D530E0269467BE826F5D488E9826B8EC?sequence=8.](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789244548332_rus.pdf;jsessionid=D530E0269467BE826F5D488E9826B8EC?sequence=8)
17. O’Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., de Alvarado M., Carbone I.F., Dutemeyer V., Fiolna M., Frick A., Karagiotis N., Mastrodima S., de Paco Matallana C., Papaioannou G., Pazos A., Plasencia W., Nicolaides K.H. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–

- 13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations
// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. P. 756–760.
18. Макацария А.Д., Бреннер Б., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике. 2016. 283-284с. [Makatsaria A.D., Brenner B., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Systemic ve-nous and arterial thromboembolism in obstetric and gynecological practice. 2016. 283-284p. (in Russian)].
 19. Воронин, К.В, Крячкова Н.В., Яковлева Н.И., Кульберг А.Я. Некоторые показатели иммунитета в диагностике претоксикоза у женщин с повышенным риском развития позднего токсикоза.//*Акушерство и гинекология*/-1991. -2. -с. 26-28
 20. Крячкова Н.В., Неустроева Е.А., Шевцова А.И., Яковлева Н.И. и др. Состояние опсонизирующей системы крови и катаболизм клеточных рецепторов при позднем гестозе. //Вопросы охраны матери и детства/. – 1990. -т. 35. -7. -с .41-43
 21. Лийвранд В.Э., Яльвисте Х.И. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови при позднем токсикозе беременных. -Тарту, 1987. – с.138-139.
 22. Стрижова Н.В. Современные представления о патогенетических механизмах позднего токсикоза беременности.//*Акушерство и гинекология*/. -1985. -5. -с. 15-17
 23. Хугаева Ю.П. Ранняя диагностика позднего токсикоза беременных методом тепловидения.//Автореферат дисс. Канд. Мед. Наук. -Л./-1989.
 24. Прогнозирование позднего токсикоза беременных на основе скрининга отборочными тестами / К.В. Воронин [и др.] // Вопросы охраны материнства и детства.- 1985.- №12.- С.45-46.
 25. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline; 25 June 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng133.
 26. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia; 2019. DOI:10.1097/AOG.0000000000003018
 27. Poon L.C.Y., Staboulidou I., Maiz N., Plasencia W. Hypertensive disorders in

- pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. V. 34. P. 142–148.
28. Arakaki T., Hasegawa J., Nakamura M., Hamada S., Mishina M., Takita H., Ichizuka K., Sekizawa A. Prediction of early and late onset pregnancy induced hypertension using the three-dimensional ultrasound placental volume and uterine artery Doppler findings // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. P. 539–543.
 29. Redman C.W.G. (1991), Granger J.P. (2001), Levine R.J. et al. (2006), Scott F. et al. (2009). 147, 158, 181, 186
 30. E. Scazzocchio и соавт.
 31. First Trimester Prediction and Prevention of Pre-term Pre-eclampsia. A transcript of Professor Kypros Nicolaides's webcast, broadcast on April 24th 2018
 32. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Князев П.В. Прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения. *Пренат. Диагн.* 2018; 17(3): 261–266. doi: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-261-266
 33. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O., Mittal P., Vaisbuch E. et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 (11): 1021–38.
 34. Paré E., Parry S., McElrath T.F., Pucci D., Newton A., Lim K.H. // *Obstet. Gynecol.* 2014. V. 124(4). P. 763–770.
 35. Bodnar L.M., Ness R.B., Markovic N., Roberts J.M. // *Ann. Epidemiol.* 2005. V. 15(7). P. 475–482.
 36. Frederick O., Rudra C.B., Miller R.S., Foster J.C., Williams M.A. // *Epidemiology.* 2006. V. 17(4). P. 428–434.
 37. Wojcik-Baszko D., Charkiewicz K., Laudanski P. // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018. V. 139. P. 19–23.
 38. Anand S., Young S., Esplin M., Peadar B., Tolley H.D., Porter T.F., Varner M.W., D'Alton M.E., Jackson B.J., Graves S.W. // *J. Lipid Res.* 2016. V. 57. P. 687–696.

39. Kenny L.C., Broadhurst D.I., Dunn W., Brown M., North R.A., McCowan L., Roberts C., Cooper G.J., Kell D.B., Baker P.N. // *Hypertension*. 2010. V. 56. P. 741–749.
40. Li N, Zhang F. // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2016. V. 21. P. 1296–1313.
41. De Oliveira L., Camara N.O., Bonetti T., LoTurco E.G., Bertolla R.P., Moron A.F., Sass N., Da Silva I.D. // *Clin. Biochem*. 2012. V. 45. P. 852–855.
42. Торховская Т.И., Захарова Т.С., Короткевич Е.И., Ипатова О.М., Маркин С.С. // *Биоорган. химия*. 2019. Т. 45(5). С. 1–14. [Torkhovskaya T.I., Zakharova T.S., Korotkevich E.I., Ipatova O.M., Markin S.S. // *Russ. J. Bio- org. Chem*. 2019. V. 45(5). P. 335–346.]
43. Quehenberger O., Dennis E.A. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365(19). P. 1812–1823.
44. Korkes H.A., Sass N., Moron A.F., Câmara N.O., Bonetti T., Cerdeira A.S., Da Silva I.D., De Oliveira L. // *PLoS One*. 2014. V. 9(10). e110747.
45. Fahy E., Subramaniam S., Murphy R.C., Nishijima M., Raetz C.R., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Wake- lam M.J., Dennis E.A. // *J. Lipid Res*. 2009. V. 50 (Suppl). P. S9–S14.
46. Nelson G.J. (Ed.) // *Blood Lipids and Lipoproteins: Quantitation, Composition, and Metabolism*. Wiley- Interscience, New York, 1972. p. 980.
47. Маркин С.М. Ольбинская Л.И., Торховская Т.И. // *Фосфолипидная терапия атеросклероза*. М.: Белый ветер, 2016. 194 с.
48. Алесенко А.В., Лебедев А.Т., Курочкин И.Н. // *Био- мед. химия*. 2018. Т. 64(6). С. 487–495.
49. Jarvie E., Hauguel-de-Mouzon S., Nelson S.M., Sat- tar N., Catalano P.M., Freeman D.J. // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2010. V. 119(3). P. 123–129.
50. Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Медведева Н.В., Торховская Т.И., Ипатова О.М., Арчаков А.И., Малышев П.П., Кухарчук В.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В., Дедов, И.И. // *Биомед. химия*. 2015. Т. 61(1). С. 7–18.
51. Hyötyläinen T., Orešič M. // *Anal. Bioanal. Chem*. 2015. V. 407(17). P. 4973–4993.

52. Dobierzewska A., Soman S., Illanes S.E., Morris A.J. // PLoS One. 2017. V. 12(4). e0175118.
53. <http://www.fp7-improved.eu/tags/prepsia>
54. Коновалова О.В./Диссертация/ Тяжелые формы гестоза. Прогнозирование и профилактика – Москва – 2012г.
55. Грищенко В.И. Современные методы диагностики и лечения позднего токсикоза беременных / В.И. Грищенко.- М.: Медицина, 1977.
56. Мериакри В.С. Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика ОПГ-гестоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.С. Мериакри. -СПб., 1993.-39 с.
57. Шалина Р.И. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и терапии ОПГ-гестозов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Р.И. Шалина.-М., 1995.-46 с.
58. Стрижова Ы.В. Современные представления о патогенетических механизмах позднего токсикоза беременности /И.В. Стрижова // Акушерство и гинекология.-1985.-№5.- С. 16-17.
59. Roberts J.M. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension / J.M. Roberts, C.W. Redman // Lancet.- 1993.- Vol.341.- P.1447-1451.
60. Tests Of Fetal Wellbeing In The Third Trimester Of Pregnancy / G. Hughes [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.-1980.- Vol.87,№8.- P. 650-656.
61. Haemodynamics of gestational hypertension: pathophysiological and clinical considerations / J. Kusniar [et al.] // Clin.Exp.Hypertens.- 1986.- Vol.5.-P.79-85.
62. Савельева Г.М. Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия / Г.М. Савельева, В.С. Ефимов, А.З. Кашежева // Акушерство и гинекология. -2000. -№ 3. -С.3-5.
63. Кашежева А.З. Ранняя диагностика и профилактика ОПГ-гестоза в условиях женской консультации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.З. Кашежева. - М., 1993. - 34 с.
64. Гандур Мохамед Дийя. Значение репарина в комплексной терапии ОПГ-

- гестоза : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / Гос. мед. ун-т.- Москва, 1992.- 22 с.
65. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older / M.J. van den Elzen [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*- 1995.- Vol.5, № 5.- P. 328-333.
 66. Gluckman P.D. Regulation of fetal growth / P.D. Gluckman, G.C. Liggins // *Fetal physiology and medicine* / eds.: R.W. Beard, P.W. Nathanielsz.-New York (NY): Dekker, 1984.- P. 511 -558.
 67. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small for gestational age infants / T.Y. Khong [et al.] // *BJOG.*- 1986.- Vol.93.- P. 1049-1059.
 68. Pedersen J.F. Fetal crown-rump length measurement by ultrasound in normal pregnancy / J.F. Pedersen // *BJOG.*- 1982.- Vol.89.- P.926-930.
 69. Transvaginal color and pulsed Doppler study of uterine blood flow in the first and early second trimesters of pregnancy: normal versus abnormal / A. Kurjak [et al.] // *Ultrasound Med.*- 1994.- Vol.13.- P.437.
 70. Возможности ультразвукового определения срока беременности во II и III триместрах / В.Н. Демидов [и др.] // *Акушерство и гинекология.*-1989.-№8.- С.20-23.
 71. Горбунов А.Л. Клиническое значение доплерометрии в оценке плодово-плацентарного кровообращения при неосложненной беременности и фетоплацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Л. Горбунов; 1-й МММ им. И.М.Сеченова. - М., 1988.- 167 с.
 72. Логвиненко А.В. Применение доплерометрии для оценки состояния плода в III триместре беременности / А.В. Логвиненко, В.Н. Демидов // *Вопросы охраны материнства и детства.*- 1991.- № 10.- С.41-45.
 73. Медведев М.В. Допплерография в акушерстве / М.В. Медведев, А. Курьяк, Е.В. Юдина.- М.: Реальное время, 1999.- 160 с.

74. Панина О.Б. Гемодинамические особенности системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности / О.Б. Панина // Акушерство и гинекология.- 2000.-№ 3.- С. 17-21.
75. Панина О.Б. Развитие плодного яйца в I триместре беременности: диагностика и прогнозирование перинатальной патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Б. Панина.- М., 2000. - 37 с.
76. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева М.: Медицина, 1991.-271 с.
77. Alcazar J.L. Uteroplacental circulation in patients with first-trimester threatened abortion / J.L. Alcazar, M.L. Ruiz-Perez // Ferilil Steril.- 2000.-Vol.73,№1.-P.130-135.
78. Jaffe R. Development of early uteroplacental circulation / R. Jaffe // Early Pregnancy.- 2001.- Vol.5,№1.- P.34-35.
79. The assessment of normal early pregnancy by transvaginal color Doppler ultrasonography / A. Kurjak [et al.] // J Clin Ultrasound.- 1993.- Vol.21.-P.3-8.
80. Можно ли предотвратить материнскую смертность от гестоза? / И.С. Сидорова [и др.] // Тез.докл.УШ Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2006. -С.242-243.
81. Прогнозирование гестоза и задержки развития плода по генотипам матери и плода / В.Е. Радзинский [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2003.- №4. - С.23-26.
82. Савельева Г.М. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. - 1998. -№ 5. - С. 6 - 9.
83. Салов И.А. Закономерности развития системных обменных нарушений при гестозе / И.А. Салов, Ы.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2004. - Т. 4, № 3. - С.4-6.
84. Салов И.А. Особенности периферической крови у беременных с гестозом различной степени тяжести / И.А. Салов, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Проблемы беременности.- М.,2002,- №5.- С.34-36.
85. Серов В.Н. Эклампсия / В.Н. Серов, С.А. Маркин, А.Ю. Лубнин — М.:МИА,

2002. -462с.
86. Implantation: can immunological parameters of implantation failure be of interest for pre-eclampsia? / G. Chaouat [et al.] // J. Reprod. Immunol.-2003.- Vol.59,№2.- P.205-217.
 87. Rippman IZ.T. Basis treatment in EPJl-gestosis / Гi.T. Rippman // Proceeding of the 36lh annual international Congress of the society for the study of pathophysiology of pregnancy organization gestosis. - M, 2004.- P. 190-192.
 88. Sibai B.M. Diagnosis, prevention and management of eclampsia / B.M. Sibai // Obstet. Gynecol. -2005.- Vol.105,№2. - P.402-410.
 89. Belova, O.G. Sociological aspects of reproductive behavior of young people / O.G. Belova // Reproductive health of children and teenagers. - 2013. - Vol. 2, № 49. - P. 59-65.
 90. Shelekhov, I.L. Analysis of the factors that determine the demographic situation in the Siberian Federal District / I.L. Shelekhov, O.G. Berestneva, Y.V. Yasukevich // Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2013. -Vol. 3-1, № 91. - P. 131-135.
 91. Svetlichnaya, T.G. The analysis of world trends in the development of sexual culture in the XX-XXI centuries / T.G. Svetlichnaya, I.G. Mosyagin, S.V. Gubernitskaya // Human Ecology. - 2012. - Vol. 7. - P. 42-49.
 92. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / C.E. Kleinrouweler, M.M. Wiegerinck, C. Ris-Stalpers et al. // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. - 2012. - Vol. 119, № 7. - P. 778-787.
 93. Poon, L.C. Early prediction of preeclampsia / L.C. Poon, K.H. Nicolaides // Obstetrics and Gynecology International. - 2014. - Vol. 2014. - 297397.
 94. Дубровина, С.О. Ранние предикторы преэклампсии / С.О. Дубровина, Ю.С. Муцалханова, В.В. Васильева // Акушерство и Гинекология. -2018. - № 10. - С. 47-51.
 95. Duckitt, K. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review

- of controlled studies / Duckitt K. // BMJ. - 2005. - № 330. - P. 565.
96. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis / C.N. Spracklen, C.J. Smith, A.F. Saftlas et al. // American Journal of Epidemiology.- 2014. - Vol. 180. - P. 346-358.
 97. Parental age and the risk of gestational hypertension and preeclampsia / C. Ortiz, N.U. Rondeau, L.E. Moore et al. // The Southern Medical Journal. -2018. - Vol. 111, № 9. - P. 544-548.
 98. Курочка, М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М.П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9, № 2. - С. 230-234.
 99. Иванова, О.О. Роль липидов в развитии осложнений беременности / О.О. Иванова, Н.Л. Стародубцева, Р.Г. Шмаков // Акушерство и гинекология.- 2018. - № 4. - С. 5-9.
 100. Дедов, И.И., Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - №1. - С. 13-41.
 101. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова О.К. Викулова и др. // Сахарный диабет. - 2018. - Т. 21, № 3. - С. 144-159.
 102. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N.H. Cho, J.E. Shaw, S. Karuranga et al. // Diabetes research and clinical practice. - 2018. - Vol.138. - 271-281.
 103. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. -Diabetes Care. - 2017. - Vol. 40. - Suppl. 1. - P. 4-5.
 104. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. - М. - 2017. - 170 с.

105. ACTS Study Group. Vitamins C and H and the risks of preeclampsia and perinatal complications / A.R. Rumbold [et al.] // N Engl J Med.- 2006.-Vol.354.-P. 1796-1806.
106. Hofmeyr G.J. Calcium upplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems / G.J. Hofmeyr, A.N. Atallah, L. Duley // Cochrane Database Syst Rev.- 2006.- CD001059.
107. Poston L. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial / L. Poston, A.L. Briley, P.T. Seed // Lancet .-2006.- Vol.367.- P.1 145-1154.
108. Vitamin C and E supplementation in women at high risk of preeclampsia: a double-blind placebocontrolled trial / D. Beazley [et al.] // Am J Obstet Gynecol.- 2005.- Vol. 192.- P.520-521.
109. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches / M. Vainio [et al.] // Br J Obstet Gynaecol.- 2002.- Vol. 109.-P.161-167.
110. Meads C.A. Methods of prediction and prevention of preeclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling / C.A. Meads, J.S. Cnossen, S. Meher // Health Technol Assess.- 2008.-Vol.12,№i. _p.270.
111. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia/ B.M. Sibai //Obstet. Gynecol. -2003.- Vol.102.- P. 181.
112. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low risk women / C.K.H. Yu [et al.] // Am J Obstet Gynecol.- 2005.- Vol. 193.- P.429.
113. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1) / D. Subtil [et al.] // Br J Obstet Gynecol.- 2003.- Vol.110,№5.- P. 475-484.
114. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks gestation / C.K. Yu [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol.- 2003.- Vol.22,№3.-P.233-239.
115. Correlation between the Doppler velocimetry findings of the uterine arteries during

- the first and second trimesters of pregnancy / A.W. Liao [et al.] // *Rev Assoc Med Bras.*- 2009.- Vol.55,№2.- P. 197-200.
116. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation / A.M. Martin [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 2001.- Vol. 18.- P.583-586.
 117. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia / W. Plasencia [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 2008.- Vol.32.- P. 138-146.
 118. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений / З. С. Ходжаева, А. Б. Холин, В. С. Чулков, К. Т. Муминова // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — No 8. — С. 12–18.
 119. Longitudinal evaluation of uteroplacental and umbilical blood flow changes in normal early pregnancy / M. Coppens [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 1996.- Vol.7.- P. 114-121.
 120. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation / A. Pilalis [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 2007.- Vol.29.- P. 135-140.
 121. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population / O. Gomez [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 2005.- Vol.26.- P. 490-494.
 122. Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta/ M. Bonno [et al.] // *Lab Invest.*- 1994.- Vol.71.- P.560-566.
 123. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A / E.S. Laursen [et al.] // *FEBS Lett.*- 2001.- Vol.504.- P.36-40.

124. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Its Endogenous Inhibitor, the Pro form of Eosinophil Major Basic Protein (proMBP), Are Related to Complex Stenosis Morphology in Patients With Stable Angina Pectoris / J. Cosin-Sales [et al.] // Circulation.- 2004.- Vol.109.- P. 1724-1728.
125. Atherogenicity of blood serum from patients with coronary heart disease / E.I. Chazov [et al.] // Lancet.- 1986.- Vol.2, № 8507.- P.595-598.
126. Spencer K. Future directions in first trimester screening for Maternal Fetal Health / K. Spencer // Fetal Medicine Foundation: materials of the course.-2008.
127. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation / J. Lund [et al.]//Circulation.-2003.-Vol.108.-P. 1924-1926.
128. Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein. Disulfide structure and carbohydrate attachment / M.T. Overgaard [et al.] // J. Biol. Chem. (US). - 2003. - Vol.278, №4. - P.2106-2117.
129. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A / J.B. Lawrence [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA.- 1999.- Vol.96.- P.3149-3153
130. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia / J.C. Irwin [et al.] // Hum Reprod.- 1999.- Vol.14.- P. S90-S96.
131. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi / D.A. Kniss [et al.] //J Reprod Med.- 1994.- Vol.39.- P.249-256.
132. Schrör K. Acetylsalicylic acid. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2016.
133. Вереина Н.К., Чулков В.С. Ацетилсалициловая кислота – «палитра возможностей» в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2015; 5: 288.
134. Cadavid A.P. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. Front. Immunol. 2017; 8: 261.
135. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. Am. J. Obstet.

- Gynecol. 2011; 204(3): 193-201.
136. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Сафонова А.Д., Холин А.М., Вавина О.В., Сухих Г.Т. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 1: 12-7.
 137. Khodzhaeva Z.S., Kogan Y.A., Shmakov R.G., Klimenchenko N.I., Akatyeva A.S., Vavina O.V. et al. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016; 29(18): 2980-6.
 138. Jamal A., Milani F., Al-Yasin A. Evaluation of the effect of metformin and aspirin on utero placental circulation of pregnant women with PCOS. Iran. J. Reprod. Med. 2012; 10(3): 265-70.
 139. Scuzzocchio E., Oros D., Diaz D., Ramirez J.C., Ricart M., Meler E. et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: A randomized controlled study (ASAP). Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 49(4): 435-41.
 140. Turan O., Block-Abraham D., Doyle L., Kopelman J., Atlas R., Jenkins C. et al. 284: Starting aspirin (ASA) in the first trimester (T1) promotes placental invasion in low-risk pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(1, Suppl.): S149-50.
 141. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia//J. Hum. Hypertens. 2017. Vol. 31. No. 12. P. 782–786. doi: 10.1038/jhh.2017.61
 142. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis//Physiology (Bethesda). 2009. Vol. 24. P. 147–158. doi: 10.1152/physiol.00043.2008
 143. Yusuf A.M., Kahane A., Ray J.G. First and second trimester serum sFlt-1/PlGF ratio and subsequent preeclampsia: A systematic review//J. Obstet. Gynaecol. Can. 2018. Vol. 40. No. 5. P. 618–626. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.014
 144. Холин А.М., Иванец Т.Ю., Ходжаева З.С., Гус А.И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и

- доплерометрии маточных артерий//Акушерство и гинекология. 2015. № 5. С. 42–48.
145. Иванец Т.Ю., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. Роль соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий//Акушерство и гинекология. 2018. № 3. С. 37–43. doi: 10.18565/aig.2018.3.37-42
 146. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int* 2007;71:959-961
 147. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10705-10709
 148. Lu FX, Longo M, Tamayo E, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia
 149. Karumanchi SA1, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2101-13
 150. O'Gorman N. [и др.] Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation [Журнал]. - [б.м.] : *Am J Obstet Gynecol.*, 2016 Jan г.. - Т. 214(1):103.e1-103.e12.
 151. Макацария А. Д. [и др.] Системный венозный и артериальный тромбоз эмболизм в акушерско-гинекологической практике [Журнал]. - 2016 г.. - Т. 283-284с. .
 152. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. [В Интернете] // https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789244548332_rus.pdf;jsessionid=D530E0269467BE826F5D488E9826B8EC?sequence=8. - 2014 г.. -
 153. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? / Р.И. Шалина, О.В. Коновалова, Т.О. Нормантович, Е.В. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.

9, № 4. – С. 82-87. – EDN NIQJLR.

154. Шалина Р И [и др.] Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? [Журнал]. - 2010 г.
155. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13658>
156. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. Осипова И.В. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза Российский кардиологический журнал №2 82 2010
157. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М. Медицинское информационное агентство. 2001 г. с. 404–495.
158. Петросян К.Р., Автандилов А.Г. Структурно-функциональные изменения артерий у курящих мужчин в возрастном аспекте. Российский кардиологический журнал 2008 г. №3 с. 35-40.
159. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, Cui H, Lin X, Lv L, Wang D, Tang Z, Xu S, Zhao N, Zhou M, Xu X, Qiu W, Liu Q, Zhang Y. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Dec 1;17(1):400. doi: 10.1186/s12884-017-1567-2. PMID: 29191156; PMCID: PMC5709979.
160. Shi, P.; Liu, A.; Yin, X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2021, 21, 508.
161. Abraham, T.; Romani, A.M.P. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. Cells 2022, 11, 1548. <https://doi.org/10.3390/cells11091548>
162. Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. Prenat Diagn. 2010 Mar;30(3):216-23. doi: 10.1002/pd.2440. PMID: 20108221.
163. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers.

- Fetal Diagn Ther. 2013;33(1):8-15. doi: 10.1159/000341264. Epub 2012 Aug 16.
Erratum in: Fetal Diagn Ther. 2013;34(1):43. PMID: 22906914.
164. Cnossen JS, Vollebregt KC, deVrieze N, ter Riet G, Mol BW, Franx A, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; doi: 10.1136/bmj.39540.522049.BE
 165. Walsh CA, Baxi LV. Mean arterial pressure and prediction of pre-eclampsia. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1079-80. doi: 10.1136/bmj.39555.518750.80. Epub 2008 May 14. PMID: 18480114; PMCID: PMC2386623.
 166. Mayrink, J., Souza, R.T., Feitosa, F.E. et al. Mean arterial blood pressure: potential predictive tool for preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth* 19, 460 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2580-4>
 167. Prasad, S., Sahota, D.S., Vanamail, P. et al. Performance of Fetal Medicine Foundation algorithm for first trimester preeclampsia screening in an indigenous south Asian population. *BMC Pregnancy Childbirth* 21, 805 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04283-6>
 168. Lokhov, P. G., Lisitsa, A. V., Archakov, A. I. (2017). Metabolomic blood test: purpose, implementation and interpretation of data. *Biomeditsinskaya khimiya*, 63(3), 232-240.
 169. Pietiläinen K.H., Sysi-Aho M., Rissanen A., Seppänen-Laakso T., Yki-Järvinen H., Kaprio J., Oresic M. (2007) *PLoS One*, 2(2), e218. DOI: 10.1371/journal.pone.0000218
 170. Ekroos K., Jänis M., Tarasov K., Hurme R., Laaksonen R. (2010) *Curr. Atheroscler. Rep.*, 12(4), 273-281. DOI: 10.1007/s11883-010-0110-y
 171. Han X., Yang J., Yang K., Zhao Z., Abendschein D.R., Gross R.W. (2007) *Biochemistry*, 46(21), 6417-6428. DOI: 10.1021/bi7004015
 172. Görke R., Meyer-Bäse A., Wagner D., He H., Emmett M.R., Conrad C.A. (2010) *BMC Syst. Biol.*, 4, 126. DOI: 10.1186/1752-0509-4-126

173. Lokhov P., Dashtiev M., Moshkovskii S., Archakov A. (2010) *Metabolomics*, 6(1), 156-163.
DOI: 10.1007/s11306-009-0187-x
174. Dong J., Cai X., Zhao L., Xue X., Zou L., Zhang X. (2010) *Metabolomics*, 6, 478–488.
175. Кокоева, Ф.Б. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) / Ф.Б. Кокоева, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. - №4. – С. 7-10
176. Howard B.V., Ruotolo G., Robbins D.C. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2003; 32(4), 855-867.
177. Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Медведева Н.В., Торховская Т.И., Ипатова О.М., Арчаков А.И., Малышев П.П., Кухарчук В.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В., Дедов, И.И. // Биомед. химия. 2015. Т. 61(1). С. 7–18.
178. Wang J., Wang C., Han X. // *Anal. Chim. Acta*. 2019. V. 1061. P. 28–41.
179. Wojcik-Baszko D., Charkiewicz K., Laudanski P. Role of dyslipidemia in preeclampsia-A review of lipidomic analysis of blood, placenta, syncytiotrophoblast microvesicles and umbilical cord artery from women with preeclampsia. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;139: 19–23.
180. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol. Aspects Med.* 2007; 28(2): 169-191.
181. Клиническое значение предикторов преэклампсии, возможности прогнозирования / А.Е.Николаева, И.А.Кайка, Е.Ю.Юабова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2017. — No 11. — С. 30–36.
182. Определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р. С. Замалеева, Н. А. Черепанова, С. В. Букатина, М. А. Нюхнин // Медицинский альманах. — 2008. — No 5. — С. 56–60.
183. Ekroos, K. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis. / K. Ekroos, M. Jänis, K. Tarasov, R. Hurme, R. Laaksonen // *Current Atherosclerosis Reports*. — 2010. — Vol. 12. — No 4. — P. 273-281.

184. Thomas, A. Mass spectrometry for the evaluation of cardiovascular diseases based on proteomics and lipidomics / A. Thomas, S. Lenglet, P. Chaurand, J. Déglon, P. Mangin, F. Mach, S. Steffens, J.L. Wolfender, C. Staub // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2011. — Vol. 106. — No 1. — P. 20-33.
185. Лохов, П.Г. Метаболом плазмы крови для диагностики и оценки риска возникновения рака простаты, рака легкого и сахарного диабета 2-го типа: диссертация доктора биологических наук : 03.01.04 / Лохов Петр Генриевич - Москва, 2015. - 307 с. : 34 ил.
186. Prediction of pregnancy complications by First trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second trimester uterine artery Doppler/ K. Spencer [et al.] // *Prenat Diagn.*- 2005.- Vol.25.- P.949-953.
187. Patti, G.J. Metabolomics: the apogee of the omic trilogy / G.J Patti, O. Yanes, G. Siuzdak // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. — 2012.— Vol. 13 — No 4. — P. 263–269.
188. Poon L.C.Y., Staboulidou I., Maiz N., Plasencia W. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. V. 34. P. 142-148.
189. Арчаков, А.И. Биоинформатика, геномика и протеомика — науки о жизни XXI столетия / А.И. Арчаков // *Вопросы медицинской химии*. — 2000. — Т. 46. — No 1. — С. 4-7.
190. Шалина Р.И., Касум-заде Н.К., Коноплянников А.Г., Латышкевич О.А., Шеховцов Д.Б. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции. *Акушерство и гинекология*. 2020; 7: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7>.
191. <https://hmdb.ca>
192. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
193. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Учебник для студентов медицинских вузов. — 3-е, дополненное и исправленное. — СПб.: Элби-СПб. — С. 461. — 768 с. — 2000 экз. — ISBN 978-5-93979-032-1.

194. Tadano T, Kanoh M, Matsumoto M, Sakamoto K, Kamano T. Studies of serum and feces bile acids determination by gas chromatography-mass spectrometry. *Rinsho Byori*. 2006 Feb;54(2):103-10. PMID: 16548228.
195. St-Pierre MV, Kullak-Ublick GA, Hagenbuch B, Meier PJ. Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues. *J Exp Biol*. 2001 May;204(Pt 10):1673-86. doi: 10.1242/jeb.204.10.1673. PMID: 11316487.
196. Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Oct;25(10):2020-30. doi: 10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7. Epub 2005 Jul 21. PMID: 16037564.
197. Chiang JY. Bile acid regulation of hepatic physiology: III. Bile acids and nuclear receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Mar;284(3):G349-56. doi: 10.1152/ajpgi.00417.2002. PMID: 12576301.
198. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0003689>
199. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0006557>
200. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0013327>
201. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0004220>
202. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0001445>
203. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0011764>
204. Одинокова, В. А. Прогнозирование, профилактика и тактика ведения беременности и родоразрешения при фетальной макросомии / В. А. Одинокова, Р. Г. Шмаков, В. В. Чаговец // . – 2018. – № 1. – С. 14-20. – DOI 10.18565/aig.2018.1.14-20. – EDN YNZEHC.
205. <https://metabolomicdiagnostics.com/wp-content/uploads/2020/02/PrePsia-FLYER-0919-3.pdf>
206. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0006766>
207. <https://www.figo.org/news/pre-eclampsia-new-guidelines-monitoring-and-managing-global-health-issue>

208. Thiele IG, Niezen-Koning KE, van Gennip AH, Aarnoudse JG. Increased plasma carnitine concentrations in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):876-80. doi: 10.1097/01.AOG.0000125699.60416.03. PMID: 15121560.
209. Koster MP, Vreeken RJ, Harms AC, Dane AD, Kuc S, Schielen PC, Hankemeier T, Berger R, Visser GH, Pennings JL. 2015. First-trimester serum acylcarnitine levels to predict preeclampsia: a metabolomics approach. *Dis Mark.* 2015:857108. eng.
210. Махова А.А., Максимов М.Л. Коррекция витаминного статуса у беременных // РМЖ. Мать и дитя. 2014. №14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-vitamin-nogo-statusa-u-beremennyh-1> (дата обращения: 02.10.2023).
211. Liu G, Deng W, Cui W, Xie Q, Zhao G, Wu X, Dai L, Chen D, Yu B. Analysis of amino acid and acyl carnitine profiles in maternal and fetal serum from preeclampsia patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;33(16):2743-2750. doi: 10.1080/14767058.2018.1560407. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30563378.
212. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:101-37. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141647. PMID: 17090225.
213. Абдуллаев А. А., Абдуллаева Г. Ж., Юсупова Х. Ф. Метаболомные подходы в изучении сердечно-сосудистых заболеваний // ЕКЖ. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolomnye-podhody-v-izuchenii-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy> (дата обращения: 02.10.2023).