



# Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 2<sup>1</sup>

В.Ф. Беженарь<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>, Р.Р. Темирбулатов<sup>1</sup>, К.А. Габелова<sup>1</sup>, В.А. Шапкайц<sup>1, 2</sup>, И.М. Нестеров<sup>1</sup>

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

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров в сыворотке крови острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии преэклампсии (ПЭ) во II триместре беременности.

**Дизайн:** сравнительное групповое проспективное и ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Описание пациенток на первом–третьем этапах исследования приведено в части 1 настоящей статьи. На основании дифференциально-диагностического критерия и исходов беременности 138 участниц разделили на три группы. I группа (основная) — 66 (47,8%) пациенток с развитием ПЭ при беременности, которая, в свою очередь, разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа — 30 (21,7%) женщин с ПЭ на фоне хронической болезни почек (ХБП), 2-я подгруппа — 36 (26,1%) пациенток с ПЭ без ХБП. II группа (сравнения) — 32 больные с ХБП без ПЭ; III группа (контрольная) — 40 женщин с физиологическим течением данной беременности и неосложненным репродуктивным анамнезом.

Задачами *четвертого этапа* стали ретроспективный анализ уровней биомаркеров и оценка их прогностической значимости в развитии ПЭ. Для этого проведено клиничко-лабораторное обследование всех участниц, выполнены фето- и доплерометрия, определены уровни sFlt-1, PlGF, S-эндоглина, цистатина С, uKIM-1, подокаликсина,  $\alpha$ 1- и  $\beta$ 2-микроглобулинов в I и начале II триместра беременности. Прослежены также акушерские и перинатальные исходы.

**Результаты.** Наибольшей значимостью в прогнозировании ПЭ во II триместре беременности, по полученным нами данным, обладает определение уровней PlGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PlGF (94%),  $\Delta$ PlGF (93,3%),  $\Delta$ sFlt-1 (92%),  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (94%), S-эндоглина (94%), sNGAL (94%). Чувствительность метода определения отношения sFlt-1/PlGF на этих сроках беременности составила 89,1%, что свидетельствует о перспективности применения показателя в качестве маркера-предиктора ПЭ. По данным логистического регрессионного анализа, в I триместре наиболее обоснованы определение соотношения sFlt-1/PlGF и измерение уровня sNGAL, во II триместре — показателей  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (между I и II триместром) и sFlt-1/PlGF, содержания PlGF, S-эндоглина, uKIM-1, подокаликсина мочи, sNGAL.

За время проспективного исследования в I группе женщин с ПЭ наблюдались критические нарушения гемодинамики в функциональной системе «мать — плацента — плод»: 6 (20%) и 8 (22,2%) случаев в 1-й и 2-й подгруппах соответственно. Досрочное родоразрешение у пациенток с исходным синдромом задержки роста плода послужило причиной искусственной вентиляции легких у 22 (73,3%) новорожденных в 1-й и 7 (19,4%) во 2-й подгруппе ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Предшествуя клинической манифестации ПЭ, в сроки 16–24 недели беременности имеют место изменения функции плаценты, приводящие к незначительному нарастанию уровня PlGF по сравнению с концентрациями данного маркера в I триместре. Кроме того, отмечается повышение концентрации sFlt-1, т. е. возникает дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами; нарастает содержание маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулинов, подокаликсина мочи. Полученные данные подтверждают роль эндотелиальной дисфункции в каскаде реакций, способствующих дальнейшему развитию гломеруло- и тубулопатии у беременных с ХБП.

**Ключевые слова:** преэклампсия, предиктивная диагностика, хроническая болезнь почек, sFlt-1, хроническая плацентарная недостаточность, PlGF, S-эндоглин, цистатин С, uKIM-1, подокаликсин,  $\alpha$ 1-микроглобулин,  $\beta$ 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; Шапкайц 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., Шапкайц В.А., Нестеров И.М. Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 2. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 7–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-7-13

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. 197022, 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, 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, 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, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kgabelova@mail.ru  
(Окончание на с. 8.)

<sup>1</sup> Часть 1 настоящей статьи опубликована в журнале «Доктор.Ру» Гинекология. 2020. Т. 19. № 6. С. 23–29. — Прим. ред.

# Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 2<sup>1</sup>

V.F. Bezhenar<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>, R.R. Temirbulatov<sup>1</sup>, K.A. Gabelova<sup>1</sup>, V.A. Shapkaits<sup>1, 2</sup>, I.M. Nesterov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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 of angiogenic factors, in the development of pre-eclampsia (PE) in the second trimester of pregnancy, and determine their diagnostic significance for PE, as well as to compare obstetric and perinatal outcomes experienced by patients.

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

**Materials and Methods:** The patient groups studied in the first, second, and third phases are described in Part 1 of this article. Based on the distinguishing diagnostic criterion and the outcomes of pregnancy, the 138 patients were divided into three groups. 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 with normal pregnancies and no history of reproductive disorders. The fourth phase involved a retrospective analysis of biomarker levels and assessment of their prognostic value for the development of PE. All participants underwent clinical and laboratory examinations and had measurements taken for sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, uKIM-1, podocalyxin, and  $\alpha_1$ - and  $\beta_2$ -microglobulins. Obstetric and perinatal outcomes were traced.

**Study Results:** Levels of the following parameters had the greatest prognostic value in the second trimester of pregnancy: PlGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PlGF (94%),  $\Delta$ PlGF (93.3%),  $\Delta$ sFlt-1 (92%),  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (94%), S-endoglin (94%), and sNGAL (94%). The sensitivity of the sFlt-1/PlGF ratio at this stage of pregnancy was 89.1%, making this parameter a promising predictive marker of PE. Logistic regression analysis showed that it is most reasonable to measure sFlt-1/PlGF and sNGAL levels in the first trimester; and in the second trimester,  $\Delta$ sFlt-1/PlGF (between the first and second trimesters) and sFlt-1/PlGF as well as levels of PlGF, S-endoglin, uKIM-1, urinary podocalyxin, and sNGAL. In both subgroups of patients with PE, there were critical hemodynamic disruptions in the fetal-placental-maternal system: six (20%) and eight (22.2%) cases in subgroups 1 and 2, respectively. Pre-term delivery in patients with pre-existing intrauterine growth retardation led to the necessity of putting 22 (73.3%) newborns from the first subgroup and seven (19.4%) newborns from the second subgroup on mechanical ventilation ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Some weeks before the clinical onset of PE, at weeks 16-24 of pregnancy, patients develop placental dysfunction, decreases or slight increases in PlGF levels, and elevation of sFlt-1 levels, reflecting an imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors; there is also an increase in the levels of markers of ARI (sNGAL, uKIM-1,  $\beta_2$ - and  $\alpha_1$ -microglobulins, and urinary podocalyxin). The clinical information obtained about perinatal outcomes indirectly confirms the role of the cascade of pathogenic events in chronic placental insufficiency, in the development of generalized endothelial dysfunction.

**Keywords:** pre-eclampsia, predictive diagnosis, chronic kidney disease, sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, KIM-1, podocalyxin,  $\alpha_1$ -microglobulin,  $\beta_2$ -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 2. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 7–13. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-7-13

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является одной из главных причин материнской смертности во всем мире. Существует сходство основной симптоматики ПЭ и хронической болезни почек (ХБП) — это развитие гипертензии как одного из ключевых клинических симптомов. Фиксация ранних признаков нарушения функции почек и, как следствие, своевременная терапия гипертензивных расстройств, обусловленных ХБП, могут служить профилактикой и улучшить текущий и отдаленный прогноз ПЭ в I и II триместрах беременности.

Дифференциальная диагностика между ПЭ и первичной почечной патологией у беременных на основании клинической картины сложна, поэтому исследование биомаркеров ангиогенеза (растворимой FMS-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PlGF), S-эндоглина) позволяет уже в ранние сроки беременности выявить на основании изменений их содержания риски возникновения эндотелиальной дисфункции как ключевого патогенетического механизма развития ПЭ.

Таким образом, изучение раннего патологического изменения функции почек во время беременности при помощи био-

Шапкайт 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, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ignester@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 7.)

<sup>1</sup> Part 1 of this article was published in Doctor.Ru Gynecology. Vol. 19, No. 8 (2020), pp. 23–29.

маркеров в сыворотке крови (далее — биомаркеры) является актуальным направлением как для акушерства и гинекологии, так и для нефрологии. Оно поможет понять патофизиологические процессы в почках во время беременности при различных состояниях и будет способствовать ранней диагностике ПЭ.

**Цель исследования:** оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии ПЭ во II триместре беременности.

### 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» Минздрава РФ: центральной межклинической лаборатории, лаборатории гомеостаза НИИ нефрологии.

Критерии включения и исключения из исследования, описание пациенток на первом–третьем этапах приведены в части 1 настоящей статьи. Задачами *четвертого этапа* исследования, представленного в настоящей статье, стали ретроспективный анализ уровней биомаркеров в сыворотке крови, сравнение с полученными в I триместре результатами (см. часть 1 данной статьи) и оценка их прогностической значимости в развитии ПЭ у беременных с ХБП и без нее.

На четвертом этапе (ретроспективно) критерием включения в I (основную) группу стало пороговое значение соотношения sFlt-1/PlGF  $\geq 150,25$ , в группу сравнения — исключение гипертензивных расстройств при беременности на основании дифференциально-диагностического критерия соотношения sFlt-1/PlGF  $< 150,25$ .

Участницы исследования были родоразрешены в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Проведены также клинико-лабораторное обследование всех включенных в исследование пациенток, измерение АД, уровней sFlt-1, PlGF, S-эндоглина, цистатина С, uKIM-1, подокаликсина,  $\alpha$ 1- и  $\beta$ 2-микроглобулинов, выполнены фето- и доплерометрия. Прослежены акушерские и перинатальные исходы.

Статистическая обработка выполнялась на персональном компьютере с применением специального статистичес-

кого программного обеспечения SPSS Statistics 22.0 для операционных систем Windows. Для оценки и сравнения средних величин использовался коэффициент корреляции по Спирмену. Для большинства показателей при оценке достоверности различий между средними значениями выборок, а также для определения степени корреляции рассчитывалась вероятность ошибки р.

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

### РЕЗУЛЬТАТЫ

*Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров в сыворотке крови во II триместре беременности у пациенток основной группы, группы сравнения и контрольной группы, их прогностическое значение в диагностике 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 второго пренатального скрининга (II триместр — 16–24 недели) (табл. 1). У пациенток основной группы концентрация PlGF в среднем снизилась в 2,5 раза по сравнению с показателем в I триместре беременности (см. часть 1 статьи), концентрация sFlt-1 выросла в 2,3 раза в 1-й подгруппе и в 2,1 раза во 2-й по сравнению с таковой в контрольной группе, соотношение sFlt-1/PlGF в 1-й и 2-й подгруппах увеличилось в 2,3 и 1,5 раза по сравнению с показателями в I триместре беременности.

Сравнение динамики уровней маркеров в I и II триместрах показало, что в группе пациенток с ПЭ не происходит увеличение концентрации PlGF к 16–24 неделям в отличие от показателей в контрольной группе и группе сравнения.  $\Delta$ PlGF (разница между показателями PlGF во II и I триместре) в 1-й подгруппе (17,5 пг/мл) была в 3 раза меньше, чем в группе сравнения (58,3 пг/мл), при значении в контрольной группе 62,2 пг/мл. В то же время уровень sFlt-1 многократно увеличился (почти в 2,4 раза по сравнению с таковым в контрольной группе), соотношение sFlt-1/PlGF было 5 раз выше, чем в контрольной группе, изменение соотношения sFlt-1/PlGF в динамике ( $\Delta$ sFlt-1/PlGF) повышено

Таблица 1 / Table 1

**Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 16–24 недели беременности, Me (25-й и 75-й перцентили)**  
**Serum concentrations of biomarkers at weeks 16-24 of pregnancy, Me (25th percentile, 75th percentile)**

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) <sub>3</sub>	Контрольная группа / Control group (n = 40) <sub>4</sub>	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) <sub>1</sub>	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) <sub>2</sub>			
PlGF, пг/мл / PlGF, pg/ml	18,9 (16–21)	37,3 (33,5–48,8)	55,1 (50,8–61)	68,9 (59,5–79)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,005$
sFlt-1, пг/мл / sFlt-1, pg/ml	3700,5 (3210–4500)	2896,5 (2775–3150)	1950,5 (1530–1990)	1573,5 (1100–1800)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,005$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,005$

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) <sub>3</sub>	Контрольная группа / Control group (n = 40) <sub>4</sub>	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) <sub>1</sub>	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) <sub>2</sub>			
sFlt-1/PlGF	182 (168–210)	85 (73–96)	33 (20–41)	36 (18–26)	p <sub>1-2</sub> < 0,005 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
ΔPlGF, пг/мл / ΔPlGF, pg/ml	17,5 (14,9–19,4)	35,1 (30,5–41,1)	58,3 (56,7–60,1)	62,2 (52,4–73,3)	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,005 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
ΔsFlt-1, пг/мл / ΔsFlt-1, pg/ml	1440,5 (1190–1910)	1546 (1381–1945,5)	746,5 (775–721,2)	206,5 (111,5–656)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,005 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,005 p <sub>3-4</sub> < 0,05
ΔsFlt-1/PlGF	105 (85–115)	35 (30–39)	11 (8–15)	8 (5–11)	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,005 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,005
S-эндоглин, нг/мл / S-endoglin, ng/ml	9,96 (9,7–10,12)	8,12 (7,94–8,3)	5,32 (4,91–5,73)	5,41 (5,28–5,54)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
uKIM-1, пг/мл / uKIM-1, pg/ml	1,09 (1,06–1,12)	0,93 (0,91–0,95)	0,58 (0,57–0,59)	0,53 (0,51–0,55)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/l	1,21 (0,67–1,75)	1,18 (1,0–1,36)	1,21 (0,96–1,46)	0,61 (0,4–0,82)	p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05 p <sub>3-4</sub> < 0,05
sNGAL, нг/мл / sNGAL, ng/ml	211,18 (195,97–226,39)	183,31 (170,93–195,69)	82,51 (71,29–93,73)	51,18 (32,17–70,19)	p <sub>1-3</sub> < 0,005 p <sub>1-4</sub> < 0,005 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
β2-микроглобулин, нг/мл / β2-microglobulin, ng/ml	3,13 (1,63–4,63)	2,15 (1,84–2,46)	1,81 (0,41–3,21)	1,39 (1,15–1,63)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05
α1-микроглобулин, нг/мл / α1-microglobulin, ng/ml	3,42 (3,39–3,44)	2,15 (2,12–2,19)	2,2 (2,15–2,25)	1,9 (1,79–1,91)	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,005
Подокаликсин в моче, нг/мл / Urinary podocalyxin, ng/ml	45,3 (33,5–57,1)	40,2 (38,49–41,91)	35,3 (30,6–40)	30,3 (29–31,6)	p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>2-4</sub> < 0,05

в 9,5 и 13,1 раза по сравнению с данным параметром в группе сравнения и контрольной группе соответственно (см. табл. 1).

Во II триместре беременности во 2-й подгруппе отмечался рост концентраций sFlt-1 и S-эндоглина по сравнению с I триместром. Их уровни статистически значимо отличались от показателей в группе сравнения и контрольной группе.

Выявлено также нарастание по сравнению со значениями в I триместре концентраций маркеров ОПП (sNGAL, uKIM-1, β2- и α1-микроглобулина, подокаликсина мочи) в 1-й подгруппе во II триместре и превышение этих показателей в группе сравнения и контрольной группе: sNGAL — в 2,6 и 4,1 раза; uKIM-1 — в 1,9 и 2,1 раза; β2-микроглобулина — в 1,5 и 1,8 раза; α1-микроглобулина — в 1,7 и 2,2, раза; подо-

каликсина мочи — в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Наиболее выраженные изменения уровней биомаркеров определялись у пациенток с ранним появлением первых симптомов ПЭ, манифестирующих до 34 недель беременности.

Согласно данным проведенного анализа, наибольшей прогностической значимостью при определении риска развития ПЭ (процент истинно положительных и истинно отрицательных результатов) во II триместре беременности (рис. 1, 2) обладает измерение уровней PlGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PlGF (94%), ΔPlGF (93,3%), ΔsFlt-1 (92%), ΔsFlt-1/PlGF (94%), S-эндоглина (94%), sNGAL (94%). Чувствительность метода определения отношения sFlt-1/PlGF на этих сроках беременности составила 89,1%, что свидетельствует о перспективности



применения показателя в качестве маркера-предиктора ПЭ. В отношении прогноза развития ПЭ, при которой происходит манифестация симптомов до 34 недель (ранняя ПЭ), значимость совокупности исследуемых маркеров более показательно: отмечена более высокая точность прогноза при определении уровней всех исследуемых биомаркеров.

Среди маркеров ОПП наибольшую прогностическую значимость во II триместре беременности в отношении риска развития ПЭ имеет метод определения сывороточной формы NGAL (чувствительность — 89,3%, специфичность — 92,1%).

По данным логистического регрессионного анализа, в I триместре наиболее обосновано измерение sFlt-1/PlGF

(при sFlt-1/PlGF  $\geq 50$  относительный риск (ОР) равен 19,7), а также уровня sNGAL (ОР = 19 при sNGAL  $\geq 70,87$  мг/мл). Во II триместре наиболее перспективна оценка показателей  $\Delta$ sFlt-1/PlGF и sFlt-1/PlGF, содержания PlGF, S-эндоглина, uKIM-1, подокаликсина мочи, sNGAL (табл. 2).

Таким образом, выявление женщин из групп высокого риска развития ПЭ должно быть основано не только на анамнестических и клинично-инструментальных характеристиках, но и на измерении уровней маркеров, свидетельствующих о развитии эндотелиальной дисфункции и обладающих максимальной чувствительностью и специфичностью в ее диагностике.

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

Fig. 1. ROC curve: angiogenic factors (2nd trimester of pregnancy)

- PlGF
- sFlt-1
- sFlt-1/PlGF
- $\Delta$ PlGF
- $\Delta$ sFlt-1
- $\Delta$ sFlt-1/PlGF
- S-эндоглин / S-endoglin

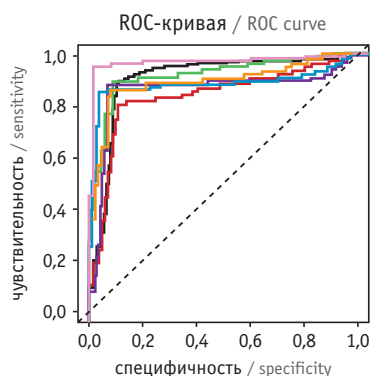


Рис. 2. ROC-кривая: маркеры острого повреждения почек (II триместр беременности)

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

- uKIM-1
- цистатин С / cystatin C
- sNGAL
- $\beta$ 2-микроглобулин /  $\beta$ 2-microglobulin
- $\alpha$ 1-микроглобулин /  $\alpha$ 1-microglobulin
- подокаликсин / podocalyxin

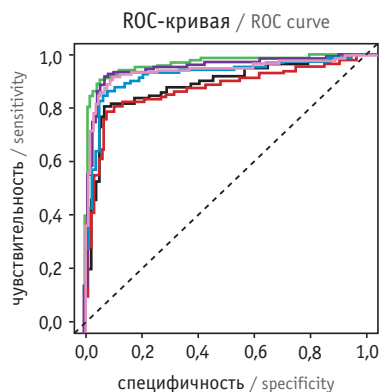


Таблица 2 / Table 2

Результаты логистического регрессионного анализа концентраций биомаркеров для прогнозирования развития преэклампсии

Concentrations of predictive biomarkers of pre-eclampsia: Logistic regression analysis

Биомаркеры / Biomarker	Диагностический порог / Cut-off point	Относительный риск / Relative risk	95%-ный доверительный интервал / 95% confidence interval	10–14 недель беременности / Weeks 10–14 of pregnancy (n = 138)			16–24 недели беременности / Weeks 16–24 of pregnancy (n = 138)		
				≤	≥	≤	≥	≤	≥
				OR	OR	OR	OR	OR	OR
PlGF, пг/мл / PlGF, pg/ml	≤ 32	<b>9,1</b>	4,95–16,75	≤ 48,8	<b>19,7</b>	8,3–46,6	≤ 48,8	<b>19,7</b>	8,3–46,6
sFlt-1, пг/мл / sFlt-1, pg/ml	≥ 1570	<b>7,9</b>	4,55–13,79	≥ 2484	<b>12,5</b>	6,4–24,6	≥ 2484	<b>12,5</b>	6,4–24,6
sFlt-1/PlGF	≥ 50	<b>19,7</b>	8,3–46,6	≥ 52	<b>19,6</b>	8,3–46,6	≥ 52	<b>19,6</b>	8,3–46,6
$\Delta$ sFlt-1/PlGF	–	–	–	≥ 19	<b>25,3</b>	9,6–66,3	≥ 19	<b>25,3</b>	9,6–66,3
S-эндоглин, нг/мл / S-endoglin, ng/ml	≤ 7,0	12,3	4,46–15,42	≤ 86,0	<b>19</b>	8,0–51,1	≤ 86,0	<b>19</b>	8,0–51,1
uKIM-1, пг/мл / uKIM-1, pg/ml	≥ 0,6	10,1	4,0–12,23	≥ 1,82	<b>19,5</b>	8,8–48,8	≥ 1,82	<b>19,5</b>	8,8–48,8
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/l	≥ 1,0	9	3,4–28,2	≥ 3,79	13,4	9,0–51,2	≥ 3,79	13,4	9,0–51,2
sNGAL, нг/мл / sNGAL, ng/ml	≥ 70,87	<b>19</b>	8,5–51,2	≥ 210,1	<b>24,9</b>	9,2–65,4	≥ 210,1	<b>24,9</b>	9,2–65,4
$\beta$ 2-микроглобулин, нг/мл / $\beta$ 2-microglobulin, ng/ml	≥ 2,0	8,1	3,2–10,11	≥ 4,5	18,8	6,6–38,8	≥ 4,5	18,8	6,6–38,8
$\alpha$ 1-микроглобулин, нг/мл / $\alpha$ 1-microglobulin, ng/ml	≤ 3,1	8,7	4,1–19,0	≤ 12,5	16,3	8,8–40,23	≤ 12,5	16,3	8,8–40,23
Подокаликсин в моче, нг/мл / Urinary podocalyxin, ng/ml	≥ 35,0	10	3,9–18,6	≥ 52,0	<b>19,1</b>	7,7–48,2	≥ 52,0	<b>19,1</b>	7,7–48,2

*Течение беременности и перинатальные исходы.* Причиной того, что масса новорожденных ( $1271 \pm 531,9$  г) в 1-й подгруппе женщин была меньше, чем во 2-й подгруппе, группе сравнения и контрольной группе, являлась не только высокая частота преждевременных родов — 25 (83,3%), но и такое проявление хронической плацентарной недостаточности, как синдром задержки роста плода (СЗРП), который встречался при каждой второй беременности в 1-й подгруппе. Обращает на себя внимание, что частота СЗРП во 2-й подгруппе пациенток (47,2%) была сопоставима с таковой в 1-й. Исходя из этого возможно предположить, что наличие хронической почечной патологии у пациенток с ПЭ не влияет на степень плацентарных нарушений.

В обеих подгруппах женщин с ПЭ наблюдались критические нарушения гемодинамики в функциональной системе «мать — плацента — плод»: 6 (20%) и 8 (22,2%) случаев в 1-й и 2-й подгруппах соответственно.

Досрочное родоразрешение у пациенток с исходным СЗРП послужило причиной развития респираторного дистресс-синдрома плода с последующей ИВЛ у 22 (73,3%) новорожденных в 1-й и 7 (19,4%) во 2-й подгруппе ( $p < 0,0001$ ). Стоит отметить, что в основной группе отсутствовали такие осложнения ПЭ, как HELLP-синдром, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современные тенденции диагностики большинства заболеваний в настоящее время заключаются в прогнозировании их развития и выявлении ранних доклинических форм. Целесообразность использования уровней маркеров прогнозирования риска ПЭ в качестве инструментов скрининга обоснована данными исследований об эффективности профилактики [1], а также первыми успехами в разработке патогенетической терапии, направленной на восполнение дефицита проангиогенных факторов [2, 3]. В настоящее время разработано множество математических моделей, основанных на совокупности сразу нескольких предикторов и факторов риска ПЭ, однако прогностическая ценность этих моделей недостаточно высока (44–68%) [4–6].

Наиболее успешным оказался метод, предложенный F. Audibert и соавт., показавшими практически 100%-ную прогностическую ценность при небольшом количестве ложноположительных результатов [7]. Несмотря на это, ВОЗ говорит об отсутствии клинически достоверных и воспроизводимых тестов для определения ПЭ у женщин с предрасположенностью к синдрому и без нее [8].

И.С. Сидорова и соавт. разработали двухэтапную систему обследования беременных для выделения степеней риска развития ПЭ с учетом превентивности, персонифицированного и партнерского подхода. Однако авторы признают, что в практическом акушерстве еще нет официально рекомендованного маркера, занимающего центральное место в патогенезе ПЭ, определяющегося до ее клинической манифестации, коррелирующего с тяжестью течения и отсутствующего при нормально протекающей беременности [9].

Полученная нами частота встречаемости ранней ПЭ (данные представлены в части 1 настоящей статьи) несколько превышает литературные данные [10]: за изучаемый период 27 (19,6%) беременностей протекали на фоне ранней ПЭ разной степени тяжести. Высокую частоту ранней формы ПЭ мы объясняем профилем клиники, ориентированной на экстрагенитальную патологию. В структуре экстрагенитальных

заболеваний у беременных с ПЭ основную долю составили заболевания сердечно-сосудистой системы (47,6%), среди которых преобладала гипертоническая болезнь, что согласуется с результатами многих исследований, посвященных обсуждаемой проблеме.

Сердечно-сосудистые заболевания приводят к срыву адаптации, преобладанию нагрузочных факторов гемодинамического и механического характера, что при действии предрасполагающих факторов находит свое отражение в клинике ПЭ. Кроме того, при хронической АГ, как первичной, так и вторичной, изначально имеет место эндотелиальная дисфункция, которая прогрессирует при нарушении имплантации и иммунопатологическом воспалении и некрозе эндотелиоцитов, которые наблюдаются при ПЭ [11].

Почти у половины (45,5%) пациенток основной группы анамнез был отягощен заболеваниями почек, что свидетельствует об их участии в качестве одного из основных патогенетических звеньев в развитии ранней ПЭ.

Анализ акушерского анамнеза показал, что первые роды предстояли 50 (75,8%) беременным с развитием в последующем ПЭ. В настоящее время этот показатель относят к независимым основным факторам развития ПЭ, у таких пациенток риск ПЭ возрастает от 2,4 до 5,4 раза по сравнению с таковым у рожавших ранее женщин. Это объясняется разным ангиогенным профилем перво- и повторнородящих и отличающейся у них иммунной адаптацией к качественно новому состоянию, которым является беременность [12].

При исследовании определено, что у 20% ранее рожавших беременных с тяжелой ПЭ в анамнезе было обсуждаемое осложнение. Данный факт можно объяснить тем, что, несмотря на завершение прошлой патологической беременности, эндотелиальные структуры восстанавливаются не полностью. Кроме того, известно, что концентрации в крови ангиогенных факторов у них превышает таковые у женщин с физиологической беременностью в анамнезе [13, 14]. Таким образом, эти факторы с самого начала беременности препятствуют адекватной инвазии и нормальному ангиогенезу.

Наши результаты совпадают с данными других исследователей о частоте кесарева сечения при тяжелой ПЭ до 80% [15]. Следует отметить, что причиной повышения частоты оперативного родоразрешения при умеренной степени ПЭ являлось наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Ключевым этапом нашего исследования стало определение уровней главных факторов, инициирующих (PlGF, S-эндотелин), сдерживающих (sFlt-1) ангиогенез и имплантацию, а также маркеров ОПП (sNGAL, uKIM-1,  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -микроглобулина, подокаликсина мочи, цистатина С). В литературе в основном приводятся результаты исследований изолированного содержания отдельных проангиогенных агентов и их антагонистов, маркеров клеточного воспаления, факторов инвазии трофобласта. Работы, посвященные изучению маркеров ОПП, совместного их действия в комплексе с ангиогенными факторами, не найдены.

Интересно рассмотреть связь sFlt-1/PlGF с молекулами ОПП. Повышенные уровни этих молекул отражают изменение свойств эндотелия и могут являться маркером эндотелиальной дисфункции, что на ранних сроках гестации проявляется в минимальных нарушениях функции почек. По нашему мнению, указанные взаимоотношения связаны с участием sFlt-1 в сосудистом воспалении, эндотелиозе сосудов почечных клубочков, повышении внутрисосудистого свертывания, имеющем место при ПЭ. Почки как орган с наибольшим объемом микроциркуляторного русла при всех

характерных для ПЭ сосудистых изменениях становятся наиболее рано реагирующим органом.

Минимальные нарушения функции повышают концентрации маркеров ОПП. При наличии же предсуществующей почечной патологии в нашем исследовании на фоне ПЭ отмечалось нарастание содержания всех маркеров ОПП, что свидетельствует о прогрессировании почечной дисфункции.

Нами получены значимые различия в концентрациях sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулина в сыворотке крови, подокаликсина в моче беременных между основной, контрольной группой и группой сравнения, уровни цистатина С в группах также различались, однако статистически незначимо.

Обращает на себя внимание высокая прямая взаимосвязь между этими маркерами ОПП, она объясняется повреждением эндотелия почечных клубочков, имеющим место из рассматриваемых групп только при ПЭ. Подобная связь ранее в литературе не описана.

В то же время другие значимые отношения sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулина, подокаликсина с остальными клинико-лабораторными характеристиками не найдены, поэтому, вероятно, стоит рассматривать данные маркеры только как вспомогательные, например в соотношении с показателем sFlt-1/PLGF.

Не обнаружена также значимая взаимосвязь данных факторов с критериями тяжелой ПЭ, но выявлена их корреляция с частотой возникновения наименее благоприятной ранней формы ПЭ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные динамического анализа концентраций ангиогенных факторов и маркеров острого повреждения почек (ОПП)

свидетельствуют о прогрессировании как эндотелиальной, так и почечной дисфункции в виде гломерулопатии, заключающейся в эндотелиозе почечных гломерул, вторичном развитии тубулопатии на этапе отсутствия клинических признаков преэклампсии (ПЭ). Предшествуя клинической манифестации ПЭ, в сроки 16–24 недели беременности имеют место изменения функции плаценты в виде возникновения ангиогенного дисбаланса, представленного снижением либо несущественным нарастанием уровня PLGF и повышением концентрации sFlt-1; увеличивается содержание маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1,  $\beta$ 2- и  $\alpha$ 1-микроглобулинов, подокаликсина мочи. Полученные клинические данные о перинатальных исходах косвенно подтверждают роль патологического каскада реакций при генерализованной эндотелиальной дисфункции в развитии хронической плацентарной недостаточности, гломеруло- и тубулопатии.

Мы предполагаем, что у пациенток с хронической болезнью почек декомпенсация функции эндотелия происходит быстрее, чем у беременных без исходной почечной патологии, что приводит к более агрессивному течению ПЭ, ранней манифестации заболевания и высокой частоте критических нарушений гемодинамики в функциональной системе «мать — плацента — плод». При оценке прогностической значимости, чувствительности и специфичности ангиогенных факторов и биомаркеров ОПП во II триместре беременности наибольшая точность метода выявлена при определении уровней PLGF (94%), sFlt-1 (92%), sFlt-1/PLGF (94%),  $\Delta$ PLGF (93,3%),  $\Delta$ sFlt-1 (92%),  $\Delta$ sFlt-1/PLGF (94%), S-эндоглина (94%), sNGAL (94%), что свидетельствует о перспективности применения данных показателей в качестве маркеров-предикторов ПЭ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Возможности профилактики преэклампсии. *Соврем. 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)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26296> (дата обращения — 14.01.2020).
2. 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
3. Spradley F.T., Tan A.Y., Joo W.S. et al. Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(4): 740–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06783
4. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R. et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31(1): 66–74. DOI: 10.1002/pd.2660
5. Odibo A.O., Zhong Y., Goetzinger K.R. et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011; 32(8): 598–602. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.05.006
6. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al., eds. *Williams Obstetrics*. N.Y.: McGraw Hill; 2014. 1376 p.
7. Audibert F., Boucoiran L., An N. et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(4): 383.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.014
8. Mei-Dan E., Wiznitzer A., Sergienko R. et al. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(3): 250–3. DOI: 10.3109/14767058.2012.733771

9. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А. и др. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году. *Акушерство и гинекология*. 2015; 4: 11–18. [Sidorova I.S., Filippov O.S., Nikitina N.A. et al. Causes of maternal mortality associated with pre-eclampsia and eclampsia in Russia in 2013. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; 4: 11–18. (in Russian)]
10. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013; 10: 4–11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyeva E.M. Early and late pre-eclampsia: paradigms of pathological biology and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 10: 4–11. (in Russian)]
11. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др., ред. *Акушерство: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1088 с. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. *Obstetrics: national guide*. М.: GEOTAR-Media; 2015. 1088 p. (in Russian)]
12. Taylor R., Roberts J., Cunningham F. et al. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Amsterdam: Academic Press; 2014. 484 p.
13. Andersgaard A.B., Acharya G., Mathiesen E.B. et al. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2): 143.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.032
14. Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2019; 23(1): 45–50. [Temirbulatov R.R., Bezhenar V.F., Smirnov A.V. Differential diagnostics of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2019; 23(1): 45–50. (in Russian)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50
15. 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*. М.: MEDpress-Inform; 2008. 272 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 16.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 04.06.2020