ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 636.082.455

А.Р. АЗАМАТОВ, Ю.В. ТЕЗИКОВ, И.С. ЛИПАТОВ, О.Б. КАЛИНКИНА
Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара

Клинико-патогенетическая общность преэклампсии разных сроков манифестации

Контактная информация:
Азаматов Амир Русланович — аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.** +7-927-90-60-332, **e-mail:** azamatov.amir@yandex.ru

Цель работы. *Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей течения ранней и поздней ПЭ.*

Материал и методы. *Проведено одноцентровое, одномоментное, наблюдательное, клиническое исследование в параллельных группах: I группу составили 44 беременные с ранней ПЭ, II — 58 беременных с поздней ПЭ и III (контрольную) — 30 здоровых женщин с физиологическим течением гестации. Беременные с осложненной тяжелой ПЭ в исследование не включались. У всех беременных определялись метаболические показатели, гормоны, маркеры эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, провоспалительного состояния, децидуализации и плацентарного ангиогенеза, а также оценивали тип суточной вариабельности АД, наличие эпизодов ночного апноэ, качество сна.*

Результаты. *Анализ особенностей течения неосложненной полиорганной недостаточности ПЭ в группах сравнения показал, что ранняя и поздняя ПЭ имеют схожую выраженность клинических проявлений (уровень АД и протеинурии, встречаемость патологических типов суточной вариабельности АД, инсомнии, эпизодов гестационного сонного апноэ) и патогенетически значимых лабораторных изменений (диабетогенные и атерогенные нарушения с формированием патологических инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, провоспалительный и протромбогенный статусы, гиперурикемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антиангиогенное состояние), что свидетельствует о клинической и патогенетической гомогенности ПЭ независимо от срока манифестации. При этом более частая диагностика ЗРП II-III степени тяжести и статистически значимые различия по ряду ассоциированных с плацентарной дисфункцией показателей отражают большую патогенетическую вовлеченность структурно-функциональных нарушений ФПК при ранней ПЭ, что как дополнительный катализатор лишь ускоряет формирование и нарастание общих механизмов ПЭ.*

Заключение. *Ранняя и поздняя ПЭ являются единой клинической категорией, срок манифестации которой в каждом конкретном случае индивидуален и определяется наличием догестационных и периконцепционных факторов, патологии эмбрио(фето)плацентарной системы, их вовлеченностью в реализацию единого патогенетического механизма формирования ПЭ.*

Ключевые слова: *ранняя преэклампсия, поздняя преэклампсия, патогенез, единая клиническая категория.*

(**Для цитирования:** Азаматов А.Р., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Калинкина О.Б. Клинико-патогенетическая общность преэклампсии разных сроков манифестации. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 78-86)
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-78-86

A.R. AZAMATOV, Yu.V. TEZIKOV, I.S. LIPATOV, O.B. KALINKINA
Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

Clinical and pathogenetic sameness of preeclampsia with different terms of manifestation

Contact:
Azamatov A.R. — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1
Address: 89 Chapaevskaya Str., 4430099, Samara, Russian Federation, **tel.** +7-927-90-60-332, **e-mail:** azamatov.amir@yandex.ru

Objective. *To conduct a comparative analysis of the clinical and laboratory features of the course of early and late pre-eclampsia.*

Material and methods. *A single-center, one-stage, observational clinical study was conducted in parallel groups: group I consisted of 44 pregnant women with early PE, group II consisted of 58 pregnant women with late PE, and group III (control) consisted of 30 healthy*

women with physiological gestation. Pregnant women with complicated severe PE were not included in the study. We measured metabolic parameters, hormones, markers of endothelial and hemostasiological dysfunction, pro-inflammatory state, decidualization and placental angiogenesis, as well as the type of daily variability of blood pressure, the episodes of nocturnal apnea and sleep quality in all pregnant women.

Results. *An analysis of the features of the course of PE without multiple organ failure showed that early and late PE have a similar severity of clinical manifestations (level of blood pressure and proteinuria, the occurrence of pathological types of daily variability of blood pressure, insomnia, episodes of gestational sleep apnea) and pathogenetically significant laboratory changes (diabetic and atherogenic disorders with the formation of pathological insulin resistance and hyperinsulinemia, pro-inflammatory and prothrombogenic status, hyperuricemia, endothelial dysfunction, oxidative stress, antiangiogenic state). This indicates the clinical and pathogenetic homogeneity of PE regardless of the term of manifestation. At the same time, fetal growth restriction of stage II-III severity was diagnosed more frequently and there were statistically significant differences in indicators associated with placental dysfunction. This reflects a greater pathogenetic involvement of structural and functional disorders of fetoplacental complex in early PE, which as an additional catalyst accelerates the formation and increase of general PE mechanisms.*

Conclusion. *Early and late PE are a single clinical category, the term of manifestation of which is individual and determined by the presence of gestational and periconceptional factors, pathology of the embryo(feto)placental system, and their involvement in the implementation of a single pathogenetic mechanism of PE.*

Key words: *early preeclampsia, late preeclampsia, pathogenesis, a single clinical category.*

(**For citation:** Azamatov A.R., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Kalinkina O.B. Clinical and pathogenetic sameness of preeclampsia with different terms of manifestation. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 78-86)

Введение. Несмотря на прогресс медицинских знаний, множество проводимых исследований, преэклампсия (ПЭ), по-прежнему, остается до конца неясной клинической категорией и сохраняет ведущее место среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Согласно рекомендациям ВОЗ (2014), ПЭ разделяют на раннюю и позднюю, что, в первую очередь, связано с различиями в неблагоприятных перинатальных исходах, частота и тяжесть которых преобладают при ранней ПЭ [2, 3]. Данная особенность ранней ПЭ обусловлена более частым развитием особо тяжелых форм ПЭ (ПОНРП, отек легких, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек мозга, ишемический и геморрагический инсульт, прогрессирующий ДВС-синдром) и, как следствие, необходимостью родоразрешения во избежание неблагоприятного (летального) исхода у женщины [4, 5]. В настоящее время, деление ПЭ на раннюю и позднюю остается дискутабельным в научном обществе. Часть исследователей считают, что это две гетерогенные клинические и патогенетические категории, связывая развитие ранней ПЭ с нарушениями плацентации, отягощенным ЗРП, антенатальной гибелью и мертворождениями, акушерским анамнезом, а также наличием заболеваний почек, печени, системных и аутоиммунных заболеваний, наследственной или приобретенной тромбофилии [2, 6]. При этом поздняя ПЭ ассоциирована с болезнями цивилизации (хроническая артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение), малоподвижным образом жизни, многоплодной беременностью. Следует учитывать постоянный пересмотр факторов риска и условность их первостепенного значения для ранней или поздней ПЭ [7, 8]. Другая часть исследователей считает, что ПЭ едина в своей основе и необходимо придерживаться терминологии рано и поздно проявляющейся ПЭ [9]. Это определяется тем, что ПЭ независимо от срока манифестации имеет одинаковые основные клинические проявления (гипертензия, протеинурия, отеки), а осложнения в виде особо тяжелых форм со стороны плода различаются лишь частотой и тяжестью проявления, при этом патогномоничные особенности у ПЭ ранней или поздней реализации отсутствуют. Важно также учитывать и отсутствие особых специфических звеньев патогенеза, характерных только для ранней или поздней ПЭ: в каждом конкретном случае ПЭ в разной степени проявляются все общеизвестные патогенетические механизмы (дисфункция эмбрио(фето)плацентарного комплекса, метаболические нарушения, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, провоспалительное и протромбогенное состояния, иммунологическая нетолерантность матери к аллоантигенам плода, дисбаланс ангиогенных факторов и др.), причем все изменения свою основу имеют в факторах «физиологической альтерации» и перманентных компенсаторно-приспособительных процессах физиологической беременности [10, 11, 12]. В то же время, если исходить только из теории плацентарной ишемии, маловероятным представляется наличие значимых патогенетических различий, связанных с функционированием ФПК, при развитии ранней ПЭ в III триместре беременности (например, в 32-33 недели) и поздней в 35 недель гестации. В литературе представлены различные мнения и о сроке гестации, разделяющем ПЭ на раннюю и позднюю. В качестве такой границы рекомендуют использовать сроки 30 недель, 34 недели (рекомендация ВОЗ), 37 недель беременности, что также отражает привязку к знаковым срокам в отношении прогноза для плода [4, 9, 13].

Таким образом, поиск ответа на вопрос о представлении ПЭ в качестве двух гетерогенных клинико-патогенетических форм или в качестве единой категории остается актуальным. Решение данной проблемы имеет непосредственную связь с патогенетическим обоснованием подходов к прогнозированию ПЭ, ее профилактике, лечению, врачебной тактике с целью улучшения гестационных и перинатальных исходов.

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей течения ранней и поздней ПЭ.

Материал и методы. За период с 2016 по 2019 гг. на базе Перинатального центра СОКБ им В.Д. Середавина выполнено одноцентровое, наблюдательное, одномоментное, клиническое иссле-

дование в параллельных группах. Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование 102 беременных с ПЭ, поступивших на стационарное лечение. В диагностике ПЭ использовались критерии, рекомендованные ВОЗ и утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации. В зависимости от срока клинической манифестации ПЭ женщины были распределены на 2 группы: в I вошли 44 беременные с ранней ПЭ, II составили 58 беременных с поздней ПЭ. К критериям включения относились определяемые до гестации ИМТ — 18,5-24,9 кг/м2, уровень АД < 130 /< 85 мм рт.ст., отсутствие метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии). Критериями исключения из исследования являлись: признаки тяжелой осложненной ПЭ (ПОНРП, отек легких, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек мозга, ишемический и геморрагический инсульт, прогрессирующий ДВС-синдром, критическое состояние плода), догестационные нарушения углеводного обмена, гестационный сахарный диабет; тяжелая соматическая, генетическая, инфекционно-воспалительная, психическая патология; аномалии половых органов; синдром поликистозных яичников; беременность после ВРТ; врожденная патология плода. III (контрольная) группа была представлена 30 здоровыми беременными с физиологическим течением гестации. Исключение из исследования женщин с ПЭ, осложненной выраженными полиорганными нарушениями, позволило исключить влияние данных состояний на базовые клинико-патогенетические характеристики ранней и поздней ПЭ. Клинико-лабораторное обследование беременных I и II групп выполнялось при клинической манифестации ПЭ, беременные III группы обследовались в 30-34 нед. гестации.

Всем женщинам проведено лабораторное определение уровней метаболических показателей (глюкоза плазмы крови, мочевая кислота, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови с расчетом индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR = уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л) х уровень инсулина крови натощак (пмоль/л) х 0,138/ 22,5), коэффициента атерогенности (КА = (ОХ - ЛПВП)/ ЛПВП) и отношения ТГ/ЛПВП), гормонов (инсулин, плацентарный лактоген (ПЛ), лептин), маркеров провоспалительного состояния (С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α, количество лимфоцитов с фенотипом CD95+ (Л CD95+), индекс активации лейкоцитов), эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), метаболиты оксида азота (NO), фибронектин (ФН), агрегация тромбоцитов с коллагеном), фактора роста плаценты (ФРП) и плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1). Также оценивали тип суточной вариабельности АД, наличие эпизодов ночного апноэ, качество сна.

Определение концентрации глюкозы в плазме венозной крови осуществлялось гексокиназным методом, уровней ОХ, ЛПВП, ТГ, метаболитов NO-колориметрическим методом. Сывороточное содержание инсулина, ПЛ, лептина, СРБ, ФНО-α, ПАМГ-1, ФРП, уровень ФН в плазме крови определялись методом ИФА. Количество ЦЭК подсчитывалось по методу Н.Н. Петрищева (2001). Для расчета индекса активации лейкоцитов применялся способ, предложенный Н.Ю. Сотниковой (1998). Для детекции Л CD95+ применялось иммунофенотипирование методом лазерной проточной цитометрии. Субъективная оценка характеристик сна выполнена при помощи анкеты Я.И. Левина (1995): ≥ 22 баллов — норма, 19-21 балл — пограничный уровень между нормой и нарушениями сна, ≤ 18 баллов — инсомния. Оценка степени тяжести ПН осуществлялась по критериям А.Н. Стрижакова с соавт. (2014) [14]. В исследовании использованы биохимический анализатор Architect c4000 («Abbotte», США), проточный цитометр BD FACS Canto-II (США), лазерный анализатор агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 ООО НПФ «Биола», ультразвуковая система экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25 HC IMAGO 5.0, лицензия №5725-A54. Для сравнения номинальных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона, при размерности таблицы сопряженности 2 на 2 - χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. При распределении количественного показателя близком к нормальному вычислялись средняя арифметическая — M, и стандартное отклонение — SD, статистическая значимость различий оценивалась методом ANOWA (однофакторный дисперсионный анализ). При непараметрическом распределении показателя вычисляли медиану — Me, с межквартельным интервалом — Q1(25%) и Q3(75%), для сравнения показателей использовали критерий U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при критическом уровне значимости равном 0,05. Все женщины, принимающие участие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие на обследование и публикацию полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. Анализ таких медико-социальных характеристик, как возраст, профессиональная принадлежность, семейное положение, паритет, район проживания, не показал статистических различий между сравниваемыми группами. Стоит отметить, что у женщин I и II групп были выявлены независимые факторы высокого риска ПЭ: отягощенный ПЭ акушерский анамнез — 56,8% (25/44) и 51,7% (30/58) наблюдений (χ^2 = 0,26, p = 0,61), отягощенный ПЭ семейный анамнез — 36,3% (16/44) и 39,7% (23/58) случаев (χ^2 = 0,11, p = 0,73), первобеременные позднего репродуктивного возраста — 6,8% (3/44) и 8,6% (5/58) наблюдений ($\chi2$ = 0,11, p = 0,74) соответственно. Срок реализации ранней ПЭ варьировал от 26 до 34 нед. гестации и в среднем составил 31(2) нед., при поздней ПЭ — от 34 до 38 нед. беременности, среднее значение — 36(2) нед. Оценка особенностей реализации ПЭ в зависимости от степени тяжести показала, что при ранней ПЭ прослеживается более тяжелое течение, однако достоверных различий с поздней формой выявлено не было (умеренная ПЭ — 54,5% (24/44) и 69,0% (40/58) наблюдений ($\chi2$=2,23, p=0,14), тяжелая — 45,5% (20/44) и 31,0% (18/58) наблюдений ($\chi2$=2,23, p=0,14) в I и II группах соответственно).

Интерес представляет частота развития ХПН, которая осложнила течение беременности у 43,1% (19/44) и 39,6% (23/58) женщин с ранней и поздней ПЭ соответственно ($\chi2$ = 0,12, p = 0,72) — таблица 1. Рассматривая структуру ХПН в зависимости от тяжести нарушений, необходимо отметить, что при ранней ПЭ прослеживается более выраженный характер морфо-функциональных изменений, что, вероятно, определяется развитием патологических изменений на более ранних этапах станов-

Таблица 1. Частота реализации ХПН и ЗРП у беременных групп сравнения (% (абс.ч.))
Table 1. The frequency of implementation of chronic placental insufficiency and fetal growth restriction in pregnant women (% (abs.))

Патология	I группа (n=44)	II группа (n=58)	χ^2	p
Хроническая плацентарная недостаточность	43,1 (19)	39,6 (23)	0,12	0,72
— I ст. (дисфункция плаценты)	4,5 (2)	6,9 (4)	0,25	0,62
— II ст. (декомпенсированная ПН)	25,0 (11)	20,7 (12)	0,26	0,61
II А ст.	4,5 (2)	6,9 (4)	0,25	0,62
II Б ст.	6,9 (3)	6,9 (4)	<0,01	0,98
II В ст.	13,6 (6)	6,9 (4)	1,29	0,26
— III ст. (прогрессирующая декомпенсированная ПН)	13,6 (6)	10,3 (6)	0,26	0,61
— IV ст. (критическая ПН)	0 (0)	0 (0)	—	—
Задержка роста плода	34,1 (10)	20,6 (12)	0,06	0,80
— I степени	4,5 (2)	6,9 (4)	0,25	0,62
— II степени	20,4 (9)	10,3 (6)	2,04	0,15
— III степени	9,1 (4)	3,4 (2)	1,43	0,23

Примечание: в столбце χ^2 приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков.
Note: Column χ^2 shows statistics for the contingency tables for nominal features.

ления эмбрио(фето)плацентарного комплекса. Так дисфункция плаценты имела место у 4,5% (2/44) и 6,9% (4/58) женщин (χ^2 = 0,25, p = 0,62), ХПН II-III степени — у 38,6% (17/44) и 31,0% (18/58) беременных (χ^2 = 0,64, p = 0,42) соответственно ранней и поздней ПЭ. Аналогичные соотношения были выявлены при анализе нарушенной трофической функции плаценты в исследуемых группах. При ранней ПЭ ЗРП II степени встречалась в 2 раза чаще (χ^2 = 2,04, p = 0,15), а ЗРП III почти в 3 раза чаще (χ^2 = 1,43, p = 0,23), чем при поздней. Более отчетливо прослеживаются различия по тяжести ЗРП при сравнении суммарной частоты ЗРП II и III степеней при ранней и поздней ПЭ: 29,5 против 13,7% (χ^2 = 3,79, p = 0,05), что в 1,6 раза чаще при ранней ПЭ. Полученные данные показывают, что патология маточно-плацентарно-плодового комплекса имеет большую патогенетическую вовлеченность при ранней ПЭ, однако отсутствие статистически значимых различий с поздней ПЭ указывает на то, что ишемия плаценты является важным, но дополнительным патогенетическим фактором в реализации ПЭ.

Было отмечено, что средние показатели АД и протеинурии, характеризующие как умеренную, так и тяжелую ПЭ, не имели достоверных отличий у женщин с ранней и поздней манифестацией данного осложнения. Соответственно I и II группам средние уровни АД при поступлении составили: АДсист. — 146 [143; 150] и 145 [142; 148] мм рт.ст. (p = 0,67), АДдиаст. — 98 [93; 102] и 95 [91; 100] мм рт.ст. (p = 0,51) при умеренной ПЭ; АДсист. — 170 [165; 176] и 165 [161; 170] мм рт.ст. (p = 0,58), АДдиаст. — 119 [114; 123] и 115 [112; 118] мм рт.ст. (p = 0,49) при тяжелой ПЭ. Уровень среднего АД при умеренной ПЭ был равен 109 [105; 112] и 107 [104; 112] мм рт.ст., при тяжелой ПЭ — 127 [123; 132] и 123 [120; 129] мм рт.ст. в I и II группах соответственно. Протеинурия при поступлении в разовой порции мочи составила: 1,32 [0,62; 1,78] и 1,20 [0,56; 1,65] г/л при умеренной ПЭ (p = 0,54), 3,45 [3,07; 3,89] и 3,29 [2,89; 3,73] г/л при тяжелой ПЭ (p = 0,63), соответственно при ранней и поздней реализации. Уровень суточной протеинурии в I и II группах составил: при умеренной ПЭ — 1,06 [0,65; 1,48] и 0,94 [0,53; 1,38] г/л, при тяжелой ПЭ — 3,95 [2,65; 4,61] и 3,78 [2,46; 4,43] г/л. Следовательно, полученные результаты отражают сопоставимость ранней и поздней ПЭ по основным критериям тяжести.

По мнению ряда авторов, к патогенетически значимым клиническим проявлениям при ПЭ относятся патологические типы суточной вариабельности АД, нарушенный сон, эпизоды гестационного сонного апноэ [15, 16, 17]. Проведенный межгрупповой анализ частоты встречаемости различных типов суточной вариабельности АД и характеристик сна не показал статистически значимых различий между ранней и поздней ПЭ ни по одному из показателей (табл. 2). Патологические типы суточной вариабельности АД (non-dipper — снижение АД ночью на 0-10%, night-picker — повышение АД ночью) были выявлены у 61,4% (27/44) беременных в I группе и у 50,0% (29/58) во II (χ^2 = 1,30, p = 0,25), при этом эпизоды гестационного сонного апноэ диагностированы с аналогичной частой в соответствующих группах. Около половины женщин в обеих группах имели нарушения сна в виде долгого засыпания, частых пробуждений, негативных сновидений, дневной сонливости (< 18 баллов): I группа — 43,2% (19/44), II — 41,2% (24/58) наблюдений (χ^2 = 0,03, p = 0,85). Полученные данные подтверждают отсутствие клинической гетерогенности ранней и поздней неосложненной ПЭ. Беременные контрольной группы имели нормальный тип вариабельности АД (dipper — снижение АД ночь на

Таблица 2. Особенности суточной вариабельности АД и характеристики сна у беременных группах сравнения (% (абс.ч.))

Table 2. Features of the daily variability of blood pressure and sleep characteristics in pregnant women (% (abs.))

Характеристики	I группа (n=44)	II группа (n=58)	X^2	p
Особенности суточной вариабельности АД				
dipper	38,6 (17)	50,0 (29)	1,30	0,25
non-dipper	36,4 (16)	34,5 (20)	0,04	0,84
night-picker	25,0 (11)	15,5 (9)	1,42	0,23
Субъективная оценка характеристик сна				
22 и более баллов	36,4 (16)	41,4 (24)	0,26	0,61
19-21 баллов	20,4 (9)	17,2 (10)	0,17	0,68
18 и менее баллов	43,2 (19)	41,4 (24)	0,03	0,86
Гестационное сонное апноэ	61,4 (27)	50,0 (29)	1,30	0,25

Примечание: в столбце χ^2 приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков.

Note: Column χ^2 shows statistics for the contingency tables for nominal features.

10-20%), при субъективной оценке характеристик сна все женщины набрали > 22 баллов (норма), эпизоды гестационного сонного апноэ не выявлены, что отражает сбалансированность адаптационных механизмов.

Выявленное сходство клинического течения ранней и поздней ПЭ было подтверждено и результатами лабораторного тестирования, при этом рассматриваемые показатели характеризовали основные звенья генеза данного осложнения. В литературе появляется все больше сведений о том, что в патогенезе ПЭ активное участие принимают дисметаболические механизмы [18, 19]. Нами выявлено (табл. 3, 4), что физиологические уровни HOMA-IR и инсулина, обеспечивающие в норме адекватное энергообеспечение плода, статистически значимо нарастают при ПЭ ($p < 0,001$ по каждому показателю) и реализуют свои альтернативные эффекты, однако изменения при ранней и поздней формах не имели достоверных различий независимо от степени тяжести ПЭ (умеренная ПЭ — $p_{инс} = 0,64$, $p_{HOMA\text{-}IR} = 0,57$; тяжелая ПЭ — $p_{инс} = 0,68$, $p_{HOMA\text{-}IR} = 0,70$). При этом сохраненные функциональные резервы обеспечивают нормальный уровень глюкозы крови при физиологической беременности и при умеренной ПЭ (несмотря на формирование патологических ИР и ГИ) в обеих группах ($p_{1\text{-}3} = 0,52$, $p_{2\text{-}3} = 0,80$). Статистически значимое повышение уровня глюкозы при тяжелой ПЭ в обеих группах ($p_{1\text{-}3}$, $p_{2\text{-}3} < 0,001$), вероятно, обусловлено истощением и декомпенсацией механизмов адаптации. Изменения липидного профиля при беременности, имеющие атерогенную направленность, необходимы для поддержания ИР и энергообеспечения материнского организма в условиях перенаправления глюкозы к плоду [18]. У женщин I и II групп были выявлены патологические значения липидных показателей, которые достоверно различались с уровнями в контрольной группе ($p < 0,001$ по всем показателям липидного профиля), причем статистических различий между ранней и поздней ПЭ выявлено не было (табл. 3, 4).

Уровень лептина — гормона, участвующего в развитии ИР, провоспалительного состояния, эндотелиальной дисфункции, симпатикотонии, у беременных с ПЭ более чем в 3 раза превышал значение контрольной группы ($p_{1\text{-}3}$, $p_{2\text{-}3} < 0,001$), однако статистических различий между I и II группой выявлено не было ни при умеренной ($p = 0,75$), ни при тяжелой ПЭ ($p = 0,84$).

Как известно, развитие ПЭ ассоциировано с формированием в организме женщины нового временного органа — плаценты, обладающей мощнейшим эндокринным потенциалом. Концентрации синтезируемых плацентой ПЛ и ПАМГ-1, обладающих выраженным контринсулярным эффектом, статистически значимо выше у женщин I и II групп, в отличие от контроля ($p < 0,001$ по каждому показателю), при этом отмечены статистически значимые различия между тяжелой ранней и тяжелой поздней ПЭ ($p_{ПЛ}$, $p_{ПАМГ\text{-}1} = 0,04$). Патологическое действие более высоких уровней показателей при ранней ПЭ, вероятно, вносит свой вклад в скорость клинической манифестации путем более быстрого нарастания патологических ИР и ГИ.

Анализ содержания провоспалительных маркеров показал значительное превышение данных параметров при реализации ПЭ по сравнению с III группой ($p < 0,001$ по всем показателям). В то же время при тяжелой ПЭ уровень ФНО-α, источником которого является в том числе и плацента, достоверно выше при ранней манифестации ($p < 0,001$), что может быть объяснено более выраженными морфофункциональными нарушениями ФПК. Параллельно отмечено схожее у женщин I и II групп повышение содержания Л CD95+ и индекса активации лейкоцитов (табл. 3, 4). При этом кластер Л CD95+, характеризующий апоптотическую готовность лимфоцитов, индуцированную трофобластом, статисти-

Таблица 3. Результаты лабораторного тестирования беременных с умеренной ранней и умеренной поздней ПЭ (Me [Q1;Q3])

Table 3. Laboratory test results for pregnant women with mild early and mild late PE (Me [Q1;Q3])

Лабораторные показатели	I группа (n=44)	II группа (n=58)	p1-2	Контроль (n=30)
Глюкоза (ммоль/л)	4,1 [3,6;4,7]	4,2 [3,7;4,7]	0,82	4,3 [3,9;4,8]
Инсулин (пмоль/мл)	178,9x [166,5;191,7]	175,8 x [163,1;189,2]	0,64	67,1 [56,1;79,3]
HOMA-IR	4,26 x [3,64;4,93]	4,03 x [3,49;4,75]	0,57	1,69 [1,32;2,14]
ОХ (ммоль/л)	7,27 x [7,18;7,39]	7,23 x [7,15;7,34]	0,87	5,92 [5,53;6,42]
ТГ (ммоль/л)	3,57 x [3,45;3,75]	3,52 x [3,39;3,71]	0,76	2,21 [2,01;2,47]
ЛПВП (ммоль/л)	0,87 x [0,83;0,92]	0,90 x [0,85;0,94]	0,83	1,15 [1,09;1,21]
ТГ/ЛПВП	4,05 x [3,72;4,28]	3,97 x [3,65;4,22]	0,71	1,91 [1,68;2,25]
КА	7,3 x [6,6;7,8]	7,2 x [6,7;7,6]	0,79	4,1 [3,6;4,7]
Лептин (нг/мл)	96,5 x [90,7;103,0]	94,7 x [89,1;101,3]	0,75	34,6 [29,2;40,8]
Плацентарный лактоген (мг/л)	14,9 x [14,1;16,0]	14,5 x [13,7;15,7]	0,68	7,4 [6,2;8,7]
ПАМГ-1 (нг/мл)	83,7 x [77,3;89,1]	82,1 x [75,8;87,4]	0,74	21,9 [18,3;26,1]
Мочевая кислота (мкмоль/л)	453,4 x [425,2;477,8]	447,1 x [419,6;473,2]	0,66	245,9 [218,6;269,3]
Индекс активации лейкоцитов (M(SD);%)	96 (11) x	93 (10) x	0,57	0 (9)
Л CD95+ (%)	53,9 x [47,4;58,1]	50,6 x [45,2;56,7]	0,68	23,1 [20,9;26,5]
ЦЭК (кл/100мкл)	57 x [52;61]	55 x [49;60]	0,80	22 [16;27]
ФНО-α (пг/мл)	31,2 x [28,4;33,4]	29,4 x [26,8;31,7]	0,79	12,2 [10,7;14,8]
СРБ (мкг/мл)	36,2 x [33,3;39,7]	34,5 x [31,7;38,0]	0,72	13,5 [9,1;15,9]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%)	69,4 x [66,2;72,1]	67,2 x [64,1;71,3]	0,67	47,4 [44,1;50,2]
ФН (мкг/мл)	509 x [488;537]	502 x [482;532]	0,69	349 [323;376]
Метаболиты NO (мкмоль/л)	21,5 x [19,2;23,6]	22,2 x [20,1;24,5]	0,73	44,6 [40,4;47,5]
ФРП (пг/мл)	230 x [215;252]	235 x [220;259]	0,71	582 [532;626]

Примечание: расчет статистической значимости по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони / методу ANOWA; x — статистически значимое отличие с контролем (p < 0,001).

Note: Calculation of statistical significance by U-Mann-Whitney criterion with Bonferroni correction/ANOWA method; x — statistically significant difference with control (p < 0.001).

чески значимо выше у женщин с ранней тяжелой ПЭ, по сравнению с поздней тяжелой ПЭ (p = 0,02).

У беременных I и II групп выявлены патологические концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, реализующей свой вклад в развитие ПЭ через функциональную дестабилизацию эндотелия и активацию тромбоцитов. Межгрупповой анализ не показал статистических различий по данному показателю, как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ ($p_{умер}$ = 0,66, $p_{тяж}$ = 0,64).

Большинство патогенетических механизмов ПЭ в той или иной степени участвуют в формировании эндотелиальной дисфункции, клиническим выражением которой выступают основные критерии ПЭ — АГ и протеинурия. Диабетогенные и атерогенные нарушения, активированное состояние иммунной системы, провоспалительный статус, гиперурикемия, оксидативный стресс, дисбаланс ангиогенных факторов вызывают функциональную дестабилизацию и гибель эндотелиоцитов. В результате нарастает количество ЦЭК в крови, концентрация ФН, выделяемого при повреждении эндотелия, значительно снижается содержание метаболитов NO, важнейшего вазопротектора и вазодилятатора в организме. Статистический анализ не показал различий между ранней и поздней ПЭ по указанным показателям (умеренная ПЭ — $p_{ЦЭК}$ = 0,80, $p_{ФН}$ = 0,69, p_{NO} = 0,73; тяжелая ПЭ — $p_{ЦЭК}$ = 0,62, $p_{ФН}$ = 0,78, p_{NO} = 0,63). Возникающее одновременно с эндотелиальной дисфункцией протромбогенное состояние при ПЭ подтверждается повышением уровня как ФП, так и агрегации тромбоцитов, имеющей схожие значения в I и II группах ($p_{умер}$ = 0,67, $p_{тяж}$ = 0,57).

Показано, что у женщин с ПЭ содержание ФРП более чем в 2 раза ниже, по сравнению с контрольной группой (p < 0,001), что согласуется с общеизвестной тенденцией данного показателя. Значение параметра не имело статистических различий при умеренной ПЭ (p = 0,71), однако при тяжелой ПЭ различия между I и II группами имели статистическую значимость (p = 0,03).

Обобщая описанные клинико-патогенетические характеристики ранней и поздней ПЭ, развитие данных форм можно представить в виде схемы еди-

Рисунок 1. Вовлеченность патогенетических механизмов и действующих факторов в формирование ранней и поздней ПЭ

Figure 1. Involvement of pathogenetic mechanisms and acting factors in the formation of early and late PE

Таблица 4. Результаты лабораторного тестирования беременных с тяжелой ранней и тяжелой поздней ПЭ (Me [Q1;Q3])
Table 4. Laboratory test results for pregnant women with severe early and severe late PE (Me [Q1;Q3])

Лабораторные показатели	I группа (n=44)	II группа (n=58)	p
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 [3,8;7,3]	5,3 [3,7;7,1]	0,75
Инсулин (пмоль/мл)	227,5 [206,7;255,6]	221,2 [202,4;250,5]	0,68
HOMA-IR	7,65 [5,22;10,91]	7,27 [4,97;10,72]	0,70
ОХ (ммоль/л)	7,99 [7,74;8,23]	7,81 [7,57;8,04]	0,56
ТГ (ммоль/л)	3,96 [3,79;4,15]	3,83 [3,68;4,04]	0,59
ЛПВП (ммоль/л)	0,81 [0,76;0,87]	0,85 [0,79;0,89]	0,67
ТГ/ЛПВП	4,71 [4,39;5,14]	4,64 [4,35;5,08]	0,72
КА	8,5 [7,9;9,2]	8,4 [7,7;9,1]	0,81
Лептин (нг/мл)	114,3 [107,8;120,2]	113,6 [107,2;119,5]	0,84
Плацентарный лактоген (мг/л)	20,7 [17,6;23,9]	18,2 [15,2;20,4]	0,04
ПАМГ-1 (нг/мл)	107,6 [98,3;118,9]	98,2 [91,1;107,5]	0,04
Мочевая кислота (мкмоль/л)	531,7 [493,3;578,4]	523,5 [487,2;571,2]	0,64
Индекс активации лейкоцитов (M(SD);%)	150 (17)	147 (15)	0,68
Л CD95+ (%)	61,8 [57,7;66,3]	55,3 [51,6;59,1]	0,02
ЦЭК (кл/100мкл)	76 [68;85]	72 [66;82]	0,62
ФНО-α (пг/мл)	44,7 [41,2;47,3]	37,2 [34,1;40,6]	<0,001
СРБ (мкг/мл)	48,5 [43,7;54,9]	47,2 [43,3;52,4]	0,65
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%)	79,3 [76,2;85,4]	76,2 [72,0;81,6]	0,57
ФН (мкг/мл)	596 [565;647]	591 [558;640]	0,78
Метаболиты NO (мкмоль/л)	14,6 [11,1;18,0]	13,8 [10,5;17,3]	0,63
ФРП (пг/мл)	188 [167;209]	171 [146;190]	0,03

Примечание: расчет статистической значимости по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони / методу ANOWA.
Note: calculation of statistical significance by U-Mann-Whitney criterion with Bonferroni correction/ANOWA method.

ных патогенетических механизмов и действующих факторов (рис. 1).

Необходимо подчеркнуть, что в исследовании принимали участие беременные с ПЭ, которая не была осложнена выраженными полиорганными нарушениями. Это в некоторой степени ограничивает экстраполяцию полученных результатов на популяцию. Однако перед нами стояла задача оценить клинико-патогенетические особенности непосредственно ранней и поздней ПЭ, что не представляется возможным в условиях присоединения осложнений ПЭ, имеющих собственный патогенез, который мог повлиять на результаты исследования.

Заключение. Результаты проведенного сравнительного анализа клинико-лабораторных особенностей течения ранней и поздней неосложненной ПЭ показали, что патогенетически значимые нарушения центральной регуляции (инсомния, патологические типы суточной вариабельности АД), гестационное сонное апноэ, диабетогенные и атерогенные нарушения с формированием патологических ИР и ГИ, провоспалительный и протромбогенный статусы, гиперурикемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антиангиогенное состояние имеют одинаковую закономерность как при ранней, так и при поздней ПЭ. Данное положение дополняется схожей выраженностью при ранней и поздней ПЭ основных критериев диагностики — АГ и протеинурии. Все это свидетельствует в пользу клинической и патогенетической идентичности выделяемых по срокам манифестации вариантов ПЭ.

Отсутствие статистически значимых различий в частоте диагностики ХПН свидетельствует о роли патологии ФПК в реализации как ранней, так и поздней ПЭ, при этом прослеживающаяся тенденция к формированию более тяжелых форм ЗРП и статистически значимые различия по ряду ассоциированных с плацентой показателей (ПЛ, ПАМГ-1, Л CD95+, ФНО-α, ФРП) отражают большую патогенетическую вовлеченность дисфункции эмбрио(фето)плацентарного комплекса при ранней ПЭ, что, возможно, в качестве дополнительного фактора альтерации ускоряет формирование и нарастание базовых механизмов ПЭ, связанных с нарушением энергопластического обеспечения роста и развития плода в условиях патологических ИР и ГИ.

Таким образом, ПЭ является единой клинической категорией, срок манифестации которой в каждом конкретном случае индивидуален и определяется степенью выраженности и вовлеченности базовых патогенетических механизмов на фоне дополнительных догестационных и периконцепционных факторов, генетической предрасположенности, патологии эмбрио(фето)плацентарной системы, что органично укладывается в общепризнанное мнение о полиэтиологичности ПЭ.

Совершенствование знаний об особенностях патогенеза ПЭ, изучение осложненных форм, повышение внимания исследователей к дисметаболическим механизмам развития данного осложнения открывает возможность поиска принципиально новых клинических подходов к прогнозированию, диагностике, профилактике, лечению и врачебной тактике с целью снижения материнской и перинатальной смертности, улучшения сложившейся демографической ситуации и качества жизни женщины в последующие периоды жизни.

Азаматов А.Р.
http://orcid.org/0000-0003-0372-6889
Липатов И.С.
http://orcid.org/0000-0001-7277-743
Тезиков Ю.В.
http://orcid.org/0000-0002-8946-501X
Калинкина О.Б.
http://orcid.org/0000-0002-1828-3008

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 6, № 4. — С. 25-30.
2. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2018. — Т. 12, № 2. — С. 55-61.
3. Ибрагимова С.М., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н. и др. Материнские и перинатальные осложнения при тяжелой преэклампсии с ранним и поздним началом // Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием XIV областной фестиваль «Молодые ученые — развитию Ивановской области». — Иваново, 2018. — С. 158-159.
4. Mandade K., Singh K., Bhavthankar D.P. Outcome of expectant line of management in early onset (24-32 weeks) pregnancy induced hypertension // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. — 2017. – Vol. 6, № 5. — P. 1932-1941.
5. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А. и др. Тяжелая преэклампсия и эклампсия – критические состояния для матери и плода // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 12. — С. 34-40.
6. Kalafat E., Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2017. — Vol. 29, № 6. — P. 383-389.
7. Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 49-55.
8. Maged A.M., Aid G., Bassiouny N. et al. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia // Int J Gynaecol Obstet. — 2017. — Т. 136, № 2. — P. 138-144.
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство: национальное руководство; 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1080 с.
10. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. — Т. 19, № 1. — С. 5-11.
11. Brännn E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A. et al. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum // Sci Rep. 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 1863.
12. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020. — № 2. — P. 165-175.
13. O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2014. — Vol. 214, № 1. — P. 103-115.
14. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 5-12.
15. Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г. Гестационное сонное апноэ. Связь беременности и преэклампсии с синдромом обструктивного апноэ сна // Альманах клинической медицины. — 2019. — Т. 47, № 3. — С. 266-275.
16. Altikardes Z.A., Kayikli A., Korkmaz H. et al. A novel method for dipper/non-dipper pattern classification in hypertensive and non-diabetic patients // Technol Health Care. — 2019. — Vol. 27, № S1. — P. 47-57.
17. Karan S., Ginosar Y. Gestational sleep apnea: have we been caught napping? // Int J Obstet Anesth. — 2016. — № 26. — P. 1-3.
18. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59, № 5. — С. 61-66.
19. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation // Front Physiol. — 2018. — № 9. — P. 1091.