



Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 1*

В.Ф. Беженарь¹, А.В. Смирнов¹, Р.Р. Темирбулатов¹, К.А. Габелова¹, В.А. Шапкайтц^{1, 2}, И.М. Нестеров¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии преэклампсии (ПЭ), а также определить их значение в патогенезе ранней и поздней формы ПЭ для ее дифференциальной диагностики с изолированной почечной дисфункцией.

Дизайн: сравнительное групповое проспективное исследование.

Материалы и методы. В *первый этап* исследования включили 122 беременных, из них у 46 (37,7%) имелась хроническая болезнь почек (ХБП). Целью *второго этапа* исследования стал поиск дифференциально-диагностического критерия ХБП и ПЭ. Из 122 пациенток у 36 зафиксирована ПЭ. В *третий этап* включили еще 16 беременных с ХБП. На основании дифференциально-диагностического критерия и исходов беременности 138 пациенток разделили на три группы, причем 14 женщин из группы сравнения были переведены в основную группу: I группа (основная) — 66 (47,8%) пациенток с развитием гипертензивных расстройств при беременности (1-я подгруппа — 30 (21,7%) женщин с ХБП, 2-я подгруппа — 36 (26,1%) пациенток без ХБП); II группа (сравнения) — 32 пациентки с ХБП без гипертензивных расстройств; III группа (контрольная) — 40 женщин с физиологическим течением данной беременности и неосложненным репродуктивным анамнезом.

Проведено клинико-лабораторное обследование всех участниц, у них измерены уровни sFlt-1, PlGF, S-эндоглина, цистатина С, KIM-1, подокаликсина, α 1- и β 2-микроглобулина.

Результаты. Анализ ROC-кривой показал, что пороговая концентрация sFlt-1 для отличия ПЭ от ХБП — 7715 пг/мл (чувствительность — 97%, специфичность — 96%), а PlGF — 88,15 пг/мл (чувствительность — 90%, специфичность — 100%), пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF — 150,25 (чувствительность — 100%, специфичность — 100%). Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод определения отношения sFlt-1/PlGF при максимальной точности (94%) и значимости отрицательного прогностического значения (95,4%).

Заключение. Значение sFlt-1/PlGF \geq 150,25 может быть дифференциально-диагностическим критерием ПЭ пациенток с артериальной гипертензией и клинически значимой протеинурией. Мы предполагаем, что использование выявленного нами дифференциально-диагностического критерия (определение содержания изучаемых маркеров в периферической крови и моче) могут быть эффективными как для диагностики уже развившейся ПЭ, так и для прогноза ее возникновения.

Ключевые слова: преэклампсия, предиктивная диагностика, хроническая болезнь почек, sFlt-1, PlGF, S-эндоглин, цистатин С, KIM-1, подокаликсин, α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин.

Вклад авторов: Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. — разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А. — сбор клинического материала, динамическое наблюдение пациенток в течение беременности, статистическая обработка полученных результатов; Шапкайтц В.А., Нестеров И.М. — сбор клинического материала, описание групп исследуемых женщин.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Смирнов А.В., Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А., Шапкайтц В.А., Нестеров И.М. Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 1. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 23–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29

Беженарь Виталий Федорович (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии; руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; главный внештатный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Министерства здравоохранения РФ в СЗФО. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Смирнов Алексей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; директор Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Темирбулатов Ринат Рафаилович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: rinattmr@gmail.com

Габелова Карина Александровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующая отделением патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kgabelova@mail.ru

Шапкайтц Владимир Александрович — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16», д. м. н., профессор. 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, Малая Балканская ул., д. 54А. E-mail: shapkaitz@mail.ru

Нестеров Игорь Михайлович — к. м. н., доцент, заведующий учебной работой кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ignester@yandex.ru

* Часть 2 настоящей статьи будет опубликована в журнале «Доктор.Ру» Гинекология. 2020. Т. 19. № 8.



Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 1*

V.F. Bezhenar¹, A.V. Smirnov¹, R.R. Temirbulatov¹, K.A. Gabelova¹, V.A. Shapkaits^{1,2}, I.M. Nesterov¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

² Maternity Hospital No. 16 (a Government-funded Healthcare Institution of St. Petersburg); 54A Malaya Balkanskaya St., St. Petersburg, Russian Federation 192283

ABSTRACT

Study Objective: To assess the prognostic value, sensitivity, and specificity of biomarkers of acute renal injury (ARI) and angiogenic factors in the development of pre-eclampsia (PE), and determine their significance, in the pathogenesis of early and late PE, for differential diagnosis between PE and isolated renal dysfunction.

Study Design: This was a comparative, group, prospective study.

Materials and Methods: One hundred and twenty-two pregnant women, 46 (37.7%) of whom had chronic kidney disease (CKD), were included in *phase one* of the study. The aim of *phase two* was to identify a diagnostic criterion for differentiating CKD from PE. PE was diagnosed in 36 out of 122 patients. In *phase three* another 16 pregnant women with CKD entered the study. Based on the distinguishing diagnostic criterion and the outcomes of pregnancy, the 138 patients were divided into three groups, with 14 women being moved from the comparison group to the main group. Group I (main) consisted of 66 (47.8%) patients who developed hypertensive disorders during pregnancy, 30 (21.7%) of whom were included in subgroup 1 (CKD) and 36 (26.1%) in subgroup 2 (no CKD). Group II (comparison) was made up of 32 patients with CKD who did not have hypertensive disorders. Group III (control) comprised 40 women who had a normal pregnancy and no prior history of reproductive disorders.

All participants underwent clinical and laboratory examinations and had their levels of sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, KIM-1, podocalyxin, and α 1- and β 2-microglobulin measured.

Study Results: Analysis of the ROC curve showed that the threshold concentration of sFlt-1 for distinguishing PE from CKD is 7,715 pg/ml (sensitivity 97%, specificity 96%), for PlGF it is 88.15 pg/ml (sensitivity 90%, specificity 100%), and the threshold value for the sFlt-1/PlGF ratio is 150.25 (sensitivity 100%, specificity 100%). The sFlt-1/PlGF ratio is the most sensitive and specific marker with the highest accuracy (94%) and prognostic value in the case of a negative result (95.4%).

Conclusion: The sFlt-1/PlGF ratio equal to or greater than 150.25 can be viewed as a distinguishing diagnostic criterion for PE in patients with hypertension and clinically significant proteinuria. The authors suppose that using the distinguishing diagnostic criterion identified in the study and measuring the above-mentioned markers in urine and peripheral blood may be effective both in diagnosing existing PE and in predicting this condition.

Keywords: pre-eclampsia, predictive diagnosis, chronic kidney disease, sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, KIM-1, podocalyxin, α 1-microglobulin, β 2-microglobulin.

Contributions: Dr. V.F. Bezhenar and Dr. A.V. Smirnov designed the study and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. R.R. Temirbulatov and Dr. K.A. Gabelova collected clinical material, followed up patients during pregnancy, and did statistical analysis of study data. Dr. V.A. Shapkaits and Dr. I.M. Nesterov collected clinical material and described the study groups.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bezhenar V.F., Smirnov A.V., Temirbulatov R.R., Gabelova K.A., Shapkaits V.A., Nesterov I.M. Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 1. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 23–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) как одна из главных причин материнской смертности во всем мире относится к важнейшим проблемам акушерства. Схожесть основной симптоматики заставляет проводить клинические параллели между ПЭ и хронической болезнью почек (ХБП). Отмечаются и высокая распространенность обоих заболеваний среди трудоспособной части женского населения, и неблагоприятные отдаленные последствия. Недостаточно изучены патогенетические аспекты изолированных патологических процессов и их сочетаний. Особые диагностические трудности возникают при сочетании этих двух патологических процессов [1, 2].

Наибольшее значение в изучении патогенеза ПЭ имеет расшифровка механизмов реализации процессов эндотелиальной дисфункции, генерализованного сосудистого спазма, системного воспаления и перекисного окисления как основных механизмов, наиболее информативными клиническими признаками которых по-прежнему считаются АГ и протеинурия [2–6]. Интенсивная микроциркуляция в почках обуславливает максимально негативное воздействие вызываемых ПЭ сосудистых изменений.

Фиксация ранних признаков нарушения функции почек и своевременное начало профилактических мероприятий способны улучшить текущие и отдаленные прогнозы ПЭ. Выявление у беременных факторов риска ПЭ, описанных в литературе, позволяет лишь предположить развитие указанных нарушений на более поздних сроках гестации. Используемые в клинической практике рутинные лабораторные показатели не отображают минимальные (доклинические) изменения функции почек, обнаружение которых необходимо для предиктивной диагностики и уверенного утверждения о риске развития ПЭ.

С учетом высокой частоты нарушения функции почек во время беременности целесообразно внедрить определение современных биомаркеров повреждения почек в акушерскую практику. В связи с трудностью дифференциальной диагностики между ПЭ и первичными почечными изменениями у беременных на основании только клинической картины необходимо исследовать биомаркеры ангиогенеза (растворимую FMS-подобную тирозинкиназу 1 (sFlt-1), плацентарный фактор роста (PlGF), S-эндоглин), изменение содержания которых патогенетически отражает механизмы возникновения ПЭ.

* Part 2 of this article will be published in Doctor.Ru Gynecology. 2020, V. 19, No. 8.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии ПЭ, а также определить их значение в патогенезе ранней и поздней формы ПЭ для ее дифференциальной диагностики с изолированной почечной дисфункцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проведено в период с сентября 2015 г. по сентябрь 2018 г. в акушерском отделении патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии. Специальные исследования проводились в подразделениях ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»: центральной межклинической лаборатории, лаборатории гомеостаза НИИ нефрологии.

В *первый этап* исследования включили 122 беременных, из них у 46 (37,7%) имелась ХБП. У всех исследуемых осуществлены скрининговый забор сыворотки крови и мочи при сроке беременности 10–14 и 16–24 недели, банкирование полученного биоматериала, а также анализ анамнестических данных, выявление факторов риска развития ПЭ.

Целью *второго этапа* исследования стал поиск дифференциально-диагностического критерия ХБП и ПЭ. Из 122 пациенток у 36 зафиксирована ПЭ, определен средний срок манифестации и произведены забор и банкирование сыворотки крови.

У 46 пациенток с клинически значимой протеинурией ($> 0,3$ г/24 ч), выявленной до настоящей беременности либо при первом посещении врача и постановке на учет в женской консультации, а также у 40 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) при высчитанном ранее среднем сроке манифестации ПЭ в основной группе и группе сравнения также осуществлены забор и банкирование сыворотки крови. Далее проанализированы концентрации sFlt-1, PlGF в группах, проведен логистический регрессионный анализ, построена ROC-кривая и определены пороговые значения (cutoff point). На основании изменений концентраций ангиогенных факторов выявлен дифференциально-диагностический критерий ПЭ и ХБП.

В связи с продолжающимся сбором материала после получения результатов второго этапа исследования в *третий этап* удалось включить еще 16 беременных с ХБП. На третьем этапе проведено проспективное исследование.

На основании дифференциально-диагностического критерия и исходов беременности 138 пациенток были разделены на три группы, причем 14 женщин из группы сравнения были переведены в основную группу: I группа (основная) — 66 (47,8%) пациенток с развитием гипертензивных расстройств при беременности (1-я подгруппа — 30 (21,7%) женщин с ХБП, 2-я подгруппа — 36 (26,1%) пациенток без ХБП); II группа (сравнения) — 32 пациентки с ХБП без гипертензивных расстройств; III группа (контрольная) — 40 пациенток с физиологическим течением данной беременности и неосложненным репродуктивным анамнезом.

Критерии включения в основную группу:

1) наличие гипертензивных расстройств, впервые выявленных либо прогрессирующих при настоящей беременности после 20 недель гестации, подтвержденное данными клинико-лабораторных исследований (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., определенное

как среднее в результате как минимум двух измерений, проведенных на одной руке через 15 минут);

2) одноплодная бременность, наступившая в естественном цикле, осложненная развитием клинически значимой протеинурии ($\geq 0,3$ г/24 ч либо $\geq 0,3$ г/л в разовой порции мочи, взятой с интервалом 6 часов);

Критерии включения в группу сравнения:

1) повреждение почек продолжительностью более 3 месяцев, которое проявлялось структурными или функциональными нарушениями деятельности органа со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (наличие данных патоморфологических изменений почечной ткани, маркеров повреждения почек, изменения анатомического строения по данным инструментальной визуализации органа);

2) одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле.

Критерии включения в контрольную группу:

1) отсутствие почечной дисфункции в анамнезе и по данным лабораторного обследования;

2) отсутствие гипертензивных расстройств при настоящей бременности;

3) одноплодная бременность, наступившая в естественном цикле.

Во всех трех группах критериями исключения являлись:

1) многоплодная беременность;

2) хромосомные аномалии и пороки развития плода;

3) беременность, наступившая в результате использования ВРТ;

4) хроническая никотиновая и/или алкогольная интоксикация;

5) СД, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, ХОБЛ, нейродегенеративные заболевания;

6) острое воспалительное или обострение хронического заболевания за 2 недели до включения в исследование;

7) анурия;

8) резус-конфликт.

Проводились анализ структуры экстрагенитальной заболеваемости и акушерско-гинекологического анамнеза, стандартное лабораторное обследование всех участниц. АД измеряли стандартным методом Н.С. Короткова. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016) [7], критериями диагностики АГ считали систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. (среднее в результате как минимум двух измерений на одной руке через 15 минут). При этом умеренную АГ диагностировали при систолическом АД от 140 до 159 мм рт. ст. и/или диастолическом АД от 90 до 109 мм рт. ст., а тяжелую АГ — при систолическом АД ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическом АД ≥ 110 мм рт. ст. [8].

Содержание цистатина С в сыворотке крови определяли с помощью диагностического набора DiaSys (Германия) иммуно-турбидиметрическим тестом. Нормальные значения — 0,58–1,02 мг/мл. Для оценки фильтрационной функции почек по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003) рассчитывали СКФ:

$$\text{СКФ} [\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2] = (80,35/\text{цистатин С} [\text{мг/мл}]) - 4,32.$$

СКФ измеряли также с помощью стандартных формул Cockcroft — Gault и MDRD.

Количественное определение нейтрофильного желатино-назо-ассоциированного липокалина (NGAL) в сыворотке

крови основано на «сэндвич»-методе ИФА BioVendor Human Lipocalin-2/NGAL ELISA. Уровень α 1-микроглобулина в сыворотке крови оценивали с помощью иммуноферментных наборов Immundiagnostik методом ИФА, уровень β 2-микроглобулина — при помощи тест-системы ELISA фирмы Cusabio Biotech (количественный ИФА типа «сэндвич»).

Концентрации факторов sFlt-1, PlGF и S-эндоглина в сыворотке крови также измеряли методом твердофазного «сэндвич»-ИФА с использованием коммерческих наборов Elecsys, Cobas e601 (Roche, Германия). Анализ выполнялся в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Проведен анализ всех образцов сыворотки в дублетах, для статистической обработки применялось среднее арифметическое из двух полученных значений оптической плотности.

Содержание эндоглина определялось иммуноферментными наборами R & D systems (США), молекулы повреждения почек 1 (KIM-1) — методом количественного твердофазного «сэндвич»-ИФА (Quantikine Human TIM-1 Immunoassay), уровень подокаликсина в моче — тем же методом при помощи тест-системы ELISA (Cloud-Clone Corp.).

Все данные, полученные в результате сбора анамнеза, объективного, лабораторного, инструментального и специального биохимического обследования вносились в электронную карту, созданную в приложении Microsoft Excel 2016. Статистическая обработка выполнялась на персональном

компьютере с применением специального статистического программного обеспечения SPSS Statistics 22.0 для операционных систем Windows.

Для оценки и сравнения средних величин в ходе работы выбран ранговый коэффициент корреляции по Спирмену — он использовался для выявления связи (корреляции) между различными переменными. Для большинства показателей при оценке достоверности между средними значениями выборок, а также для определения степени корреляции рассчитывалась вероятность ошибки p .

Подготовка данных для дальнейшего анализа выполнялась с помощью SNP_tools версии 1.61 — свободно распространяемого расширения для MS Excel. Статистическая обработка определенных данных также осуществлялась в свободно распространяемом программном продукте WINPEPI версии 10.8. Для определения статистической значимости различий применялся критерий Манна — Уитни для несвязанных совокупностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 приведена клиническая характеристика обследованных женщин. Заболевания почек представлены следующими нозологиями: верифицированное до беременности поражение клубочков (IgA-нефропатия) — 10 (16,1%), диффузные заболевания соединительной ткани —

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика обследованных женщин
Clinical characteristics of women examined in the study

Характеристики / Characteristic	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) ₃	Контрольная группа / Control group (n = 40) ₄	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) ₁	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) ₂			
Возраст на момент наступления беременности, годы / Age at pregnancy onset, years	32,5 ± 4,46	34,5 ± 4,88	29,5 ± 5,87	31,5 ± 5,37	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,03$
Первобеременные / Primigravida, n (%)	22 (73,3)	28 (77,8)	17 (53,1)	23 (57,5)	–
Суточная протеинурия, г/24 ч (95%-ный доверительный интервал) / 24-hour protein excretion, g/24 h (95% confidence interval)	4,6 (0,45–20,16)	2,1 (0,3–15,36)	0,8 (0,3–7,83)	–	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} = 0,0002$
Частота ранней формы преэклампсии (< 34 недель) / Early pre-eclampsia (<34 weeks), n (%)	19 (63,3)	8 (22,2)	–	–	$p_{1-2} < 0,0001$
Частота тяжелой преэклампсии / Severe pre-eclampsia, n (%)	21 (70,0)	10 (27,8)	–	–	$p_{1-2} < 0,0001$
Кесарево сечение / Cesarean section, n (%)	24 (80,0)	11 (30,5)	3 (9,4)	1 (2,5)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{2-4} = 0,003$
Срок гестации при родоразрешении, недели / Gestation duration at delivery, weeks	28,7 ± 1,46	30,5 ± 3,00	36,5 ± 2,89	39,1 ± 1,88	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$

15 (24,2%), единственная почка — 11 (17,7%), хронический нефритический синдром — 21 (33,9%), трансплантированная почка — 3 (4,9%), мультикистозное поражение почек — 1 (1,6%), гипоплазия почки — 1 (1,6%). На этапе включения беременных в исследование у 38 из них была диагностирована ХБП I стадии, у 4 — ХБП II ст., у 2 — ХБП IIIа ст., у 2 — ХБП IV ст. У 16 включенных в четвертый этап исследования женщин с ХБП диагностирована I стадия заболевания.

Протеинурии у пациенток контрольной группы не было, в подгруппе пациенток с ХБП, у которых развилась ПЭ, она была значительно выше, чем в группе сравнения (ХБП без ПЭ) и у пациенток с ПЭ без ХБП. Клинические исходы в обеих подгруппах женщин с ПЭ отличались от таковых у участниц контрольной группы и группы сравнения и были менее благоприятными при ПЭ и сопутствующими заболеваниями почек.

Выявление дифференциально-диагностического критерия преэклампсии и хронической болезни почек. С патофизиологической точки зрения логично предположить, что концентрации ангиогенных факторов в сыворотке будут отличаться у пациенток с ХБП от таковых у беременных с развившейся ПЭ. Согласно данной гипотезе, баланс sFlt-1/PlGF должен быть нормальным у беременных с ХБП, несмотря на протеинурию или гипертензию.

Уровень белка sFlt-1 у пациенток с ПЭ был значительно увеличен по сравнению с таковыми в группе сравнения и контрольной (в 6,8 и 5,4 раза соответственно), а концентрация сывороточного PlGF — значительно уменьшена (в 13,1 и 8,6 раза соответственно, $p < 0,0001$). Между группой сравнения и контрольной группой существенные различия не найдены.

Анализ ROC-кривой показал, что пороговая концентрация (cut off point) sFlt-1 для различия ПЭ и ХБП — 7715 пг/мл (чувствительность — 97%, специфичность — 96%), а PlGF — 88,15 пг/мл (чувствительность — 90%, специфичность — 100%).

Отношение sFlt-1/PlGF в основной группе было значимо выше, чем в группе сравнения и контрольной группе (отно-

сительная кратность увеличена в 25 раз в обоих случаях, $p < 0,0001$). При анализе ROC-кривой найдено пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF для различия ПЭ и ХБП, равное 150,25 (чувствительность — 100%, специфичность — 100%). Тем не менее, поскольку нет перекрытия пределов, любое значение между 137,69 и 160,9 может быть в равной степени использовано для дифференциального диагноза двух патологических состояний.

Таким образом, проведенное исследование доказало патогенетические различия ассоциированных с беременностью осложнений при ХБП и ПЭ. При ПЭ их патогенез связан с первичным дефектом плацентации, а причиной изменений, характерных для эндотелиоза гломерул в сочетании с признаками их тромботической микроангиопатии, проявляющейся тромбозом капилляров, является генерализованная эндотелиальная дисфункция, развивающаяся на фоне свободной циркуляции в материнском кровотоке избыточно-продуцируемой ишемизированной плацентой sFlt-1.

В совокупности эти патологические процессы ухудшают гломерулярную проницаемость капилляров и уменьшают площадь поверхности фильтрации, что приводит к снижению СКФ с нарушением фильтрационной функции почек и появлением протеинурии.

В случае ХБП патогенез происходящих в почках изменений связан с основным заболеванием, при котором концентрации маркеров плацентации значимо не отличаются от таковых при нормально протекающей беременности.

Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров в I триместре беременности, их прогностическое значение для преэклампсии. С целью прогнозирования ПЭ и ее клинических форм у пациенток всех групп в сыворотке крови определены концентрации биомаркеров ОПП и ангиогенных факторов в сроки первого пренатального скрининга (I триместр — 10–14 недель) (табл. 2).

В конце I триместра наблюдались статистически значимое (в 3 раза) снижение содержания PlGF в сыворотке

Таблица 2 / Table 2

Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 10–14 недель беременности, Ме (25-й и 75-й перцентили)

Serum concentrations of biomarkers at weeks 10-14 of pregnancy, Me (25th percentile, 75th percentile)

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) ₃	Контрольная группа / Control group (n = 40) ₄	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) ₁	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) ₂			
PlGF, пг/мл / PlGF, pg/ml	20,5 (15–23)	24,6 (21–29)	58,3 (49–71)	62,5 (51–86)	$p_{1-3} < 0,005$ $p_{1-4} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,005$
sFlt-1, пг/мл / sFlt-1, pg/ml	1590 (1298–1880)	1420 (1180–1640)	1320 (1260–1520)	1200 (1000–1400)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
sFlt-1/PlGF	77,56 (61,2–83,3)	57,74 (42,3–65,8)	22,32 (18,1–32,1)	28,00 (20,3–31,3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,005$

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) ₃	Контрольная группа / Control group (n = 40) ₄	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) ₁	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) ₂			
S-эндоглин, нг/мл / S-endoglin, ng/ml	7,12 (6,91–7,31)	6,96 (6,71–7,22)	5,62 (5,31–5,93)	5,43 (5,20–5,66)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,005 p ₂₋₄ < 0,005
uKIM-1, пг/мл / uKIM-1, pg/ml	0,63 (0,61–0,64)	0,49 (0,48–0,51)	0,38 (0,37–0,39)	0,23 (0,21–0,24)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/l	1,28 (1,00–1,56)	0,81 (0,49–1,10)	1,12 (0,83–1,52)	0,69 (0,41–0,83)	p ₁₋₂ < 0,005 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,005 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,005
sNGAL, нг/мл / sNGAL, ng/ml	184,16 (169,10– 197,40)	83,31 (69,31–95,42)	68,31 (52,11–84,54)	52,38 (39,11–65,12)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05
β2-микрогло- булин, нг/мл / β2-microglobulin, ng/ml	2,12 (1,90–2,34)	1,83 (0,43–3,23)	1,61 (0,13–3,15)	1,29 (0,85–1,53)	p ₁₋₂ < 0,005 p ₁₋₃ < 0,005 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05
α1-микрогло- булин, нг/мл / α1-microglobulin, ng/ml	3,15 (3,08–3,22)	1,62 (1,58–1,66)	2,70 (2,62–2,78)	1,65 (1,58–1,72)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,05
Подокаликсин в моче, нг/мл / Urinary podocalyxin, ng/ml	37,1 (25,4–48,8)	34,3 (23,5–45,1)	26,5 (21,8–30,2)	17,3 (14,0–20,6)	p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,005 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,005 p ₃₋₄ < 0,005

крови беременных 1-й группы, повышение в 1,3 раза концентрации ангиогенного фактора sFlt-1 по сравнению с показателями контрольной группы. Соотношение sFlt-1/PLGF у женщин 1-й подгруппы с преимущественным развитием ранней формы ПЭ было увеличено в 3,5 раза в сравнении с таковым у пациенток с ХБП без ПЭ. В этой же подгруппе в I триместре зафиксирован значимый рост уровней маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1, α1- и β2-микроглобулина, подокаликсина и цистатина С. Содержание S-эндоглина имело отклонение от показателей пациенток других групп, однако статистически незначимое.

При анализе зависимости исследуемых маркеров от срока клинической манифестации ПЭ выявлено, что совокупность преобладания ангиогенного компонента (sFlt-1) над проангиогенным (PLGF) и повышенных концентраций маркеров ОПП (uKIM-1, sNGAL, β2- и α1-микроглобулина, подокаликсина мочи) статистически значимо харак-

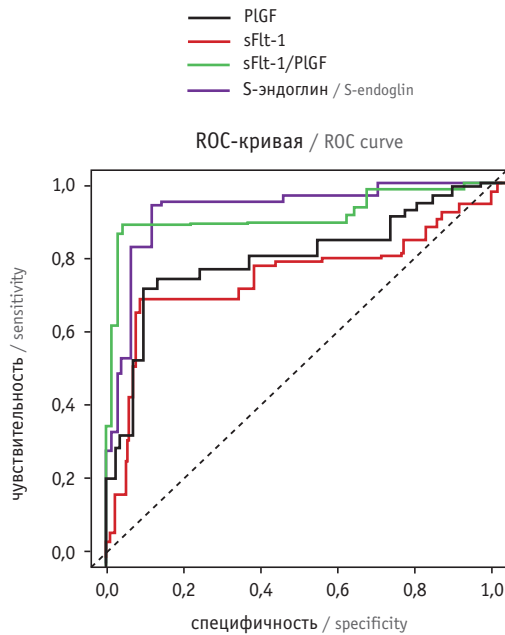
терна при появлении основных симптомов до 34 недель беременности (p < 0,05).

По результату проведенного ROC-анализа (рис. 1, 2) наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод определения отношения sFlt-1/PLGF при максимальной точности (94%) и значимости отрицательного прогностического значения (95,4%), что не менее важно при прогнозировании, так как нормальное отношение sFlt-1/PLGF у беременных в 10–14 недель с высокой (95,4%) вероятностью свидетельствует об отсутствии риска ПЭ.

Методы оценки концентрации отдельных ангиогенных факторов (sFlt-1, PLGF, S-эндоглина) на ранних сроках гестации имеют меньшие чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное прогностическое значение по сравнению с определением отношения sFlt-1/PLGF. Поэтому для прогнозирования ПЭ в I триместре беременности рекомендовано использование показателя sFlt-1/PLGF.

Рис. 1. ROC-кривая: ангиогенные факторы (I триместр беременности)

Fig. 1. ROC curve: angiogenic factors (1st trimester of pregnancy)

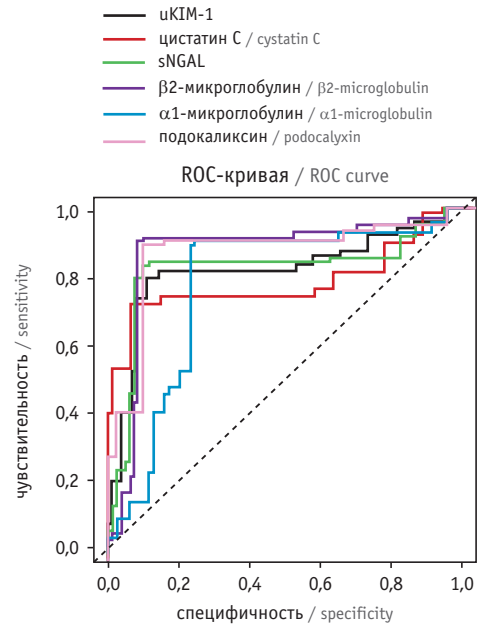


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значение $sFlt-1/PlGF \geq 150,25$ может являться дифференциально-диагностическим критерием преэклампсии (ПЭ) у пациенток при наличии АГ и клинически значимой протеинурии. Мы предполагаем, что использование выявленного нами дифференциально-диагностического критерия и определение содержания изучаемых маркеров в периферической крови и моче могут быть эффективными как для диагностики уже развившейся ПЭ, так и для прогноза ее

Рис. 2. ROC-кривая: маркеры острого повреждения почек (I триместр беременности)

Fig. 2. ROC curve: markers of acute renal injury (1st trimester of pregnancy)



возникновения. Это предположение основано на выявлении изменения концентраций изучаемых факторов еще до появления первых клинических признаков заболевания. Многомерный статистический анализ также показал влияние про- и антиангиогенных факторов на клинические проявления ПЭ. Взаимосвязь ангиогенных факторов с основными маркерами острого повреждения почек позволяет нам говорить о роли факторов ангиогенеза в развитии ПЭ и их значении в формировании почечной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 272 с. [Ailamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Pre-eclampsia: theory and practice M.: MEDpress-Inform; 2008. 272 p. (in Russian)]
2. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Возможности профилактики преэклампсии. Современ. проблемы науки и образования. 2017; 2. [Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. Ways to prevent pre-eclampsia. Modern problems of science and education. 2017; 2. (in Russian)]
3. Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1024 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. Obstetrics and gynecology: clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (in Russian)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26296> (дата обращения — 08.03.2019).
4. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. Нефрология. 2014; 18(4): 25–35. [Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkers in the diagnosis of acute renal injury. Paper I. Nephrology; 2014; 18(4): 25–35. (in Russian)]
5. Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической

- кой болезнью почек. Нефрология. 2019; 23(1): 45–50. [Temirbulatov R.R., Bezhenar V.F., Smirnov A.V. Differential diagnosis of pre-eclampsia in patients with chronic kidney disease. Nephrology. 2019; 23(1): 45–50. (in Russian)]
6. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015; 15(2): 4–9. [Sidorova I.S. Solved and unsolved problems of pre-eclampsia in Russia. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(2): 4–9. (in Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20151524-9
7. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Бротичев И.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 72 с. [Adamyanyan L.V., Artyuk N.V., Bashmakova N.V., Belokrinitskaya T.E., Belomestnov S.R., Brotishchev I.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, labor, and postpartum. Pre-eclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (a treatment protocol). M.; 2016. 72 p. (in Russian)]
8. Gunnarsson R., Åkerström B., Hansson S.R., Gram M. Recombinant alpha-1-microglobulin: a potential treatment for preeclampsia. Drug Discov. Today. 2017; 22(4): 736–43. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.12.005

Поступила / Received: 16.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.05.2020