

*На правах рукописи*

**ВАСИЛЬЕВА**

**Маргарита Юрьевна**

**ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА РАСТВОРИМОГО ЭНДОГЛИНА И  
ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023



## Общая характеристика работы

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

В течение десятилетий акушеры-гинекологи сталкиваются с проблемой развития гипертензивных расстройств при беременности. Материнская смертность в 75% случаев возникает из-за кровотечений, инфекционных осложнений, небезопасных аборт и гипертензивных расстройств; из них на долю преэклампсии (ПЭ) и эклампсии приходится 14% летальных исходов. По данным службы охраны детства и родовспоможения РФ, гипертензивные осложнения беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия (Александрова Г.А., 2019).

Несмотря на отсутствие окончательной ясности в патогенезе ПЭ, согласно ведущей теории, данное гестационное осложнение протекает в 2 стадии: (1) аномальная плацентация в начале первого триместра в виде поверхностной инвазии трофобласта и неадекватного ремоделирования спиральных артерий с последующим (2) «материнским синдромом» в более позднем втором и третьем триместрах (Poop L.C. et al, 2019, Яковлева Н.Ю., 2016). Патологическое формирование и недостаточная перфузия плаценты приводит к высвобождению растворимых токсических факторов в материнском кровотоке, за чем следует воспаление, эндотелиальная дисфункция и системное заболевание матери (Rana S., 2022). До конца не изучена связь развития средней или тяжелой степени преэклампсии с дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами (sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1, растворимая тирозинкиназа-1; PlGF – placental growth factor, плацентарный фактор роста; sEng – soluble endoglin, растворимый эндоглин, растворимая форма эндоглина).

Среди антиангиогенных белков – факторов эндотелиальной дисфункции, в настоящее время изучается sEng, который экспрессируется на поверхности как нормальных клеток человека (клетках эндотелия сосудов, моноцитах, клетках молочных и предстательных желёз, хориона и трофобласта), так и трансформированных клеток (нейробластом, глиобластом, карцином желудка, печени и прочих клетках) (Gregory A.L., 2014). Считается, что экспрессия эндоглина активируется в ответ на гипоксию (Rana S., 2019), однако роль sEng в механизме развития тяжелой степени преэклампсии остаётся не ясной.

В изучении патогенеза и клинической специфики ПЭ также перспективен церулоплазмин (медьсодержащая оксидаза, относящаяся к альфа-2-глобулиновой фракции плазмы), представитель ферментативного звена антиоксидантной системы защиты организма в третьем триместре беременности (Козлов С.О., 2016). Опубликованные на сегодняшний день научные данные по изучению церулоплазмينا при ПЭ неоднородны и малочисленны. Имеются как сведения об отсутствии изменений уровня церулоплазмينا в зависимости от развития беременности (Malek-Mellouli M., 2012), так и результаты систематического обзора о значительном повышении концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови при ПЭ как умеренной, так и тяжелой степени, в сравнении с физиологическим течением беременности (Bellos I., 2018). Церулоплазмин, с такими функциями, как предотвращение реакций, дающих начало свободным радикалам и дальнейшему

развитию перекисного окисления липидов (Bianchini A., 1999); регулирование функций NO-синтетазы в эндотелиальных клетках сосудов и контроль сосудистого тонуса (Nikolic A., 2016), мало изучен на наличие взаимосвязи с особенностями течения и прогноза ПЭ.

С целью комплексного лечения и профилактики сердечно-сосудистых катастроф в кардиологии изучены и применяются препараты Омега-3-ПНЖК (Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот). Однако несмотря на имеющиеся данные о влиянии Омега-3-ПНЖК на агрегационные свойства тромбоцитов, поддержание прочности клеточных мембран и стимулирование эндотелиального образования оксида азота (NO), необходимого для релаксации сосудов (Сухих Г.Т., 2015; Wada M., 2007), в клинических рекомендациях по лечению преэклампсии Омега-3-ПНЖК не указаны. В систематическом обзоре команды исследователей Cochrane (Middleton P., 2018) отмечается необходимость дальнейших наблюдений по приему и определению оптимальных доз и схем применения Омега-3-ПНЖК для улучшения понимания метаболических путей и влияния на течение гестационных осложнений, в том числе у женщин с разным соматическим фоном.

Несмотря на наличие данных об участии растворимого эндоглина в патогенезе ряда гестационных осложнений, включая преэклампсию (Капустин Р.В., 2021), значение именно в течении тяжелой степени заболевания остаётся не изученным. Представляет научный интерес изучение факторов ангиогенеза, антиоксидантной системы, а также их соотношений при развитии и течении преэклампсии. На сегодняшний день недостаточно научных данных в мировой литературе о влиянии приема препаратов полиненасыщенных жирных кислот на сосудистую стенку, про- и антиангиогенные факторы у беременных. В связи с этим актуально изучение растворимого эндоглина и церулоплазмينا для уточнения патогенеза заболевания, оценки перспектив диагностики и прогнозирования исходов, а также воздействия Омега-3-ПНЖК на исследуемые показатели.

### **Цель исследования**

Оценить роль растворимого эндоглина и церулоплазмينا в прогнозировании течения преэклампсии и в качестве новой фармакологической мишени.

### **Задачи исследования**

1. Оценить уровни растворимого эндоглина и церулоплазмينا в группах наблюдения при беременности и в послеродовом периоде.
2. Сопоставить концентрацию растворимого эндоглина (sEng) и церулоплазмينا с выраженностью симптомов и сроком манифестации преэклампсии.
3. Установить содержание анти- и проангиогенных факторов (sEng, sFlt-1, PlGF), церулоплазмينا при «чистой» преэклампсии и при преэклампсии в сочетании с хронической артериальной гипертензией.
4. Оценить чувствительность методики определения растворимого эндоглина в сыворотке крови и в моче.
5. Определить динамику исследуемых лабораторных показателей при применении препаратов Омега-3-ПНЖК при преэклампсии.

## Научная новизна

Подтверждены многократные повышения sEng в ассоциации с рядом симптомов (уровнем артериального давления, протеинурией, выраженностью отеков), что указывает на значимость данного антиангиогенного фактора в патогенезе преэклампсии.

Впервые установлена динамика sEng после родоразрешения при физиологической беременности и преэклампсии как в сыворотке крови, так и в моче. При тяжелой преэклампсии доказано сохранение в послеродовом периоде высоких уровней sEng, указывающее на риски сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшем.

Впервые с применением новой иммуноферментной системы 4E4-4C9, разработанной в лаборатории гибридных технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России определена диагностическая значимость оценки концентрации sEng в биологических жидкостях и установлены пороговые значения для прогнозирования тяжелой преэклампсии.

Установлены пороговые значения для дифференциальной диагностики степени тяжести преэклампсии в зависимости от гипертензионного анамнеза – во время беременности соотношение sFlt-1 / PlGF при «чистой» преэклампсии и в послеродовом периоде установленный коэффициент церулоплазмин / sEng при сочетании с хронической артериальной гипертензией.

### Теоретическая и практическая значимость работы

Доказанная взаимосвязь уровня sEng с клиническими проявлениями преэклампсии, и наиболее высокими концентрациями sEng в сыворотке крови в случае развития ранней преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии с повышением систолического артериального давления 160 и более мм рт.ст., позволяет прогнозировать длительность пролонгирования беременности и сроки родоразрешения.

Определено пороговое значение sEng в сыворотке крови, позволяющее прогнозировать развитие ранней преэклампсии и её течение.

Установление нового коэффициента церулоплазмин / sEng для послеродового периода и определение пороговое значения соотношения sFlt-1 / PlGF повысит эффективность выявления пациенток с тяжелой преэклампсией с любым гипертензионным статусом для усиления контроля над их состоянием при пролонгировании беременности и после родоразрешения.

Персистенция высоких уровней sEng в послеродовом периоде ассоциирована с сохранением эндотелиальной дисфункции и необходимостью персонификации тактики ведения в дальнейшем.

### Методология и методы исследования

Выполнено проспективное когортное исследование с участием 130 беременных, разделенных на 2 группы: контрольную - с физиологической беременностью (n=40); основную – с преэклампсией (n=90), которая была поделена на подгруппы с умеренной преэклампсией – 43 и тяжелой преэклампсией – 47. Используются клинические, лабораторные (определение уровня растворимого эндоглина, церулоплазмينا и sFlt-1, PlGF), инструментальные методы исследования.

Диссертационное исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания (уникальный номер реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006, регистрационный номер НИОКТР 121031100304-2) на кафедре акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ

“НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Выражаем благодарность за помощь в выполнении лабораторных исследований Центральной клинико-диагностической лаборатории (заведующий лабораторией – к.м.н., Е.Ю. Васильева), экспресс-лаборатории Перинатального центра (заведующий отделением – к.м.н., Ю.В. Скоробогатова), а также Научно-исследовательскому институту акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, отделу иммунологии и межклеточных взаимодействий (заведующий отделом – заслуженный деятель наук РФ, д.м.н., профессор С.А. Сельков).

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Доказанные однонаправленные изменения sEng и sFIT-1 / PlGF при беременности, осложненной преэклампсией, и снижение sEng в сыворотке крови и моче в послеродовом периоде дополняют представление о патогенезе данного заболевания и указывают на то, что причиной дисбаланса про- и антиангиогенных факторов является сам процесс гестации.

2. Установлена разница в содержании анти- и проангиогенных факторов в зависимости от степени тяжести преэклампсии и гипертензионного анамнеза. Предложен метод прогнозирования развития тяжелой степени заболевания у беременных с начальными клиническими проявлениями преэклампсии без гипертензионного анамнеза на основании соотношения sFIT-1 / PlGF. Полученные данные вносят значимый вклад в диагностику, оценку рисков и особенностей течения заболевания.

3. Применение установленного коэффициента церулоплазмин / растворимый эндоглин позволяет определить вклад преэклампсии в тяжесть состояния у пациенток и провести дифференциальный диагноз между хронической артериальной гипертензией и преэклампсией с хронической артериальной гипертензией для выбора персонализированной тактики в послеродовом периоде.

4. На основании сравнительного анализа использования стандартных коммерческих систем, оценена эффективность применения новой системы иммуноферментного анализа. Установлена чувствительность 73,7% и специфичность 76,0% методики определения sEng в моче для прогнозирования тяжелой преэклампсии (пороговое значение 20,1 нг/мл). Полученные данные позволяют рассматривать применение оценки sEng в моче в качестве нового - неинвазивного теста для дополнительной диагностики степени тяжести преэклампсии.

5. Прием Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в течение 14 суток в дополнение к стандартной терапии при преэклампсии не продемонстрировал влияния на изменение концентрации растворимого эндоглина, что может быть связано с недостаточной временной экспозицией Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в настоящем исследовании.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность диссертационного исследования достигнута за счет достаточного объема выборки. Полученные результаты проанализированы с помощью современных статистических методов обработки данных, которые отвечали цели и задачам исследования, а также объему выборки пациентов.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из которых научных статей 4 – в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России 3, в зарубежном издании, рецензируемом международной базой данных Scopus 1; других научных публикаций 5.

Результаты исследования представлены на Европейском конгрессе по Перинатальной Медицине (European Congress Perinatal Medicine) (Санкт-Петербург, 2018), Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022), V Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022); Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022); Конкурсе молодых ученых в рамках XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» (Москва, 2022), где получен Диплом I степени.

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с клиникой и лечебную работу подразделений Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Личный вклад автора в исследование**

Автор участвовал в отборе пациентов согласно критериям включения, в планировании исследования, провел аналитический обзор литературы. Самостоятельно автором выполнен сбор и систематизация данных клинического обследования, пробоподготовка образцов крови и мочи для лабораторных исследований, обобщение результатов и выполнена статистическая обработка данных, а также апробация результатов, подготовка научных докладов и публикаций по проделанной работе.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. Диссертационное исследование изложено на 116 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 101 источника, включая 14 отечественных и 87 зарубежных ресурсов. Работа проиллюстрирована 30 рисунками и 27 таблицами.

#### **Основное содержание**

##### **Материалы и методы исследования**

Общая характеристика участников исследования. Для выполнения поставленных задач в исследование включено и обследовано 130 беременных, которые составили 2 группы исследования: основная группа (n=90) – беременные с преэклампсией и контрольная группа (n=40) - пациентки с физиологически протекающей беременностью. В основной группе осуществлено разделение на подгруппы с умеренной преэклампсией (n=43), с тяжелой преэклампсией (n=47); также среди пациенток с преэклампсией выделена часть беременных, которая получала в дополнение к стандартной терапии «Омега-3 90% 1300 мг ПОЛИЕН» (далее Омега-3-ПНЖК) -

пищевая добавка, содержащая в составе 500 мг эйкозапентаеновой и 200 мг докозогексаеновой кислот, по одной капсуле один раз в сутки – 7 человек.

Критерии используемые для включения пациенток в основную группу (с преэклампсией умеренной или тяжелой степени): наличие диагностированной преэклампсии согласно критериям степени тяжести ПЭ (Клинические рекомендации Минздрава РФ); возраст от 20 до 40 лет; одноплодная беременность; наличие подписанного добровольного информированного согласия на включение в исследование.

Установка диагноза преэклампсии осуществлялась на основании жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных методов исследования. Диагностика и лечение заболевания осуществлены в соответствии с Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» и локальным клиническим протоколам «Преэклампсия. Профилактика, лечение. Тактика родоразрешения» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

В подгруппу, получающую в дополнение к основной терапии Омега-3-ПНЖК не включались пациенты: с наличием хронической артериальной гипертензии в анамнезе; с наличием соматической патологии; имеющие аллергические реакции на морепродукты, препараты Омега-3-ПНЖК в анамнезе; получающие НМГ в лечебной дозировке.

Отбор пациенток производился на уровне стационарного лечения в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В контрольной группе забор венозной крови и мочи осуществлялся до родоразрешения и на 3 сутки послеродового периода. В группах с ПЭ осуществлялся забор венозной крови и мочи у беременных женщин после постановки диагноза преэклампсия и на 3 сутки в послеродовом периоде. Среди беременных, с добавлением к терапии Омега-3-ПНЖК, осуществлялся забор венозной крови и мочи в несколько этапов: до начала терапии и через 14 суток после ее начала.

При выполнении лабораторных методов исследования пациентам определяли уровень растворимого эндоглина (sEng) в сыворотке крови и моче, церулоплазмина, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PlGF), а также согласно стандартам оказания медицинской помощи при ПЭ клинический и биохимический анализы крови, определение уровня лактатдегидрогеназы, общий анализ мочи, оценку суточной протеинурии.

Лечение преэклампсии проводили согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» и локальным клиническим протоколам «Преэклампсия. Профилактика, лечение. Тактика родоразрешения» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Критерии, используемые для включения пациенток в контрольную группу (с беременностью без гестационных осложнений): физиологически протекающая одноплодная беременность; возраст от 20 до 40 лет; наличие подписанного добровольного информированного согласия на включение в исследование.



В исследование не включались пациентки, имеющие: онкологические заболевания в анамнезе или во время беременности; тромбофилии; обострение заболеваний гепато-билиарной системы; трансплантацию органов в анамнезе; наркозависимость; хромосомные патологии развития плода; пациентки, получающие антиретровирусную терапию.

### **Лабораторные методы исследования**

Количественное определение концентрации sEng в образцах сыворотки крови и мочи пациенток было выполнено методом ИФА, разработанным в лаборатории гибридных технологий ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. Количественная оценка концентрации PLGF, sFlt-1 проводилась на базе ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа с использованием коммерческих наборов (RocheDiagnostics, Германия) на анализаторе Cobas, E 411 Roche (Швейцария). Оценка концентрации церулоплазмينا выполнялась путем анализа его п-фенилендиаминоксидазной активности по модифицированному для микроформата методу с помощью планшетного спектрофлуориметра ClarioStar (BMG Labtech, Германия).

### **Результаты исследования**

Клиническая характеристика пациентов групп исследования. Средний возраст в группе умеренной преэклампсии составил  $32,7 \pm 5,6$  (M $\pm$ SD) года, в группе тяжелой преэклампсии  $32,8 \pm 5,4$  года и в контрольной группе показатель составил  $29,7 \pm 4,1$  лет ( $p=0,007$ ). Срок гестации при котором беременная взята в исследование (Me, IQR): контрольная группа 39, [38; 39] недель, умеренная преэклампсия 36, [33; 38], тяжелая преэклампсия 33, [27; 35] недель ( $p<0,001$ ). При сравнении индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от группы исследования были получены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ), со следующими данными: в контрольной группе медиана показателя составила 27,1 [25,3; 29,6]; в группе умеренной преэклампсии 30,9 [27,2; 34,1]; в группе тяжелой преэклампсии 29,3 [26,6; 35,0].

Среди метаболических заболеваний гестационный сахарный диабет, потребовавший диетотерапии, был выявлен у 1 беременной контрольной группы, 7 и 10 беременных с преэклампсией умеренной и тяжелой степени, соответственно. При сравнении частоты ГСД (на диетотерапии) в зависимости от развития преэклампсии были получены статистически значимые различия ( $p=0,03$ ), обусловленные более редкой частотой наблюдения ГСД (на диетотерапии) среди исследуемых при попарном сравнении контрольной с группой умеренной преэклампсии ( $p=0,046$ ) и с группой тяжелой преэклампсии ( $p=0,026$ ).

Частота хронической артериальной гипертензии среди беременных с умеренной преэклампсией составила 48,8 % (21 пациентка из 43), среди исследуемых с тяжелой преэклампсией 59,6% (28 беременных из 47), что отображено на рисунке 1 ( $p<0,001$ ).

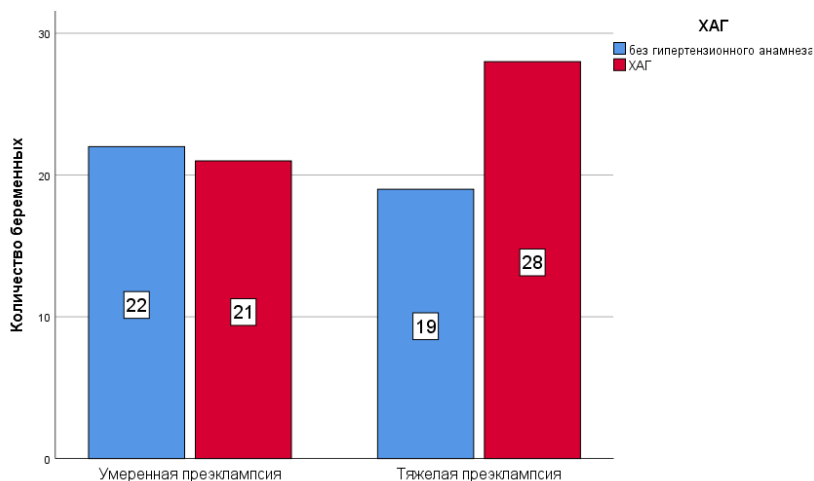


Рисунок 1 – Распределение беременных в зависимости от гипертензионного анамнеза в группах с преэклампсией

Хронические заболевания почек наблюдались у 7 беременных контрольной группы и 7 с умеренной преэклампсией (17,5% и 16,3%, соответственно). Среди беременных с тяжелой преэклампсией данная патология была у 10 пациенток (21,3%). Статистически значимых отличий у сравниваемых признаков не получено ( $p=0,847$ ).

Среди известных факторов риска развития преэклампсии, таких как наличие антифосфолипидного синдрома и мутации Лейдена не было выявлено ни у одной из беременных из исследуемой выборки. В группе умеренной преэклампсии её развитие в предыдущую беременность наблюдалось у 9,3% (4 пациенток), в группе тяжелой преэклампсии у 17% (8 беременных). При сравнении частоты развития преэклампсии в зависимости от наличия данного заболевания в анамнезе статистически значимых отличий не получено ( $p=0,360$ ).

Срок родоразрешения в контрольной группе варьировал от 33 до 41 недели, медиана показателя составила 40 [39;40] недель; в группе умеренной преэклампсии от 25 до 41 недели, медиана 38 [36;39] и в группе тяжелой преэклампсии от 23 до 41 недели, медиана 33 [29;36] недели ( $p<0,001$ ).

Распределение по способу родоразрешения среди исследуемых представлено в таблице 1. Согласно полученным данным отмечалось статистически значимое различие между группами исследования и способом родоразрешения ( $p<0,001$ ): при попарном сравнении роды достоверно чаще происходили через естественные родовые пути (ЕРП) в контрольной группе ( $p<0,001$ ), путем кесарева сечения (КС) в экстренном порядке в группе тяжелой преэклампсии по сравнению с контрольной ( $p<0,001$ ) и умеренной преэклампсией ( $p=0,016$ ). Отмечалась средняя сила связи между исследуемыми параметрами ( $V=0,358$ ).

Таблица 1 – Способ родоразрешения в исследуемых группах

Способ родоразрешения		Группы исследования (Абс. / %)			p-value	
		контрольная <sup>1</sup>	умеренная ПЭ <sup>2</sup>	тяжелая ПЭ <sup>3</sup>		
ЕРП		25 / 75,8	17 / 41,5	7 / 15,2	p <sub>1-2</sub> =0,005* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,006*	<0,0001* p <sub>1-2</sub> =0,014* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> =0,022*
КС	в экстренном порядке	5 / 15,2	20 / 48,8	34 / 73,9	p <sub>1-2</sub> =0,004* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,016*	
	в плановом порядке	3 / 9,1	4 / 9,8	5 / 10,9	p=0,965	

Примечание: \* - различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ; 1-2 сравнение контрольной и группы умеренной ПЭ; 1-3 сравнение контрольной и группы тяжелой ПЭ; 2-3 сравнение групп умеренной и тяжелой ПЭ.

В группе тяжелой преэклампсии ( $n=47$ ) родоразрешены путем операции кесарева сечения 39 беременных, из них в плановом порядке 5 (при сочетании наличия рубца на матке после КС и тяжелой преэклампсии – 1; при завершении проведения профилактики СДР плода и отсутствии эффекта от проводимой многокомпонентной терапии тяжелой преэклампсии в сроке от 29 до 35 недель – у 4 беременных).

Анализ структуры показаний экстренного родоразрешения путем кесарева сечения в группе тяжелой преэклампсии представлен на рисунке 2. В случае экстренного кесарева ( $n=34$ ) сечения в группе тяжелой преэклампсии 12 беременных прооперированы в связи с сочетанием тяжелой преэклампсии и наличия рубца на матке после КС ( $n=2$ ), угрожающей гипоксии плода ( $n=4$ ), начавшейся гипоксии плода ( $n=6$ ); по причинам не связанным с основным заболеванием 6 (первичная слабость родовой деятельности и угрожающая гипоксия плода, наличие 2 рубцов на матке после КС и др.); и только для 16 пациенток показанием самостоятельно являлась тяжелая преэклампсия.



Рисунок 2 – Структура показаний экстренного родоразрешения путем кесарева сечения в группе тяжелой преэклампсии

Результаты сравнения состояния новорожденных в группах исследования представлены в таблице 2. По всем исследуемым параметрам были получены статистически значимые различия в группах ( $p < 0,05$ ), за исключением показателя Апгар на 1 и 5 минуте в контрольной и группе умеренной преэклампсии ( $p = 0,688$  и  $p = 0,628$ , соответственно) (при попарном сравнении с поправкой Бонферрони).

Таблица 2 – Оценка состояния новорожденных в группах исследования

Состояние плода Me; [IQR]	Группы исследования			p-value
	Контрольная <sup>1</sup>	Умеренная преэклампсия <sup>2</sup>	Тяжелая преэклампсия <sup>3</sup>	
Масса, г	3540 [3230;3850]	3120 [2340;3580]	1865 [1100;2890]	<0,001* $p_{1-2} = 0,021^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,001^*$
Рост, см	53 [50;54]	50 [46;52]	43 [37;49]	<0,001* $p_{1-2} = 0,037^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,002^*$
Апгар на 1 минуте, баллы	8 [7;8]	7 [7;8]	7 [6;7]	=0,001* $p_{1-2} = 0,688$ $p_{1-3} = 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,026^*$
Апгар на 5 минуте, баллы	9 [8;9]	8 [8;9]	8 [8;8]	<0,001* $p_{1-2} = 0,628$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,014^*$

Примечание: \* - различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ; 1-2 сравнение контрольной и группы умеренной ПЭ; 1-3 сравнение контрольной и группы тяжелой ПЭ; 2-3 сравнение групп умеренной и тяжелой ПЭ.

Таким образом, в исследуемой выборке пациенток преэклампсия чаще наблюдалась у беременных более старшего возраста, в том числе позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше), а также с наличием ХАГ в анамнезе. Установлены более ранние сроки родоразрешения плодами низкого веса при рождении и более низкие баллы Апгар в группе с тяжелой преэклампсией в отличие от групп умеренной преэклампсии и контрольной.

### **Результаты определения исследуемых лабораторных показателей (растворимого эндоглина, церулоплазмينا, sFIT-1/PlGF) в группах исследования**

Определение растворимого эндоглина различными тест-системами иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрация растворимого эндоглина (sEng), нг/мл в сыворотке крови и моче установлена с помощью двух сэндвич-методов ИФА лаборатории гибридных технологий и с помощью трех коммерческих наборов разных производителей, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Определение концентрации sEng тест-системами ИФА

Системы ИФА	Концентрация sEng в сыворотке крови, контрольная группа	Концентрация sEng в сыворотке крови, основная группа	Концентрация sEng в моче, основная группа
4E4-4C9	370 (334–412)	1290 (644–2190)	3,2 (1,3–6,0)
SN6h-4E4	343 (304–392)	1240 (648–1990)	1,5 (0,6–3,5)
R&D Systems Kit	4,8 (4,0–5,4)	35,9 (9,5–62,6)	0,1 (0–0,3)
RayBiotech Kit	5,8 (4,4–8,2)	18,8 (7,6–26,1)	0
Aviscera Bioscience Kit	1,4 (4,4–8,2)	1,6 (0,4–4,2)	0

Примечание: данные представлены в формате – среднее значение (минимальное – максимальное).

Высокие и почти идентичные концентрации sEng были измерены в сыворотке крови человека с помощью систем 4E4–4C9 и SN6h–4E4, тогда как гораздо более низкие уровни были получены при использовании коммерческих наборов. Кроме того, коммерческие анализы не смогли обнаружить sEng в моче.

#### Результаты определения растворимого эндоглина в биологических жидкостях в группах исследования

Результаты проведения анализа концентрации растворимого эндоглина (sEng) в сыворотке крови и моче при беременности в зависимости от группы исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Анализ концентрации sEng в сыворотке крови и моче при беременности в зависимости от группы исследования

Группа исследования	[sEng] в сыворотке крови при беременности, (нг/мл)	p-value	[sEng] в моче при беременности, (нг/мл)	p-value
	Me, IQR		Me, IQR	
контрольная <sup>1</sup>	699,5 [554,7; 858,6]	< 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,007	10 [8; 17]	0,008 p <sub>1-3</sub> = 0,007
умеренная ПЭ <sup>2</sup>	845,4 [596,4; 1570,4]		20 [10; 47]	
тяжелая ПЭ <sup>3</sup>	1662,0 [928,5; 2119,0]		61 [14; 100]	

Примечание: 1-3 сравнение контрольной и группы тяжелой ПЭ; 2-3 сравнение групп умеренной и тяжелой ПЭ.

Для оценки диагностической значимости концентрации sEng в сыворотке крови и в моче при беременности в вероятности тяжелой преэклампсии, применялся метод анализа ROC-кривых. ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности тяжелой преэклампсии от концентрации sEng в сыворотке крови и моче представлены на рисунке 3, 4, соответственно.

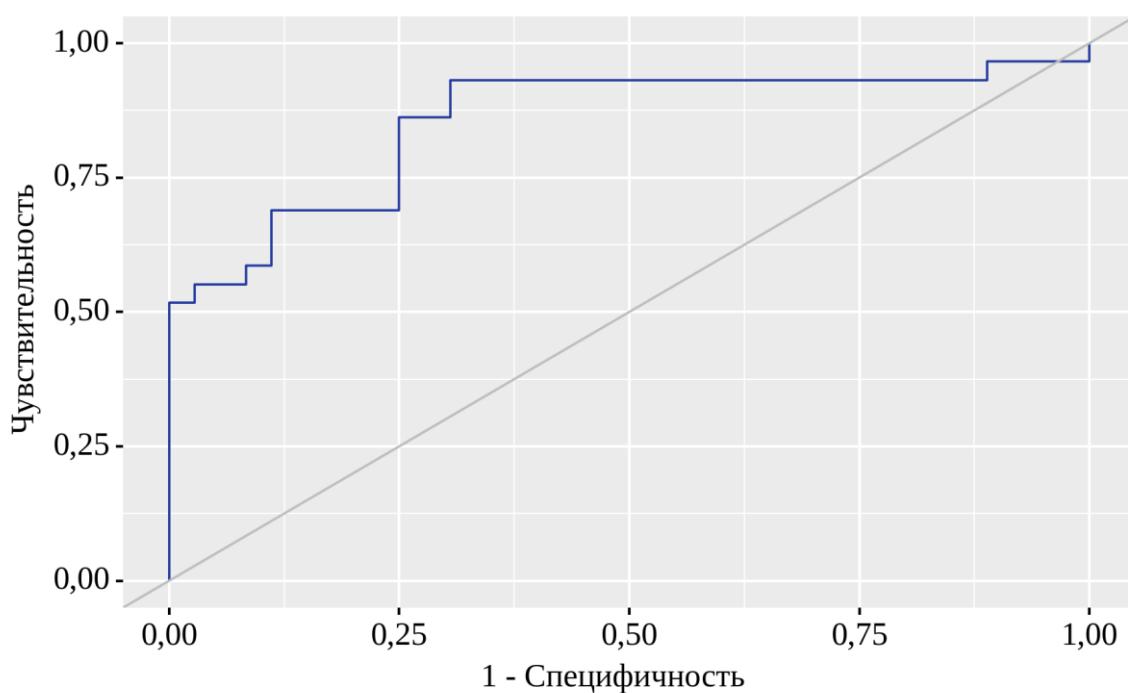


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности тяжелой преэклампсии от концентрации sEng в сыворотке крови при беременности

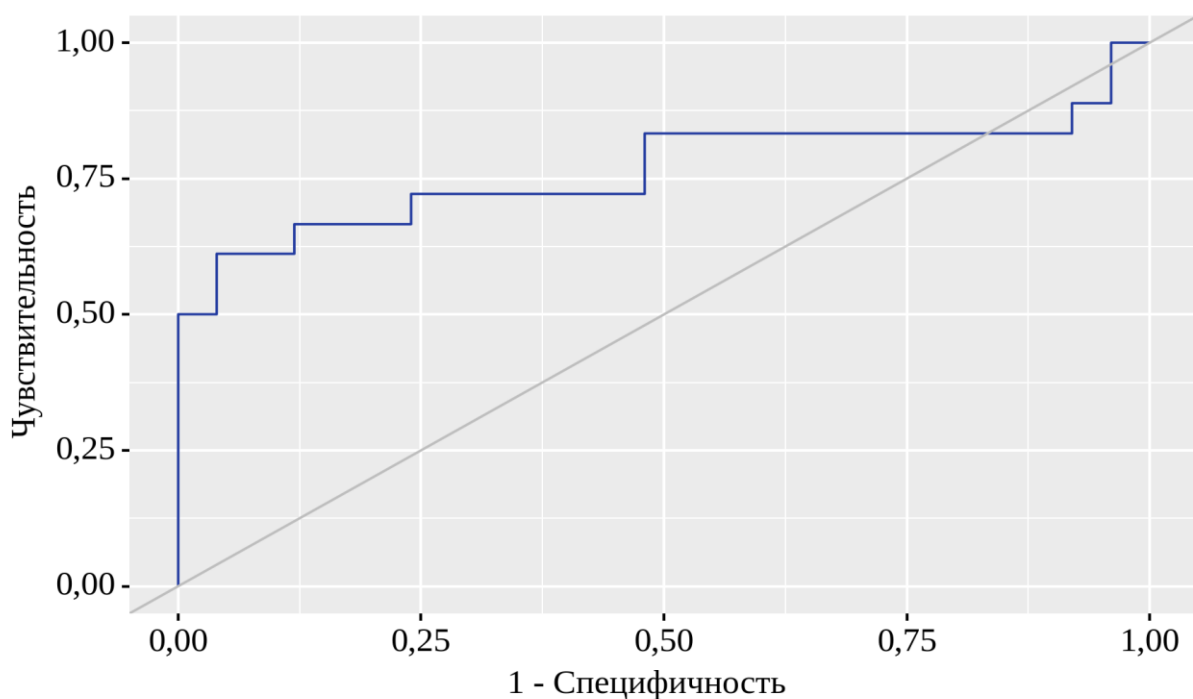


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности тяжелой преэклампсии от концентрации sEng в моче при беременности

Данные статистического анализа ROC-кривых и пороговые значения концентрации sEng в сыворотке крови и моче при беременности при равных и выше которых прогнозировалось тяжелая преэклампсия представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Данные анализа ROC-кривых sEng

Показатель	AUC	95% ДИ	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	p-value
[sEng] в сыворотке крови при беременности	0,855 ± 0,049	0,763 – 0,958	925,0 нг/мл	76,7	75,0	<0,001
[sEng] в моче при беременности	0,777 ± 0,083	0,615 – 0,939	20,1 нг/мл	73,7	76,0	0,003

В исследуемых группах – контрольной; умеренной преэклампсии и тяжелой преэклампсии, определена концентрация sEng в биологических жидкостях (сыворотке крови и моче) в 2 временных точках: в период беременности и в послеродовой период на 3 сутки после родоразрешения.

По результатам проведения анализа динамики концентрации sEng в сыворотке крови установлено снижение показателя во всех исследуемых группах ( $p < 0,001$ ), что представлено на рисунке 5. Наблюдались статистически значимо более высокие уровни sEng у рожениц, перенесших тяжелую ПЭ ( $p < 0,001$ ), при попарном сравнении достоверные отличия с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и умеренной ПЭ ( $p = 0,002$ ).

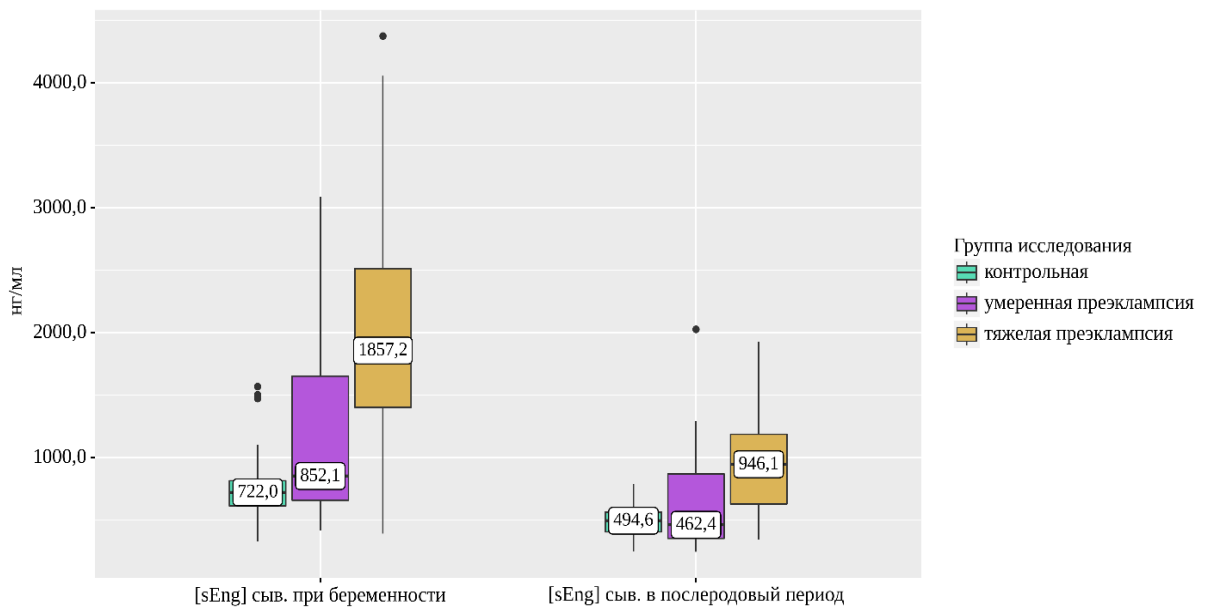


Рисунок 5 – Анализ динамики концентрации растворимого эндоглина в сыворотке крови в группах исследования

ROC -анализ оценки зависимости тяжелой ПЭ от уровня sEng в сыворотке крови в послеродовой период продемонстрировал статистически значимую модель ( $p = 0,005$ ): AUC 0,745 ± 0,074, 95% ДИ: 0,600 – 0,890, пороговый показатель – 620 нг/мл с чувствительностью 77,3%, специфичностью 65,2%.

Результаты анализа концентрации растворимого эндоглина в сыворотке крови в зависимости от показателей клинической картины преэклампсии представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Анализ концентрации sEng в сыворотке крови при беременности в зависимости от клинических проявлений преэклампсии

Показатели	Категории	[sEng] сыворотки крови при беременности (нг/мл)			p-value
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Систолическое АД (САД)	< 160 мм рт. ст.	746,9	589,3 – 1183,0	56	< 0,001
	≥ 160 мм рт. ст.	1475,8	832,4 – 2044,1	34	
Диастолическое АД (ДАД)	< 110 мм рт. ст	793,2	610,6 – 1411,4	79	0,002
	≥ 110 мм рт. ст	1869,4	1452,0 – 2326,9	11	
Суточная протеинурия	<0,3 г/сут (1)	852,1	562,6 – 1495,7	33	0,002 p <sub>1-2</sub> = 0,027 p <sub>1-3</sub> = 0,006
	≥ 0,3 г, но <5 г/сут (2)	1538,8	835,4 – 2243,9	20	
	> 5 г/сут (3)	1941,3	1747,6 – 2514,8	8	
Разовая протеинурия в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов	<0,3 г/л (1)	733,0	554,0 – 1183,3	43	< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,006 p <sub>1-3</sub> = 0,001
	≥ 0,3 г/л, но <3г/л (2)	1102,5	717,3 – 1923,8	35	
	>3 г/л (3)	1857,2	905,6 – 2514,8	12	
Отеки	отеков нет <sup>1</sup>	722,0	638,5 – 758,9	19	0,002 p <sub>1-3</sub> = 0,001
	отеки нижних конечностей <sup>2</sup>	836,9	567,5 – 1536,0	51	
	генерализованные отеки <sup>3</sup>	1520,4	928,5 – 2119,0	18	
	отек легких/цианоз <sup>4</sup>	1383,8	1376,7 – 1391,0	2	
Манифестация преэклампсии	ранняя преэклампсия до 34 недель	1447,0	819,4 – 2124,1	44	0,033
	поздняя преэклампсия после 34 недель	744,0	628,4 – 1383,6	13	

С помощью ROC-анализа оценена зависимость вероятности ранней преэклампсии от концентрации sEng в сыворотке крови при беременности – AUC 0,732 ± 0,054 с 95% ДИ: 0,625 – 0,838 (p<0,001). Пороговое значение показателя для прогнозирования ранней ПЭ ≥ 830,1 нг/мл, чувствительность и специфичность модели составили 75,6% и 66,0%, соответственно.

По результатам анализа данных ультразвукового исследования при ранней задержке развития плода (ЗРП) - до 32 недель, медиана sEng в сыворотке крови 2069,7 [1398,2; 2584,2], что в 2,2 раза выше, чем в случае, когда ЗРП не выявлялась (p=0,009). Установлено достоверное повышение концентрации sEng у беременных с развитием нарушений плодово-плацентарного кровотока (НППК) 2 степени – 2305 [2013,2; 3105,6] в сравнении с отсутствием НППК – 757,4 [597,8; 1306,2] (p=0,003).



Таким образом, установлена связь между уровнем sEng в сыворотке крови и сроком манифестации ПЭ, уровнем САД, ДАД, протеинурией (разовой и суточной), выраженностью отеков, развитием ранней ЗРП и НППК.

В результате проведения двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности беременных женщин с концентрацией sEng в сыворотке крови более 925 нг/мл выделены два кластера: доля первого кластера в общей структуре составляла 56,1% (n=23), второго кластера – 43,9% (n=18). Силуэтная мера связности и разделения составила 0,5, что соответствует хорошему качеству кластеров.

При сравнении полученных кластеров по изучаемым признакам установлены статистически значимые различия частоты по всем показателям ( $p < 0,05$ ), что представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение кластеров беременных женщин по изучаемым признакам

Показатели (в порядке убывания важности)	Исследуемые кластеры		p-value
	Первый (n=23)	Второй (n=18)	
Наличие хронической артериальной гипертензии в анамнезе, абс. (%)	3 (13,0)	16 (88,9)	<0,001
Развитие ранней ПЭ, абс. (%)	6 (26,1)	18 (100,0)	<0,001
САД $\geq$ 160 мм рт ст, абс. (%)	4 (17,4)	16 (88,9)	<0,001
Головная боль, абс. (%)	2 (8,7)	11 (61,1)	=0,001
Соотношение sFIT-1/PlGF, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	55,9 [2,6-268,1]	414,8 [190,1-1010,9]	<0,001
Выявление ранней ЗРП, абс. (%)	2 (8,7)	8 (44,4)	0,012

Связь принадлежности пациентки к определенному кластеру и признака наличия ХАГ в анамнезе, развития ранней ПЭ, повышения САД 160 и более мм рт. ст. была сильной ( $V=0,76$ ,  $V=0,75$  и  $V=0,71$ , соответственно); появления головной боли и выявления ранней ЗРП – относительно сильной ( $V=0,56$  и  $V=0,41$  соответственно).

Таким образом, максимальные концентрации sEng в сыворотке крови наблюдались при развитии ранней ПЭ на фоне ХАГ, при повышении САД 160 и более мм рт.ст..

### Результаты определения церулоплазмينا в группах исследования

В изучаемой выборке проведено определение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови, мг% : в контрольной группе медиана 105 [77; 115], в группе умеренной ПЭ – 120 [103; 144], тяжелой ПЭ – 131 [111; 154] ( $p=0,009$ ).

После проведения пересчета концентрации церулоплазмينا в нг/мл мы рассчитали коэффициент соотношения:

$$\text{коэффициент} = [\text{церулоплазмин}], \text{ нг/мл} : [\text{sEng в сыворотке крови}], \text{ нг/мл}.$$

Результаты расчета и анализа указанного коэффициента соотношения в исследуемых группах указаны в таблице 8.

Таблица 8 – Анализ динамики коэффициента церулоплазмин / растворимый эндоглин в группах исследования

Группа исследования	Этапы наблюдения				p-value
	Коэффициент при беременности		Коэффициент после родов		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
контрольная <sup>1</sup> (n=11)	1523 ± 278	1336 – 1710	2276 ± 727	1787 – 2764	0,001*
умеренная ПЭ <sup>2</sup> (n=12)	1603 ± 830	1076 – 2131	2716 ± 973	2098 – 3335	<0,001*
тяжелая ПЭ <sup>3</sup> (n=3)	559 ± 39	462 – 657	1628 ± 740	210 – 3466	0,121
p-value	0,039* p <sub>3-2</sub> = 0,034*		0,138		–

Примечание: \* - различия статистически значимы, p<0,05.

Установлено, что срок родоразрешения имеет прямую корреляционную связь с показателем коэффициента церулоплазмин / sEng ( $\rho=0,338$ ;  $p=0,025$ ).

### **Результаты определения антиангиогенного фактора – растворимой тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PlGF) и их соотношения (sFlt-1 / PlGF) в исследуемых группах**

Медиана sFlt-1, пг/мл у женщин с физиологической беременностью составила 2024 [1844; 2349], у пациенток с умеренной ПЭ – 8016 [3797; 14805] и с тяжелой ПЭ – 12480 [7810; 17752] ( $p<0,001$ ). Медиана PlGF, пг/мл в контрольной группе составила 823,3 [712,9; 1308,7], при умеренной ПЭ – 103,1 [58,0; 174,6] и при тяжелой ПЭ – 39,4 [22,4; 52,3] ( $p<0,001$ ). Выявлена обратная корреляционная связь концентрации PlGF с длительностью лечения пациенток в реанимации при беременности ( $\rho=-0,382$ ;  $p=0,015$ ) и после родов ( $\rho=-0,554$ ;  $p<0,001$ ), умеренной и заметной тесноты, соответственно, по шкале Чеддока

### **Сравнительный анализ концентрации растворимого эндоглина, церулоплазмينا, sFlt-1 и PlGF в группах с преэклампсией в зависимости от наличия ХАГ в анамнезе**

Среди пациенток с преэклампсией умеренной и тяжелой степени проведен анализ лабораторных показателей в зависимости от гипертензионного анамнеза (таблица 9).

Таблица 9 – Анализ лабораторных показателей в группах с преэклампсией в зависимости от гипертензионного анамнеза

Показатель		Группа исследования				p-value
		умеренная ПЭ <sup>1</sup>	тяжелая ПЭ <sup>2</sup>	умеренная ПЭ <sup>1</sup>	тяжелая ПЭ <sup>2</sup>	
		без гипертензионного анамнеза		на фоне ХАГ		
sEng сыворотки крови при беременности	Me [IQR]	1004,9 [564,1; 1813,3]	1374,9 [807,8; 1929,0]	755,5 [585,1; 1370,3]	1918,3 [1369,5; 2584,2]	p <sub>1</sub> =0,474 p <sub>2</sub> =0,162
	p- value	0,378		0,001*		
sEng сыворотки крови в послеродовый период	Me [IQR]	490,25 [305,5; 1011,0]	680,7 [520,5; 1182,1]	447,7 [374,9; 634,4]	1059,2 [706,6; 1187,3]	p <sub>1</sub> =0,740 p <sub>2</sub> =0,262
	p- value	0,310		0,003*		
sEng мочи при беременности	Me [IQR]	15,2 [7,5;56,2]	92,6 [40,4; 294,1]	25,4 [17,5; 36,4]	41,2 [16,9; 91,3]	p <sub>1</sub> =0,776 p <sub>2</sub> =0,283
	p- value	0,200		0,462		
sEng мочи в послеродовый период	Me [IQR]	5,6 [3,8; 27,6]	19,6 [5,5; 33,4]	8,1 [7,6; 8,6]	9,7 [7,5; 28,0]	p <sub>1</sub> =0,622 p <sub>2</sub> =0,910
	p- value	0,382		0,442		
Церулоплазмин при беременности	Me [IQR]	115,6 [96,2; 128,1]	- (n=0)	127,4 [106,9; 143,5]	129,1 [109,0; 153,3]	p <sub>1</sub> =0,370
	p- value	-		0,931		
Коэффициент церулоплазмин / sEng при беременности	Me [IQR]	1371,1 [713,2; 1984,4]	- (n=0)	2270,5 [1185,5; 2426,5]	604,7 [566,6; 970,4]	p <sub>1</sub> =0,178
	p- value	-		0,054		
Церулоплазмин в послеродовый период	Me [IQR]	115,8 [112,6; 118,6]	- (n=0)	115,3 [105,5; 132,6]	134,1 [97,9; 168,4]	p <sub>1</sub> =0,755
	p- value	-		0,648		
Коэффициент церулоплазмин / sEng в послеродовый период	Me [IQR]	2289,1 [1459,9; 2435,1]	- (n=0)	2938,9 [2562,1; 3333,4]	1549,0 [1240,0; 1976,5]	p <sub>1</sub> =0,167
	p- value	-		0,030*		
sFlt-1	Me [IQR]	7509,0 [4158,0; 13807,0]	12593,0 [9613,0; 16975,5]	8426,0 [3569,0; 15138,0]	11619,5 [7420,0; 18960,0]	p <sub>1</sub> =0,988 p <sub>2</sub> =0,836
	p- value	0,039*		0,101		

Продолжение таблицы 9

Показатель		Группа исследования				p-value
		умеренная ПЭ <sup>1</sup>	тяжелая ПЭ <sup>2</sup>	умеренная ПЭ <sup>1</sup>	тяжелая ПЭ <sup>2</sup>	
		без гипертензионного анамнеза		на фоне ХАГ		
PIGF	Me [IQR]	127,5 [65,7; 176,3]	39,4 [30,7; 64,2]	81,0 [45,2; 142,3]	39,2 [16,0; 52,3]	p <sub>1</sub> =0,294 p <sub>2</sub> =0,646
	P-value	<0,001*		0,008*		
sFlt-1 / PIGF	Me [IQR]	67,5 [18,9; 158,8]	369,9 [161,0; 558,1]	99,6 [20,2; 266,5]	378,7 [156,4; 1010,9]	p <sub>1</sub> =0,416 p <sub>2</sub> =0,679
	P-value	<0,001*		0,011*		

Примечание: \* - различия статистически значимы, p<0,05.

По результатам проведенного анализа не обнаружено статистически значимой разницы как для группы умеренной преэклампсии, так и тяжелой, в зависимости от гипертензионного анамнеза (p>0,05). В подгруппе беременных с «чистой» ПЭ (без гипертензионного анамнеза) установлены статистически значимые отличия в зависимости от степени тяжести ПЭ только для эталонных показателей - sFlt-1 (p=0,039), PIGF (p<0,001) и соотношения sFlt-1 / PIGF (p<0,001). В подгруппе пациенток с сочетанной ПЭ (с ХАГ в анамнезе) выявлены достоверные отличия в зависимости от степени тяжести ПЭ для показателей – sEng в сыворотке крови при беременности (p=0,001) и в послеродовом периоде (p=0,003), коэффициента церулоплазмин / sEng после родов (p=0,03).

Выполнен ROC-анализ вероятности развития тяжелой ПЭ у беременных с разным статусом гипертензионного анамнеза. Пороговое значение соотношения sFlt-1 / PIGF при равном и выше которого прогнозировалась «чистая» ПЭ тяжелой степени – 159,6, с чувствительностью 76,2%, специфичностью 78,9% (AUC 0,815±0,071 95% ДИ: 0,676-0,953). При значении коэффициента церулоплазмин / sEng после родов 2100 и более прогнозировалась тяжелая ПЭ в подгруппе с ХАГ с чувствительностью 66,7%, специфичностью 85,7% (AUC 0,952±0,069 95% ДИ: 0,817-1,0), что представлено на рисунке 6.

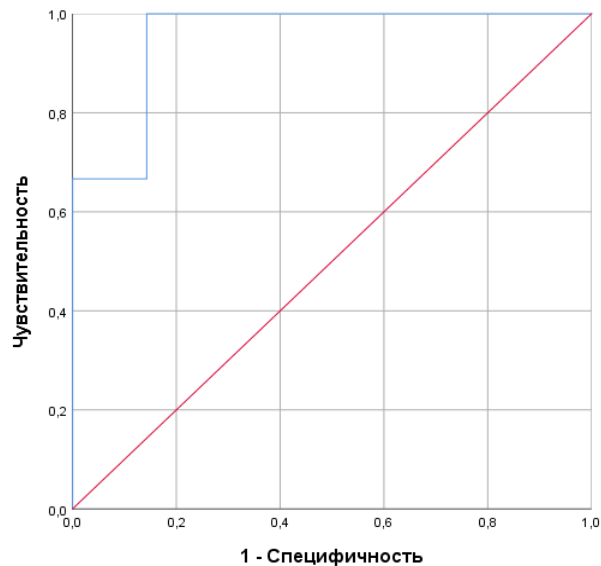


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности тяжелой преэклампсии от коэффициента церулоплазмин / sEng после родов

### **Динамика лабораторных показателей при применении стандартной терапии преэклампсии и с добавлением Омега-3-ПНЖК**

Выполнен анализ проведения стандартной медикаментозной терапии ПЭ, по результатам которого, как в группе умеренной ПЭ, так и тяжелой ПЭ беременные с одинаковой частотой получали препарат метилдопы – 39 (97,5%) и 45 (95,7%), соответственно; блокаторы кальциевых каналов в 3,0 раза чаще получали беременные с тяжелой ПЭ – 34 (72,3%) ( $p < 0,001$ ).

Для выполнения раздела исследования по анализу динамики лабораторных показателей в зависимости от применяемой терапии исходно было отобрано 46 беременных (получавших стандартную терапию, назначенную согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ по ведению пациентов с преэклампсией – 20 беременных; получавших в дополнение к стандартной терапии Омега-3-ПНЖК – 26 беременных). До этапа с динамическим наблюдением изменяемости параметров через 14 суток от начала приема препаратов дошли - 7 беременных (26,9%), получавших Омега-3-ПНЖК (среди них 4 беременные с преэклампсией умеренной степени тяжести, 3 беременные – с тяжелой преэклампсией); 12 беременных, получавших только стандартную терапию. Критериями исключения из исследования на данном этапе являлись выписка из стационара, пропуск контрольного визита; самостоятельная отмена терапии и отказ от участия в исследовании уже на этапе получения препарата; досрочное родоразрешение.

Средний возраст в группе беременных с преэклампсией, получающих Омега-3-ПНЖК составил 31 [26;38] год. Срок беременности, при котором пациентки начинали получать вышеуказанный препарат 34 [31;35] недели. Длительность терапии среди беременных с умеренной преэклампсией составила 21 [14;23] сутки, с тяжелой – 7 [3;14] суток.

С целью оценки динамики ряда показателей (sEng сыворотки крови, уровень тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов в клиническом анализе крови, СРБ) на фоне проведения стандартной терапии и с добавлением Омега-3-ПНЖК проводился забор и исследование сыворотки крови

поэтапно: 1 этап – при включении беременной в исследование и старте терапии, 2 этап – через 14 суток после начала терапии.

По результатам проведенного анализа не получены статистически значимые различия при сравнении концентрации sEng сыворотки крови на разных этапах исследования, как при назначении стандартной терапии, так и при добавлении препарата Омега-3-ПНЖК ( $p=0,866$  и  $p=0,763$ , соответственно 1 и 2 этапам исследования) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Сравнение показателей между 1 и 2 этапом (т.е. через 14 суток после начала терапии) как при назначении стандартной терапии, так и с добавлением омега-3-ПНЖК достоверных отличий не продемонстрировало ( $p=0,805$  и  $p=0,786$  соответственно вариантам лечения) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При сравнении остальных лабораторных показателей – уровня тромбоцитов, лейкоцитов моноцитов, СРБ, - как в зависимости от этапов лечения, так и в зависимости от принимаемой терапии статистически значимых отличий не выявлено ( $p>0,05$ ).

### Выводы

1. При физиологической беременности концентрация растворимого эндоглина в сыворотке крови в 2,6 раз ниже, чем при тяжелой преэклампсии. При неосложненной гестации на 3 сутки после родоразрешения уровень растворимого эндоглина снижается в 1,5 раза. При тяжелой преэклампсии в послеродовом периоде сохраняется в 2 раза более высокая концентрация растворимого эндоглина в сыворотке крови по сравнению с послеродовым периодом физиологической гестации. В динамике в послеродовом периоде при умеренной преэклампсии и физиологической гестации возрастает коэффициент церулоплазмин / растворимый эндоглин в 1,7 и 1,5 раза соответственно.

2. Уровень растворимого эндоглина в сыворотке крови равный 830,1 нг/мл и выше ассоциирован с развитием клинической картины ранней преэклампсии, с чувствительностью 75,6% и специфичностью 66,0%.

3. Выявлена связь концентрации растворимого эндоглина с выраженностью симптомов преэклампсии – уровень в сыворотке более 925 нг/мл ассоциирован с развитием ранней тяжелой преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии, повышением систолического артериального давления 160 и более мм рт.ст. и развитием задержки развития плода до 32 недель.

4. При «чистой» тяжелой преэклампсии соотношение sFIT-1 / PlGF в 5,5 раз выше, чем при умеренной. При преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии кратность отличия sEng в сыворотке крови при умеренной и тяжелой степени заболевания составляет 2,5 раза.

5. Установлена чувствительность новой системы иммуноферментного анализа для определения концентрации растворимого эндоглина – получены пороговые значения в сыворотке крови 925,0 нг/мл с чувствительностью 76,7% и специфичностью 75,0%; в моче 20,1 нг/мл с чувствительностью 73,7%, специфичностью 76,0%, что позволяет при первых клинических проявлениях преэклампсии прогнозировать её тяжелое течение.

6. Применение Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в составе стандартной терапии преэклампсии в настоящем исследовании не продемонстрировало влияния на изменение изученных лабораторных показателей, концентрации растворимого эндоглина, что указывает на необходимость проведения дальнейших работ с более ранним назначением Омега-3- полиненасыщенных жирных кислот.

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендуется определение концентрации sEng в моче с применением новой иммуноферментной системы при появлении клинических признаков преэклампсии в сроке 28-36 недель для прогнозирования течения заболевания. Уровень sEng  $\geq 20,1$  нг/мл указывает на высокий риск развития преэклампсии тяжелой степени.

2. Рекомендуется определение sFIT-1 / PlGF у беременных без гипертензионного анамнеза с клиническими проявлениями преэклампсии на сроке 27-35 недель для прогнозирования развития преэклампсии тяжелой степени. Соотношение sFIT-1 / PlGF  $\geq 159,6$  ассоциировано с риском развития преэклампсии тяжелой степени.

3. В послеродовом периоде рекомендуется определение коэффициента церулоплазмин / sEng при наличии во время беременности гипертензии неясного генеза. На 3 сутки послеродового периода коэффициент церулоплазмин / sEng  $\geq 2100$  соответствует тяжелой преэклампсии, что требует персонификации дальнейшей тактики ведения.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования**

1. Определение порогового значения sEng в моче с помощью иммуноферментного анализа закладывает основу для дальнейших исследований по разработке диагностических систем по типу тест-полосок с возможностью использования в амбулаторной практике при ведении отягощенных преэклампсией пациенток с целью прогнозирования течения заболевания и исходов беременности.

2. Диссертационное исследование заложило основу дальнейшего изучения модели прогнозирования сроков родоразрешения и определения персонифицированного подхода при развитии преэклампсии у пациенток с хронической артериальной гипертензией.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

**1. Quantification of polymorphic Soluble Endoglin (sEng) molecules using a new sandwich-ELISA system / I.V.Smirnov, I.V.Gryazeva, M.Y.Vasileva, [et al.] // IVBM 2018 - International Vascular Biology Meeting, Helsinki, Finland. - 2018 – p.146 - DOI: 10.13140/RG.2.2.34287.69287**

2. Assessment of diagnostic performance of new highly sensitive sandwich ELISA for soluble endoglin quantification for the detection of preeclampsia / I.E. Zazerskaya, M.Y.Vasileva, I.V.Smirnov, [et al.] // European Congress Perinatal Medicine 2018 – Abstract book. -2018. – ID 242.

**3. New highly sensitive sandwich ELISA system for soluble endoglin quantification in different biological fluids / I.V. Smirnov, I.V. Gryazeva, M.Y. Vasileva, [et al.] // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2018 Oct;78(6):515-523. doi: 10.1080/00365513.2018.1516892**

**4. Сравнительный анализ методик определения эндоглина в диагностике преэклампсии / М.Ю. Васильева, И.Е. Зазерская, С.А. Сельков, [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2021. – № 3(50). – С. 8-22. – EDN HOYYGV**

5. Растворимый эндоглин в сыворотке и моче беременных, оценка новой тест-системой / М.Ю. Васильева, И.Е. Зазерская, С.А. Сельков, [и др.] // Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 9-10. – EDN VVXLVD.

6. Васильева, М.Ю. Возможности растворимого эндоглина в диагностике преэклампсии / М.Ю. Васильева, И.В. Смирнов // Тезисы V инновационного петербургского медицинского форума Алмазовский молодежный медицинский форум, Санкт-Петербург, 18-21 мая 2022 года. – Трансляционная медицина, приложение 2. – С. 25. - ISSN 2311–4495.

7. Васильева, М.Ю. Прогностическое значение растворимого эндоглина при тяжелой преэклампсии / М.Ю. Васильева, И.Е. Зазерская, С.А. Сельков // XXIII Всероссийский научно-образовательный форум "Мать и Дитя", г. Красногорск, 28–30 сентября 2022 года. – г. Красногорск: МЕДИ Экспо, 2022. – с.312. – ISBN 978-5-906484-68-0. – EDN JKLINY

**8. Васильева, М.Ю. Патогенез гестационных осложнений: роль растворимого эндоглина / М.Ю. Васильева, В.В. Ишкараева, И.Е. Зазерская // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – № 4(55). – С. 60-69. – EDN NHVVZS**

**9. Прогностическая ценность анти- и проангиогенных факторов при тяжелой преэклампсии / М.Ю. Васильева, И.В. Смирнов, В.В. Ишкараева, [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 2. С. 5–17. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD159396>**