

УДК 618.3-06:616.8-009.24-036.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59307>

# Гормонально-метаболический паттерн доклинической стадии преэклампсии

© Ю.В. Тезиков<sup>1</sup>, И.С. Липатов<sup>1</sup>, А.Р. Азаматов<sup>2</sup><sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;<sup>2</sup> Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина, Самара, Россия

**Обоснование.** Доказано, что дисбаланс метаболитов сосудистого эндотелия определяет реализацию клинических проявлений преэклампсии, но молекулярные механизмы, приводящие к самой морфофункциональной дестабилизации эндотелия, в полной мере не ясны. В последние годы внимание исследователей направлено на уточнение роли дисметаболических нарушений в развитии акушерской патологии, в том числе и преэклампсии. Это обусловлено тем, что беременность сопровождается выраженной метаболической перестройкой, направленной на переключение организма беременной с углеводного на жировой компонент для поддержания эффективного энергопластического обеспечения развивающегося плода. Нарушение данного эволюционно закрепленного гестационного механизма адаптации необходимо углубленно изучать.

**Цель** — на основе динамического клиничко-лабораторного обследования беременных высокого риска выделить и сопоставить патогенетические паттерны, характеризующие раннюю и позднюю преэклампсию на доклинической стадии.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное клиничко-лабораторное обследование 180 беременных с независимыми факторами высокого риска развития преэклампсии. Ретроспективно в зависимости от срока манифестации преэклампсии выделены группы сравнения: первую группу составили 31 беременная с ранней преэклампсией; вторую группу — 58 беременных с поздней преэклампсией; третью, контрольную, группу — 30 здоровых женщин с неосложненным течением беременности. Женщины были обследованы дважды на доклинической стадии преэклампсии (11–14, 18–21 неделя беременности) и при ее клиническом проявлении (28–36 недель беременности). Оценивали маркеры метаболических, гормональных, эндотелиально-гемостазиологических и плацентарных нарушений.

**Результаты.** У женщин как с ранней, так и с поздней преэклампсией с ранних сроков беременности выявлены схожие патофизиологические изменения, характеризующиеся формированием патологических инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, а также связанных с ними атерогенных сдвигов липидного профиля, гиперлептинемии, гиперурикемии, гиперсимпатикотонии, висцерального типа жировоголожения брюшной стенки, контринсулярной направленности гормональных изменений и отражающие единый гормонально-метаболический паттерн доклинической стадии преэклампсии. В динамике беременности нарастают взаимосвязанные диабетогенные и атерогенные нарушения, гормональные изменения, которые дополняются ассоциированными с ними эндотелиально-гемостазиологической дисфункцией, а при ранней преэклампсии — плацентарной дисфункцией, ускоряющими сроки клинической реализации преэклампсии.

**Заключение.** С патогенетических позиций преэклампсия с различными сроками манифестации представляет неделимую категорию с общим базовым механизмом развития, характеризующимся с ранних сроков беременности гормонально-метаболическим паттерном. Данные устойчивые изменения являются результатом патологической трансформации филогенетически закрепленного механизма энергопластического обеспечения плода через формирование физиологической инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии вследствие контринсулярной активности плацентарных гормонов. Присоединение структурно-функциональных нарушений эмбрио(фето)плацентарной системы потенцирует базовые механизмы (патологические инсулинорезистентность и гиперинсулинемия) и определяет срок клинической манифестации преэклампсии у конкретной женщины.

**Ключевые слова:** ранняя преэклампсия; поздняя преэклампсия; патогенез; контринсулярные плацентарные гормоны; инсулинорезистентность; гиперинсулинемия; дислипидемия; эндотелиально-гемостазиологические нарушения; плацентарная дисфункция.

## Как цитировать:

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р. Гормонально-метаболический паттерн доклинической стадии преэклампсии // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 51–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59307>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59307>

# Hormone metabolic pattern in the preclinical stage of preeclampsia

© Yury V. Tezikov<sup>1</sup>, Igor S. Lipatov<sup>1</sup>, Amir R. Azamatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

**BACKGROUND:** The imbalance of vascular endothelial cell metabolism determines the clinical manifestations of preeclampsia; however, the molecular mechanisms underlying the vessel destabilization are not fully understood. In recent years, researchers have focused on clarifying the role of dysmetabolic disorders in patients with obstetric pathology, including preeclampsia. This is due to the fact that pregnancy is accompanied by metabolic restructuring aimed at switching the energy supply of the pregnant woman's body from the carbohydrate to the fat component in order to maintain an effective energy supply of the developing fetus. Impairment of this evolutionary adaptation mechanism realized during pregnancy requires additional in-depth study.

**AIM:** This study was aimed to identify and compare pathogenetic patterns that characterize early and late preeclampsia at the preclinical stage, based on dynamic clinical and laboratory examination of high-risk pregnant women.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective clinical and laboratory examination of 180 pregnant women with independent factors of high risk of developing preeclampsia was carried out. Comparison groups were identified retrospectively, depending on the period of preeclampsia manifestation: Group I consisted of 31 pregnant women with early preeclampsia; Group II comprised 58 pregnant women with late preeclampsia; and Group III (control) included 30 healthy pregnant women with uncomplicated gestation. Pregnant women were examined twice at the preclinical stage of preeclampsia (11–14 and 18–21 weeks of gestation) and once at clinical manifestation of the disease (28–36 weeks of gestation). The markers of metabolic, hormonal, hemocirculatory, hemostasiological and placental disorders were evaluated.

**RESULTS:** We found similar pathophysiological changes in pregnant women with both early and late PE, from early gestation periods. Those were characterized by pathological insulin resistance and hyperinsulinemia, as well as associated atherogenic changes in the lipid profile, hyperleptinemia, hyperuricemia, hypersympathicotonia, visceral fat deposition, and contra-insular hormonal deviations. The observed alterations reflected a single hormonal and metabolic pattern of the preclinical stage of preeclampsia. During pregnancy, there was shown an increase in clustering diabetogenic and atherogenic abnormalities and hormonal changes, which were supplemented by associated endothelial and hemostasiological dysfunction and, in early preeclampsia, placental dysfunction, thus accelerating the time of clinical implementation of preeclampsia.

**CONCLUSIONS:** From the pathogenetic point of view, preeclampsia of various periods of manifestation is an indivisible category with a common basic developmental mechanism characterized by a hormone metabolic pattern from the early stages of pregnancy. These stable changes are the result of the pathologically transformed phylogenetic mechanism of energy supply of the fetus. This transformation is realized via physiological insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia development due to the contra-insular activity of placental hormones. The added structural and functional disorders of the embryo (feto) placental system potentiate basic mechanisms (pathological insulin resistance and hyperinsulinemia) and determine the period of preeclampsia clinical manifestation in each particular woman.

**Keywords:** early preeclampsia; late preeclampsia; pathogenesis; contra-insular placental hormones; insulin resistance; hyperinsulinemia; dyslipidemia; endothelial hemostasiological disorders; placental dysfunction.

**To cite this article:**

Tezikov YuV, Lipatov IS, Azamatov AR. Hormone metabolic pattern in the preclinical stage of preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):51–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59307>

Received: 26.01.2021

Accepted: 16.02.2021

Published: 30.06.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на усилия ученых различных специальностей, комплексные и многоцентровые исследования, основанные на принципах доказательной медицины, презклампсия (ПЗ) остается нерешенным междисциплинарным вопросом и занимает лидирующие позиции в структуре причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. В то же время нельзя не отметить значительный прогресс в изучении патогенеза ПЗ. Если несколько десятилетий назад в научном сообществе только предпринимались первые убедительные попытки объяснения роли «плодного яйца» в формировании гестационной артериальной гипертензии и протеинурии, то в настоящее время доказано, что дисбаланс метаболитов сосудистого эндотелия определяет механизмы развития клинических проявлений ПЗ [3]. На современном этапе перед исследователями и практиками встал вопрос о причинах и молекулярных механизмах самой морфофункциональной дестабилизации эндотелия.

Поиск разгадки патогенеза ПЗ обусловлен и тем, что данная патология связана с большим количеством осложнений — преждевременными родами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, плацентарной недостаточностью (ПН) с задержкой роста (ЗРП) и хронической гипоксией плода, HELLP-синдромом, полиорганной недостаточностью, которые обладают определенными особенностями патогенеза, маскирующими базовые механизмы развития ПЗ. Особую значимость данный подход приобретает при изучении ранней и поздней ПЗ. Часть исследователей придерживаются мнения о гетерогенности патогенеза данных вариантов ПЗ, связывая формирование ранней ПЗ с нарушением процессов плацентации, различными формами тромбофилий, аутоиммунными заболеваниями [4, 5]. Поздняя («материнская») ПЗ ассоциирована в большей степени с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, современным образом жизни и питания, многоплодной беременностью [6, 7]. При этом данное положение не в полной мере соответствует самой логике деления ПЗ на раннюю и позднюю, которое в первую очередь основано на различиях в частоте осложнений и тяжести неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов [8], а выбор срока беременности (34 нед.) для классификационного разграничения вариантов ПЗ в зависимости от манифестации неоднозначен и вызывает некоторые разногласия. Другие исследователи убеждены, что ранняя и поздняя ПЗ едины по базовой патогенетической сущности, и рекомендуют использовать терминологию «рано и поздно проявляющаяся ПЗ» с градацией сроков манифестации до и после 30 недель беременности [9]. В связи с этим на сегодняшний день актуален поиск истинных механизмов формирования ПЗ, что позволило бы гораздо

эффективнее прогнозировать, проводить профилактику и лечить данное грозное осложнение беременности.

В последние годы увеличилось количество публикаций, в которых уточняется роль дисметаболических нарушений в развитии акушерской патологии, в том числе и ПЗ [10, 11]. Это обусловлено тем, что беременность сопровождается выраженной метаболической перестройкой, направленной на переключение организма беременной с углеводного на жировой компонент для поддержания эффективного энергопластического обеспечения развивающегося плода (за счет увеличения трансплацентарного поступления глюкозы, аминокислот, свободных жирных кислот по градиенту плотности) [12]. С учетом эволюционно закрепленной важности указанных сдвигов для сохранения беременности и адекватного роста плода срыв данных гестационных механизмов адаптации может приводить к патологической трансформации и развитию акушерских осложнений, что необходимо дополнительно углубленно изучать.

**Цель исследования** — на основе динамического клинико-лабораторного обследования беременных высокого риска выделить и сопоставить патогенетические паттерны, характеризующие раннюю и позднюю ПЗ на доклинической стадии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе наблюдательного проспективного исследования выполнено углубленное обследование 210 беременных, получавших медицинскую помощь в женских консультациях Самары и родоразрешенных на базе Самарского областного перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина в 2016–2020 гг. У 180 беременных выявлены независимые факторы высокого риска развития ПЗ [ПЗ в анамнезе — у 40,0 % (72/180) женщин, ПЗ у матери или родной сестры — у 39,4 % (71/180), первая беременность в сочетании с поздним репродуктивным возрастом у 20,6 % (37/180)]. Частота реализации ПЗ в подгруппах с представленными факторами риска составила 63,9 % (46/72), 50,7 % (36/71) и 18,9 % (7/37) наблюдений соответственно, из общего количества обследованных беременных высокого риска — 49,4 % (89/180). Ретроспективно в зависимости от срока манифестации ПЗ (до или после 34 недель беременности) выделены группы сравнения: в первую группу вошли 31 (34,8 % — 31/89) беременная с ранней ПЗ, во вторую группу — 58 (65,2 % — 58/89) женщин с поздней ПЗ. Третью группу (контрольную) составили 30 здоровых женщин с неосложненным течением беременности.

Критериями включения в первую и во вторую группы были: реализация ПЗ у беременных с независимыми факторами высокого риска; зафиксированные до беременности уровень артериального давления <130 и <85 мм рт. ст., индекс массы тела — от 18,5 до 24,9

и отсутствие метаболических нарушений; согласие на участие в проспективном исследовании и публикацию полученных результатов. Критерии исключения: нарушения углеводного обмена до беременности; течение ПЭ, осложненное HELLP-синдромом, острой почечной недостаточностью, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, респираторным дистресс-синдромом взрослых, острым нарушением мозгового кровообращения; гестационный сахарный диабет; тяжелая соматическая, инфекционная и аутоиммунная патология; синдром поликистозных яичников; аномалии половых органов и врожденная патология плода; беременность, наступившая после применения вспомогательных репродуктивных технологий; нарушение протокола обследования.

Беременные первой и второй групп были обследованы дважды на доклинической стадии ПЭ (11–14, 18–21 недель беременности) и при ее клиническом проявлении (28–36 недель беременности). Женщины контрольной группы обследованы в аналогичные сроки. Оценивали следующие лабораторные показатели: уровень глюкозы в венозной крови, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), мочевой кислоты, метаболитов NO, инсулина, плацентарного лактогена (ПЛ), лептина, кортизола, норадреналина (в моче), фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), фибронектина (ФН), циркулирующих эндотелиальных клеток, средний объем тромбоцита, тест агрегации тромбоцитов с коллагеном, содержание лимфоцитов CD95<sup>+</sup> (ЛСД95<sup>+</sup>), фактора роста плаценты (ФРП) и плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1); рассчитывали индекс инсулинорезистентности (IR) — HOMA-IR и отношение ТГ/ЛПВП. Учитывали также особенности накопления и распределения жировой ткани, обладающие, как известно, выраженной метаболической и гормональной активностью.

При проведении лабораторных исследований использовали биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США) и соответствующие каждому показателю тест-системы; гематологический анализатор Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония); лазерный анализатор агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 (ООО НПФ «Биола»). Особенности распределения жировой ткани оценивали по методу К. Тауата (1999) с применением ультразвукового аппарата Voluson E6 GE Healthcare (GE, США). Измеряли толщину подкожного (тПКЖ) и толщину преперитонеального (тППЖ) жира с последующим расчетом индекса жира брюшной стенки (ИЖБС = тППЖ/тПКЖ). Значение индекса >1,0 указывает на преимущественно висцеральный тип жиротложения брюшной стенки [13]. Диагноз ПЭ и степень ее тяжести устанавливали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, утвержденными МЗ РФ в клиническом протоколе [14]. Тяжесть ПН определяли с использованием классификации А.Н. Стрижакова и соавт. (2014) [15].

Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 25 HCLIMAGO 5.0 (IBM, США). Критерии Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка применяли для оценки нормальности распределения данных. Все изученные параметры имели непараметрическое распределение, в связи с чем описательные статистические показатели представлены медианой (*Me*) с межквартильным размахом —  $Q_1$  (25 %) и  $Q_3$  (75 %). При сравнении групп использовали критерий *U* Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Учитывая условия применения данной поправки, критический уровень значимости при сравнении трех групп принимали  $p < 0,017$ . Статистическую значимость различий качественных признаков определяли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, в случае четырехпольной таблицы — с помощью поправки Йейтса. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении женщин трех групп по возрасту (31 [28; 35] год, 30 [26; 33] лет, 28 [25; 32] лет соответственно,  $p = 0,25$ ), паритету [первородящие — 35,5 % (11/31), 34,5 % (20/58), 46,7 % (14/30), повторнородящие — 64,5 % (20/31), 65,5 % (38/58), 53,3 % (16/30) соответственно,  $\chi^2 = 1,35$ ,  $p = 0,51$ ], семейному положению [брак зарегистрирован — 67,7 % (21/31), 65,5 % (38/58), 70,0 % (21/30), брак не зарегистрирован — 32,3 % (10/31), 34,5 % (20/58), 30,0 % (9/30) соответственно,  $\chi^2 = 0,18$ ,  $p = 0,91$ ], профессиональному статусу [работающие — 71,0 % (22/31), 70,7 % (41/58), 73,3 % (22/30), домохозяйки — 29,0 % (9/31), 29,3 % (17/58), 26,7 % (8/30) соответственно,  $\chi^2 = 0,07$ ,  $p = 0,96$ ] не были выявлены статистически значимые различия ни по одному из параметров. Частота встречаемости независимых факторов высокого риска ПЭ у беременных первой и второй групп была следующей: ПЭ в анамнезе — 54,8 % (17/31) и 50,0 % (29/58) наблюдений ( $\chi^2 = 0,04$ ,  $p = 0,83$ ), ПЭ в семейном анамнезе — 38,7 % (12/31) и 41,4 % (24/58) случаев ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $p = 0,98$ ), первая беременность в сочетании с поздним репродуктивным возрастом — 6,5 % (2/31) и 8,6 % (5/58) наблюдений ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $p = 0,95$ ) соответственно. Анализ частоты развития ПЭ в зависимости от степени тяжести показал, что при ранней ПЭ чаще отмечается более тяжелое течение (в 1,6 раза), но статистических различий с беременными второй группы выявлено не было [тяжелая ПЭ — 48,4 % (15/31) и 31,0 % (18/58), умеренная — 51,6 % (16/31) и 69,0 % (40/58) наблюдений ( $\chi^2 = 1,91$ ,  $p = 0,16$ ) — при ранней и поздней клинической манифестации соответственно].

При сравнительном анализе клинко-лабораторных особенностей ранней и поздней ПЭ важно оценить частоту структурно-функциональных нарушений фетоплацентарного комплекса с реализацией ПН, которые играют ведущую роль в механизмах формирования



ранней ПЗ [4]. Действительно, ПН чаще диагностировали в первой группе беременных с ранней ПЗ [45,1 % (14/31) против 37,9 % (22/58) во второй группе], но статистические различия отсутствовали ( $\chi^2 = 0,19$ ,  $p = 0,66$ ) (табл. 1). При этом данные по степени тяжести ПН свидетельствуют о формировании более тяжелых морфофункциональных нарушений фето-плацентарного комплекса в первой группе, что, вероятно, обосновано закладкой патоморфологических изменений на более ранних этапах развития эмбрио(фето)плацентарной системы. Частота встречаемости ПН II–III степеней при ранней ПЗ в 1,4 раза выше, чем при поздней, — 41,9 % (13/31) и 31,0 % (18/58) беременных соответственно ( $\chi^2 = 0,63$ ,  $p = 0,42$ ). Параллельно с этим оценено нарушение трофической функции плаценты, проявляющееся в ЗРП. У беременных первой группы ЗРП II степени встречалась в 2,1 раза чаще ( $\chi^2 = 1,54$ ,  $p = 0,21$ ), а ЗРП III степени — в 3 раза чаще ( $\chi^2 = 0,53$ ,  $p = 0,46$ ), чем у женщин второй группы (см. табл. 1). При этом наличие статистически значимого преобладания при ранней ПЗ показано только для суммарной оценки ЗРП II и III степеней тяжести ( $\chi^2 = 4,27$ ,  $p = 0,04$ ). Выявленные закономерности свидетельствуют об отсутствии специфической и перво-степенной роли морфофункциональных нарушений фето-плацентарного комплекса в механизмах развития ранней ПЗ, несмотря на их большее патогенетическое влияние при данном сроке манифестации.

Рассматривая полученные результаты лабораторного обследования в 11–14 недель беременности, мы выявили схожие гормональные и метаболические изменения у беременных на доклинической стадии ранней и поздней ПЗ. Как известно, одним из фундаментальных механизмов вынашивания беременности и энергообеспечения плода является феномен физиологической IR,

обеспечивающей перенаправление энергетических и пластических субстратов от матери развивающемуся эмбрио(фето)плацентарному комплексу [16]. При этом результаты исследования (табл. 2) показывают, что уже с ранних сроков беременности уровни инсулина и HOMA-IR, характеризующие выраженность IR и компенсаторной/патологической гиперинсулинемии (ГИ), значимо выше по сравнению с референсными значениями у беременных первой и второй групп при отсутствии статистических различий между группами с ранней и поздней ПЗ ( $p_{\text{инс}} = 0,37$ ,  $p_{\text{HOMA-IR}} = 0,63$ ). В этой связи необходимо подчеркнуть, что согласно многочисленным исследованиям [7, 17] патологическую IR рассматривают как один из ведущих механизмов формирования хронической артериальной гипертензии, вариантом которой является и ПЗ [18]. В ответ на формирующуюся IR и ГИ при беременности происходят сдвиги в липидном спектре, приводящие к нарастанию атерогенных фракций, обеспечивающих материнский организм энергией и поддерживающих физиологическую IR [11]. У беременных с ПЗ первой и второй групп значения ОХ, ТГ, ТГ/ЛПВП были статистически значимо выше, а ЛПВП статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p_{\text{ОХ}}, p_{\text{ТГ}}, p_{\text{ТГ/ЛПВП}}, p_{\text{ЛПВП}} < 0,001$ ), что указывает на выраженные атерогенные нарушения при ПЗ независимо от срока манифестации. Согласно критериям включения и исключения уровень глюкозы не выходил за референсные величины и статистически не различался в исследуемых группах на всех сроках обследования ( $p > 0,05$ ).

На первом лабораторном тестировании среди гормональных показателей статистические различия между группами беременных с ПЗ и контрольной группой отмечены в отношении содержания лептина, кортизола и плацентарного лактогена. Концентрация лептина

**Таблица 1.** Частота формирования плацентарной недостаточности и задержки роста плода у беременных первой и второй групп, % (абс. ч.)

Патология	Первая группа (n = 31)	Вторая группа (n = 58)	$\chi^2$	p
<b>Хроническая плацентарная недостаточность</b>	<b>45,1 (14)</b>	<b>37,9 (22)</b>	<b>0,19</b>	<b>0,66</b>
I степень (дисфункция плаценты)	3,2 (1)	6,9 (4)	0,05	0,81
II степень (декомпенсированная ПН)	29,0 (9)	20,7 (12)	0,39	0,53
• IIA степень	3,2 (1)	6,9 (4)	0,05	0,81
• IIB степень	9,7 (3)	6,9 (4)	<0,01	0,95
• IIV степень	16,1 (5)	6,9 (4)	0,31	0,58
III степень (прогрессирующая декомпенсированная ПН)	12,9 (4)	10,3 (6)	<0,01	0,99
IV степень (критическая ПН)	0 (0)	0 (0)	—	—
<b>Задержка роста плода</b>	<b>35,5 (11)</b>	<b>20,6 (12)</b>	<b>1,60</b>	<b>0,21</b>
I степень	3,2 (1)	6,9 (4)	0,05	0,81
II степень	22,6 (7)	10,3 (6)	1,54	0,21
III степень	9,7 (3)	3,4 (2)	0,53	0,46

*Примечание.* ПН — плацентарная недостаточность. Расчет статистической значимости с применением  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Значения лабораторных показателей в 11–14 и 18–21 неделю беременности у женщин сравниваемых групп (*Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]*)

Срок беременности, нед.	Первая группа <i>n</i> = 31	Вторая группа <i>n</i> = 58	Третья группа <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Глюкоза, ммоль/л				
11–14	4,3 [3,8; 4,7]	4,4 [3,9; 4,8]	4,5 [4,0; 4,8]	0,64
18–21	4,2 [3,7; 4,6]	4,2 [3,8; 4,7]	4,4 [4,0; 4,8]	0,67
НОМА-IR				
11–14	1,91 <sup>*</sup> [1,68; 2,22]	1,76 <sup>*</sup> [1,54; 2,06]	1,40 [1,12; 1,58]	<0,001
18–21	3,37 <sup>*</sup> [2,98; 3,54]	2,76 <sup>*</sup> [2,51; 3,08]	1,62 [1,18; 1,96]	<0,001
Инсулин, пмоль/мл				
11–14	74,8 <sup>*</sup> [65,6; 85,3]	66,2 <sup>*</sup> [54,8; 75,1]	50,6 [40,7; 58,1]	<0,001
18–21	129,4 <sup>*</sup> [118,9; 137,7]	112,3 <sup>*</sup> [103,5; 121,6]	59,8 [50,3; 68,5]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л				
11–14	5,63 <sup>*</sup> [5,45; 5,88]	5,48 <sup>*</sup> [5,31; 5,72]	4,99 [4,58; 5,28]	<0,001
18–21	6,94 <sup>*</sup> [6,58; 7,09]	6,75 <sup>*</sup> [6,39; 7,02]	5,46 [5,21; 5,78]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л				
11–14	2,08 <sup>*</sup> [1,95; 2,17]	1,91 <sup>*</sup> [1,82; 2,03]	1,69 [1,45; 1,82]	<0,001
18–21	2,92 <sup>*</sup> [2,70; 3,09]	2,83 <sup>*</sup> [2,59; 3,01]	2,03 [1,87; 2,20]	<0,001
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л				
11–14	1,19 <sup>*</sup> [1,12; 1,26]	1,24 <sup>*</sup> [1,17; 1,31]	1,35 [1,29; 1,40]	<0,001
18–21	1,12 <sup>*</sup> [1,05; 1,18]	1,15 <sup>*</sup> [1,10; 1,21]	1,23 [1,18; 1,29]	<0,001
Триглицериды / липопротеины высокой плотности				
11–14	1,68 <sup>*</sup> [1,50; 1,86]	1,55 <sup>*</sup> [1,36; 1,74]	1,25 [1,06; 1,41]	<0,001
18–21	2,52 <sup>*</sup> [2,27; 2,75]	2,43 <sup>*</sup> [2,17; 2,66]	1,63 [1,45; 1,83]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л				
11–14	201,4 [176,6; 219,3]	195,2 [167,7; 213,9]	184,7 [163,4; 207,9]	0,18
18–21	299,6 <sup>*</sup> [276,1; 328,4]	265,1 <sup>*</sup> [241,3; 292,8]	217,3 [188,7; 238,5]	<0,001
Метаболиты NO, мкмоль/л				
11–14	16,2 [14,1; 17,8]	17,6 [15,8; 19,4]	18,8 [16,5; 21,2]	0,26
18–21	20,1 <sup>*</sup> [17,5; 21,9]	22,9 <sup>*</sup> [20,1; 24,2]	33,7 [31,3; 36,4]	<0,001
Плацентарный лактоген, мг/л				
11–14	6,1 <sup>*</sup> [4,5; 7,4]	5,5 <sup>*</sup> [4,0; 6,7]	2,1 [0,9; 3,1]	<0,001
18–21	9,5 <sup>*</sup> [7,8; 10,4]	9,1 <sup>*</sup> [7,3; 9,9]	4,2 [3,3; 5,6]	<0,001
Лептин, нг/мл				
11–14	35,5 <sup>*</sup> [28,8; 39,4]	30,2 <sup>*</sup> [22,4; 34,1]	18,9 [13,6; 23,2]	<0,001
18–21	66,6 <sup>*</sup> [59,4; 73,9]	59,4 <sup>*</sup> [52,7; 64,6]	22,4 [17,1; 28,3]	<0,001
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл				
11–14	13,6 <sup>*</sup> [11,3; 15,7]	11,9 <sup>*</sup> [18,8; 14,5]	4,9 [3,6; 6,1]	<0,001
18–21	26,7 <sup>*</sup> [23,4; 30,2]	20,8 <sup>*</sup> [17,6; 24,4]	9,7 [7,2; 11,2]	<0,001
Фибронектин, мкг/мл				
11–14	235 [213; 252]	221 [199; 238]	219 [197; 242]	0,29
18–21	397 <sup>*</sup> [372; 422]	359 <sup>*</sup> [331; 384]	288 [264; 307]	<0,001
Фактор роста плаценты, пг/мл				
11–14	213 <sup>*</sup> [182; 236]	219 <sup>*</sup> [189; 238]	237 [204; 270]	0,15
18–21	284 <sup>*</sup> [258; 312]	325 <sup>*</sup> [296; 348]	421 [385; 467]	<0,001
Плацентарный альфа-1-микроглобулин, нг/мл				
11–14	25,2 <sup>*</sup> [19,8; 30,1]	21,4 <sup>*</sup> [16,3; 26,9]	10,1 [7,5; 13,2]	<0,001
18–21	39,6 <sup>*</sup> [34,9; 43,9]	32,8 <sup>*</sup> [28,2; 36,8]	17,4 [13,2; 21,1]	<0,001

Окончание табл. 2

Срок беременности, нед.	Первая группа <i>n</i> = 31	Вторая группа <i>n</i> = 58	Третья группа <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Кортизол, мкг/дл				
11–14	28,1* [22,2; 36,9]	23,8* [17,7; 32,1]	13,2 [9,3; 18,7]	<0,001
18–21	48,6* [41,1; 56,2]	45,2* [38,3; 52,9]	27,4 [19,8; 32,2]	<0,001
Норадреналин, мкг/сут (в моче)				
11–14	24,8 [18,2; 32,1]	21,9 [16,7; 28,4]	21,4 [15,4; 27,3]	0,34
18–21	60,3* [51,4; 72,2]	57,5* [49,1; 68,9]	31,2 [25,5; 38,2]	<0,001
Циркулирующие эндотелиальные клетки, клеток/100 мкл				
11–14	19 [15; 22]	17 [14; 21]	16 [13; 20]	0,21
18–21	39* [34; 43]	34* <sub>y</sub> [28; 37]	20 [15; 24]	<0,001
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %				
11–14	39,9 [36,1; 43,2]	38,5 [35,0; 41,9]	37,7 [34,6; 40,1]	0,19
18–21	58,7* [56,1; 61,0]	53,3* <sub>y</sub> [51,2; 57,6]	41,7 [37,5; 44,3]	<0,001
Средний объем тромбоцита, фл				
11–14	7,21 [6,85; 7,47]	7,15 [6,78; 7,39]	7,12 [6,85; 7,31]	0,52
18–21	8,54* [8,25; 8,96]	8,13* <sub>y</sub> [7,72; 8,40]	7,34 [7,15; 7,59]	<0,001
Лимфоциты CD95 <sup>+</sup> , %				
11–14	19,9 [18,1; 23,0]	19,3 [17,6; 21,9]	18,2 [16,3; 21,2]	0,48
18–21	34,8* [29,5; 39,2]	29,2* <sub>y</sub> [23,3; 32,8]	21,6 [19,3; 24,8]	<0,001

*Примечание.* Расчет статистической значимости с применением рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса, межгрупповые сравнения выполнены с использованием критерия *U* Манна – Уитни с поправкой Бонферрони ( $p < 0,017$ ); *x* — различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $x$  —  $p < 0,001$ ), *y* — различия статистически значимы по сравнению с первой группой (*y* —  $p = 0,01$ , *yy* —  $p < 0,001$ ).

у беременных первой и второй групп более чем в 1,5 раза превышала показатели контроля ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), что свидетельствует о вовлеченности лептина в механизмы формирования ПЭ, при этом статистические различия на пренатальном этапе между ранней и поздней ПЭ отсутствовали ( $p = 0,45$ ). Согласно литературным источникам данный гормон участвует в развитии и поддержании патологической ИР, дисфункции эндотелия, провоспалительных изменений, симпатикотонии [19]. Беременность является колоссальным стрессовым фактором для организма женщины, в связи с чем повышается выработка важнейшего адаптивного гормона — кортизола [20]. В группах беременных с ранней и поздней ПЭ выявлено значительное превышение физиологических уровней кортизола уже с ранних сроков беременности ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), что также ведет к нарастанию патологических ИР и ГИ. При этом значимые отличия по содержанию кортизола в крови беременных первой и второй групп отсутствовали ( $p_{1-2} = 0,37$ ).

Патогенетические механизмы ПЭ, как известно, неразрывно связаны с формированием плаценты — нового провизорного органа, обладающего мощнейшим гормональным потенциалом [16]. Один из важнейших плацентарных гормонов — плацентарный лактоген, проявляющий выраженную контринсулярную активность, что обеспечивает формирование физиологической ИР

при беременности. При этом у женщин первой и второй групп содержание плацентарного лактогена статистически значимо было больше, чем у женщин контрольной группы ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ). Между беременными с ПЭ и контрольной группой выявлены статистически значимые различия по уровню ПАМГ-1, синтезируемого плацентой и оказывающего контринсулярный эффект. Уже с 11–14 недель беременности концентрация ПАМГ-1 у женщин первой и второй групп более чем в 2 раза превышала показатели в контрольной группе ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), при этом различия между ранней и поздней ПЭ отсутствовали ( $p_{1-2} = 0,35$ ). В I триместре беременности уровень ФНО $\alpha$  был выше у женщин с ПЭ по сравнению с пациентками контрольной группы ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001, p_{1-2} = 0,46$ ). Указанный цитокин активно синтезируется в плаценте и согласно последним данным является не только важным маркером воспаления, но и медиатором ИР, приводящей к формированию артериальной гипертензии [21]. Обобщенные результаты первого этапа лабораторного мониторинга женщин групп сравнения свидетельствуют, что уже с ранних сроков беременности у пациенток с ранней и поздней ПЭ формируется единый гормонально-метаболический паттерн, приводящий к развитию патологических ИР и ГИ.

Анализ данных лабораторного обследования в сроке беременности 18–21 нед. позволил обнаружить

дополнительные патогенетические особенности доклинического этапа формирования ранней и поздней ПЭ. По всем вышеописанным показателям отмечены аналогичные статистически значимые различия между пациентками контрольной группы и беременными первой и второй групп с ПЭ ( $p < 0,001$  для всех показателей). В то же время значения НОМА-IR, инсулина, лептина, характеризующих единый гормонально-метаболический паттерн, начинали повышаться в первой группе, что закономерно определяет более раннюю клиническую манифестацию ПЭ ( $p_{\text{инс}}, p_{\text{НОМА-IR}}, p_{\text{ФНО}\alpha} < 0,001$ ,  $p_{\text{ПАМГ-1}}, p_{\text{леп}} = 0,01$ ).

Выявленные на доклинической стадии ПЭ диабетогенные и атерогенные нарушения органично дополнялись особенностями накопления и распределения жировой ткани в группах сравнения (рис. 1). У женщин с ранней и поздней ПЭ в 11–14 недель беременности отсутствовали значимые различия по величине тППЖ, тПКЖ, ИЖБС при сравнении с контрольной группой ( $p_{\text{тППЖ}}, p_{\text{тПКЖ}}, p_{\text{ИЖБС}} < 0,05$ ). Однако уже со второго лабораторного тестирования в группах с ПЭ выявлено значительное нарастание преперитонеального (висцерального) жира ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{1-2} = 0,86$ ), обладающего выраженной гормональной активностью и играющего важную роль в формировании патологической IR [7]. Аналогичная закономерность выявлена при анализе величины ИЖБС ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{1-2} = 0,65$ ), что свидетельствует о преимущественно висцеральном типе жировоголожения брюшной стенки у беременных первой и второй групп, а также подтверждает схожесть патологических изменений в рамках гормонально-метаболического паттерна при ранней и поздней ПЭ на прегиническом этапе формирования данной патологии.

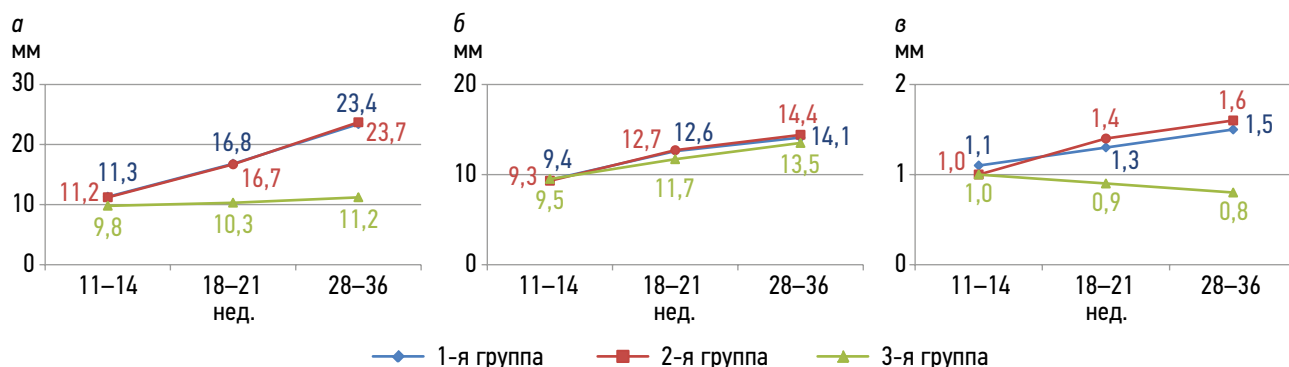
Формирование патологических IR и GI посредством центральных механизмов регуляции приводит к нарастанию симпатической активности, что способствует формированию артериальной гипертензии при ПЭ, а также еще больше потенцирует IR и GI [7]. Увеличение концентрации норадреналина, отражающего симпатoadренальную активность, наблюдалось в группах с ранней и поздней ПЭ (табл. 2), при этом этот показатель статистически

значимо превышал уровень в контрольной группе ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{1-2} = 0,42$ ).

На втором сроке обследования выявлено значимое повышение концентрации мочевой кислоты у беременных с ПЭ, причем в первой группе она была выше, чем во второй ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{1-2} = 0,01$ ). Физиологическое повышение уровня мочевой кислоты при беременности обеспечивает естественную антиоксидантную защиту организма. Однако у беременных с ПЭ отмечается выраженное увеличение содержания мочевой кислоты, которая в патологических концентрациях приобретает альтеративную активность, что ведет к потенцированию IR, функциональной дестабилизации эндотелиоцитов, активации тромбоцитов, через увеличение синтеза ангиотензина II способствует повышению артериального давления [22, 23].

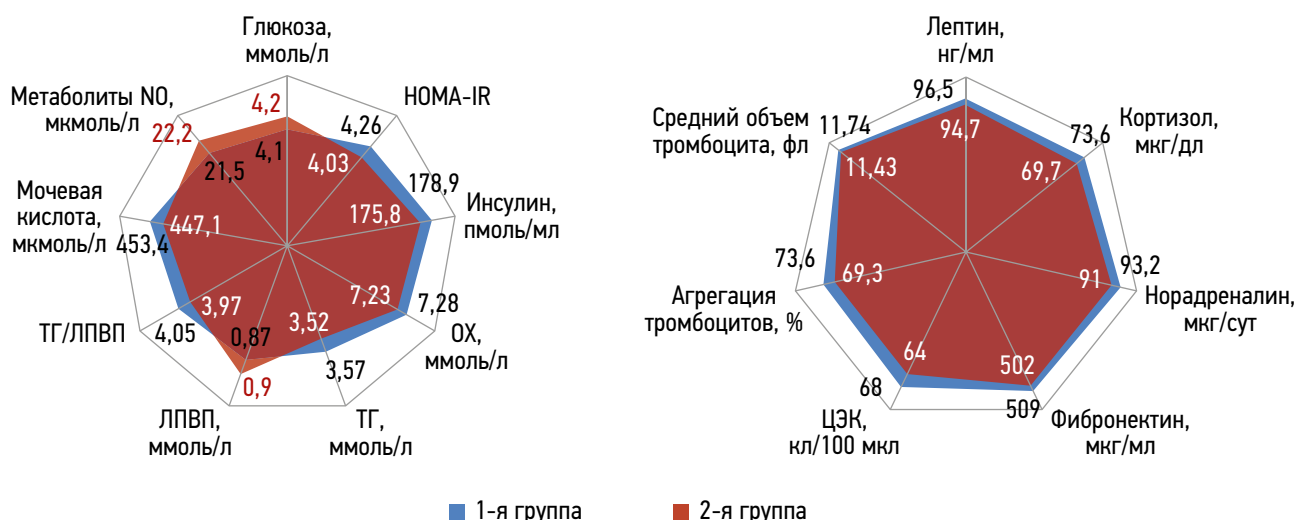
Концентрация ФНО $\alpha$  в 18–21 недель беременности также была значимо выше в первой и во второй группах ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), при этом между ранней и поздней ПЭ существовало статистически значимое различие ( $p_{1-2} < 0,001$ ). О формировании провоспалительных изменений при ПЭ свидетельствует и увеличение содержания ЛСД95<sup>+</sup>, что отражает трофобласт-индуцированную апоптотическую готовность лимфоцитов (см. табл. 2).

В ходе исследования оценено содержание ФРП, относящегося к семейству белков сосудистого эндотелиального фактора роста и свидетельствующего о морфофункциональном состоянии фето-плацентарного комплекса [24, 25]. Важно отметить, что статистически значимые различия по данному показателю между группами сравнения в 11–14 недель беременности ( $p = 0,15$ ) отсутствовали, что указывает на первостепенность гормонально-метаболических нарушений в патофизиологических механизмах формирования ранней и поздней ПЭ. На втором лабораторном тестировании уровень ФРП был статистически значимо ниже в группах беременных с ПЭ ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), при этом у беременных с ранней ПЭ показатели были ниже, чем во второй группе ( $p_{1-2} = 0,01$ ). Это согласуется с результатами клинического обследования и объясняется



**Рис. 1.** Динамика толщины преперитонеального жира (а), толщины подкожного жира (б), индекса жира брюшной стенки (в) у беременных групп сравнения





**Рис. 2.** Значения лабораторных показателей у беременных первой и второй групп сравнения при клинической манифестации преэклампсии: ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ОХ — общий холестерин; ЦЭК — циркулирующие эндотелиальные клетки; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности

более ранним присоединением морфофункциональной дисфункции эмбрио(фето)плацентарного комплекса в качестве патогенетического компонента к нарастающим метаболическим нарушениям, что дополнительно потенцирует патологические ИР и ГИ и, как следствие, ускоряет клиническую реализацию ПЭ.

Нарастание диабетогенных нарушений, атерогенных изменений липидного профиля, гормональных, провоспалительных сдвигов приводит к структурно-функциональной дестабилизации эндотелия, что играет важную роль на последующих этапах патогенеза ПЭ. Так, к 18–21-й неделе беременности у женщин первой и второй групп начинается статистически значимо преобладать содержание циркулирующих эндотелиальных клеток ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001, p_{1-2} = 0,01$ ), сливание которых является объективным признаком степени повреждения эндотелия. Параллельно с этим в поврежденной интима сосудистой стенки снижается выработка оксида азота (NO), который выступает важнейшим вазодилататором и вазопротектором [26]. У беременных с ПЭ уровень метаболитов NO более чем в 1,5 раза ниже по сравнению с контрольной группой ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), при этом статистические различия между первой и второй группами ( $p_{1-2} = 0,01$ ) объясняются ускоренным наступлением патогенетических событий при ранней ПЭ. Повреждение эндотелия при ПЭ сопровождается нарастанием концентрации ФН ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001, p_{1-2} = 0,01$ ), который в качестве универсального индикатора отражает прокоагуляционные сдвиги гемостаза. К указанным изменениям гемостаза присоединяется повышение функциональной активности тромбоцитов. Ко второму лабораторному тестированию у беременных с ПЭ статистически значимо увеличивается средний объем тромбоцитов, характеризующий увеличение количества молодых и активированных форм по сравнению

с контролем ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001, p_{1-2} = 0,01$ ). Аналогичная закономерность была обнаружена при анализе теста агрегации тромбоцитов с коллагеном. Выявленные особенности лабораторного обследования в 18–21 неделю беременности отражают сохранение и нарастание единого для доклинической стадии ранней и поздней ПЭ гормонально-метаболического паттерна, который дополняется ассоциированной с ним эндотелиально-гемостазической дисфункцией.

Результаты лабораторного обследования в период клинических проявлений ПЭ (рис. 2, табл. 3) позволили уточнить степень участия плацентарных морфофункциональных нарушений в патогенетических механизмах ранней и поздней ПЭ.

Отсутствие статистических различий по метаболическим, гормональным, провоспалительным показателям, маркерам гемостазиологической и эндотелиальной дисфункции ( $p_{1-2} > 0,05$ ), представленным на рис. 2, свидетельствует о единстве патофизиологических изменений, скорость нарастания которых определяет срок клинической манифестации ПЭ. При этом по ряду плацентарно-ассоциированных показателей (ФРП, ПАМГ-1, ПЛ, ФНО $\alpha$ , ЛСД95\*) выявлены статистически значимые различия между беременными с ранней и поздней ПЭ. Детальный анализ данных маркеров состояния фето-плацентарного комплекса показал, что указанные различия формируются за счет тяжелых форм ПЭ независимо от срока ее манифестации. Как видно из табл. 3, ранняя и поздняя умеренная ПЭ достоверно не различались по указанным маркерам ( $p > 0,05$ ), в то время как при тяжелой ПЭ выявлены статистически значимые различия ( $p_{\text{ФРП}} = 0,03, p_{\text{ПАМГ-1}} = 0,04, p_{\text{ПЛ}} = 0,04, p_{\text{ФНО}\alpha} < 0,001, p_{\text{ЛСД95+}} = 0,02$ ). Данная особенность объясняется более ранней закладкой морфофункциональных нарушений эмбрио(фето)плацентарного комплекса при ранней ПЭ,

**Таблица 3.** Значения лабораторных показателей, свидетельствующие о статистически значимых различиях между беременными с ранней и поздней преэклампсией различной степени тяжести, при клинической манифестации преэклампсии ( $Me [Q_1; Q_3]$ )

Первая группа (n = 31)		Вторая группа (n = 58)		Р <sub>умер</sub>	Р <sub>тяж</sub>
умеренная ПЗ (n = 16)	тяжелая ПЗ (n = 15)	умеренная ПЗ (n = 40)	тяжелая ПЗ (n = 18)		
Плацентарный лактоген, мг/л					
14,9 [14,1; 16,0]	20,6 [17,5; 23,8]	14,5 [13,7; 15,7]	18,1 [15,3; 20,5]	0,68	0,04
Плацентарный альфа-1-микроглобулин, нг/мл					
83,7 [77,3; 89,1]	107,5 [98,2; 118,8]	82,1 [75,8; 87,4]	98,3 [91,2; 107,4]	0,74	0,04
Фактор роста плаценты, пг/мл					
230 [215; 252]	170 [145; 191]	235 [220; 259]	187 [166; 208]	0,71	0,03
Лимфоциты CD95 <sup>+</sup> , %					
53,9 [47,4; 58,1]	61,7 [57,6; 66,2]	50,6 [45,2; 56,7]	55,2 [51,5; 59,0]	0,68	0,02
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл					
31,2 [28,4; 33,4]	44,6 [41,2; 47,4]	29,4 [26,8; 31,7]	37,1 [34,0; 40,5]	0,79	<0,001

Примечание. ПЭ — преэклампсия. Расчет статистической значимости межгрупповых различий выполнен с применением критерия U Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ).

что закономерно приводит к развитию более тяжелых форм ПН и ЗРП, утяжеляющих течение ПЭ, и нарастанию маркеров состояния фето-плацентарного комплекса, ускоряющих и потенцирующих уже существующие на ранних сроках гормонально-метаболические изменения. Это характеризует патогенетические особенности ранней ПЭ — формирование гормонально-метаболического паттерна с присоединением эндотелиально-гемостазиологической и плацентарной дисфункции.

## ВЫВОДЫ

В ходе клинко-лабораторного обследования у женщин с ранней и поздней ПЭ уже с ранних сроков беременности происходят схожие патофизиологические изменения, отражающие единый гормонально-метаболический паттерн доклинической стадии ПЭ. Декомпенсация механизмов физиологической гестационной адаптации у беременных с ПЭ сопровождается формированием патологических ИР и ГИ, а также ассоциированных с ними атерогенных сдвигов липидного профиля, гиперлептинемии, гиперурикемии, гиперсимпатикотонии, висцерального типа жировоголожения брюшной стенки, контринсулярной направленности гормональных изменений, что является базовым (дисметаболическим) патогенетическим компонентом ПЭ.

Результаты обследования в сроке беременности 18–21 нед. показали, что при ранней и поздней ПЭ нарастают взаимосвязанные диабетогенные и атерогенные нарушения, гормональные изменения с присоединением провоспалительного статуса, оксидативного стресса, активации иммунной системы, дисбаланса ангиогенных факторов, что приводит к формированию

протромботических нарушений и эндотелиальной дисфункции, клиническим проявлением которой выступают артериальная гипертензия и протеинурия при ПЭ. Следовательно, в динамике беременности на доклинической стадии усиливается единый для ранней и поздней ПЭ гормонально-метаболический паттерн, который дополняется ассоциированной с ним эндотелиально-гемостазиологической дисфункцией.

При анализе частоты реализации ПН различной степени тяжести не были обнаружены статистические различия между первой и второй группами, что отражает вовлеченность патологии эмбрио(фето)плацентарного комплекса в патогенетические механизмы формирования как ранней, так и поздней ПЭ. В то же время тенденция к формированию более тяжелых форм ПН и, как следствие, ЗРП у беременных с ранней ПЭ, а также статистические различия по содержанию плацентарно-ассоциированных показателей (ФРП, ПЛ, ПАМГ-1, ФНО $\alpha$ , ЛСД95<sup>+</sup>) свидетельствуют о большем участии плацентарной дисфункции в развитии ранней ПЭ. Более ранние морфофункциональные плацентарные нарушения в качестве дополнительного альтернативного фактора ускоряют и потенцируют уже существующие на ранних сроках гормонально-метаболические изменения, поэтому особенность доклинической стадии ранней ПЭ заключается в формировании гормонально-метаболического паттерна с присоединением эндотелиально-гемостазиологической и плацентарной дисфункции.

Таким образом, с патогенетических позиций ранняя и поздняя ПЭ являются неделимой категорией с общим базовым механизмом развития, который характеризуется формированием с ранних сроков беременности гормонально-метаболического паттерна вследствие срыва гестационных механизмов адаптации, обусловленных

контринсулярной активностью плацентарных гормонов и направленных на энергопластическое обеспечение растущего плода. Присоединение альтернативного компонента (плацентарная дисфункция, генетические полиморфизмы, эпигенетические изменения, догестационные и периконцепционные отягощающие факторы) потенцирует базовые механизмы (патологические IR и ГИ) и определяет срок клинической манифестации ПЗ у конкретной женщины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беженарь В.Ф., Адамян Л.В., Филиппов О.С. и др. Материнская смертность в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: сравнительный анализ 2018–2019 гг., концептуальные подходы к снижению // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26. № 6–2. С. 33–41. DOI: 10.17116/repro20202606233
2. Stevens A.B., Brasuell D.M., Higdon R.N. Atypical preeclampsia — gestational proteinuria // J. Family Med. Prim. Care. 2017. Vol. 6. No. 3. P. 669–671. DOI: 10.4103/2249-4863.222029
3. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis. 2020. Vol. 1866. No. 2. P. 165414. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.02.009
4. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. Т. 12. № 2. С. 55–61. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061
5. Макацария А.Д., Серов В.Н., Гри Ж.К. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромбозы // Акушерство и гинекология. 2019. № 9. С. 5–14. DOI: 10.18565/aig.2019.9.5-14
6. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., Ярмолинская М.И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 1. С. 85–91. DOI: 10.17816/JOWD67185-91
7. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift // Diab. Vasc. Dis. Res. 2019;16(2):118–127. DOI: 10.1177/1479164119827611
8. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Конопляников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 4. С. 25–30. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14002
9. Redman CW. Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2017. Vol. 7. P. 58. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.10.011
10. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 5. С. 71–77.
11. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women // BMJ Open Diabetes Res. Care. 2019. Vol. 7. No. 1. P. e000632. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000632

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования.** Отсутствует.

**Вклад авторов.** Ю.В. Тезиков — концепция и дизайн исследования, редактирование; И.С. Липатов — сбор и обработка материала; А.Р. Азаматов — статистическая обработка данных, анализ литературы.

12. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // Nat. Rev. Nephrol. 2019. Vol. 15. No. 5. P. 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6
13. Tayama K., Inukai T., Shimomura Y. Preperitoneal fat deposition estimated by ultrasonography in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 1999. Vol. 43. No. 1. P. 49–58. DOI: 10.1016/s0168-8227(98)00118-1
14. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2016. [дата обращения 22.01.2021]. Доступ по ссылке: [http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye\\_rasstroystva\\_vo\\_vremya\\_beremennosti\\_v\\_rodah\\_i\\_poslerodovom\\_periode.\\_preeklampsiya.\\_eklampsiya.pdf](http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf)
15. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 3. С. 5–12.
16. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation // Front. Physiol. 2018. Vol. 9. P. 1091. DOI: 10.3389/fphys.2018.01091
17. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2017. Vol. 11. No. 8. P. 215–225. DOI: 10.1177/1753944717711379
18. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом. Общероссийская общественная организация «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». Санкт-Петербург, 2019. [дата обращения 25.04.2021]. Доступ по ссылке: <https://scardio.ru/content/documents/algothy.pdf>
19. Ökdemir D., Hatipoğlu N., Kurtoğlu S. et al. The role of irisin, insulin and leptin in maternal and fetal interaction // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2018. Vol. 10. No. 4. P. 307–315. DOI: 10.4274/jcrpe.0096
20. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Сергеева А.В. и др. Состояние локального иммунного статуса, содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 60–70. DOI: 10.17816/JOWD66360-70
21. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16. № 4. С. 3–17. DOI: 10.14341/omet12218
22. Белинина А.А., Мозговая Е.В., Ремнёва О.В. Спектр генетических тромбофилий у беременных с различной степенью тяжести

преэклампсии // Бюллетень медицинской науки. 2020. № 1 (17). С. 29–33.

23. Безбабичева Т.С. Противоречивые свойства мочевой кислоты и аспекты биохимии артериальной гипертензии // Natural resources of the Earth and environmental protection. 2020. Т. 1. № 10–11–12. С. 78–80. DOI: 10.26787/nydha-2713-203X-2020-1-10-11-12-78-80

24. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 4. С. 63–68.

## REFERENCES

1. Bezhenar VF, Adamyan LV, Filippov OS, et al. Maternal mortality in the Northwestern Federal Region of the Russian Federation: a comparative analysis 2018–2019, conceptual approaches to reduction. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(6–2):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202606233

2. Stevens AB, Brasuell DM, Higdon RN. Atypical preeclampsia — gestational proteinuria. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(3):669–671. DOI: 10.4103/2249-4863.222029

3. Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165414. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.02.009

4. Strizhakov AN, Timokhina EV, Ibragimova SM, et al. New possibilities for differential prediction of early onset and late onset preeclampsia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(2):55–61. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061

5. Makatsariya AD, Serov VN, Gris JCh, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and thromboses. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(9):5–14. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.9.5-14

6. Aulamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;67(1):85–91. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67185-91

7. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–127. DOI: 10.1177/1479164119827611

8. Savel'eva GM, Shalina RI, Konoplyannikov AG, Simuhina MA. Preeclampsia and eclampsia: new approaches in diagnosis and evaluation of severity. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;6(4):25–30. (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14002

9. Redman CW. Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2017;7:58. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.10.011

10. Tezikov YuV, Lipatov IS. Results of carbogenotherapy for the prevention of placental insufficiency. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11(5):71–77. (In Russ.)

11. Chen X, Stein TP, Steer RA, Scholl TO. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000632

12. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6

25. Ngala R.A., Fondjo L.A., Gmagna P. et al. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study // PLoS One. 2017. Vol. 12. No. 7. P. e0181613. DOI: 10.1371/journal.pone.0181613

26. Yuyun M.F., Ng L.L., Ng G.A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? // *Microvasc. Res*. 2018. Vol. 119. P. 7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012

13. Tayama K, Inukai T, Shimomura Y. Preperitoneal fat deposition estimated by ultrasonography in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(1):49–58. DOI: 10.1016/s0168-8227(98)00118-1

14. Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremja beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Prejeklampsija. Jeklampsija. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lechenija). 2016. (In Russ.). [cited 22 Jan 2021]. Available from: [http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye\\_rasstrojstva\\_vo\\_vremja\\_beremennosti\\_v\\_rodah\\_i\\_poslerodovom\\_periode.\\_preeklampsija.\\_eklampsija.pdf](http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstrojstva_vo_vremja_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsija._eklampsija.pdf)

15. Strizhakov AN, Tezikov YuV, Lipatov IS, et al. Standardization of diagnostics and clinical classification of chronic placental insufficiency. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014;13(3):5–12. (In Russ.)

16. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol*. 2018;9:1091. DOI: 10.3389/fphys.2018.01091

17. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–225. DOI: 10.1177/1753944717711379

18. Algoritmy vedenija pacienta s arterial'noj gipertenziej gipertonicheskim krizom. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Sodejstvija profilaktike i lecheniju arterial'noj gipertenzii "Antigipertenzivnaja Liga". Saint Petersburg; 2019. (In Russ.). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://scardio.ru/content/documents/algoritmy.pdf>

19. Ökdemir D, Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, et al. The role of rrisin, rnsulin and leptin in maternal and fetal interaction. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):307–315. DOI: 10.4274/jcrpe.0096

20. Katkova NY, Bodrikova OI, Sergeeva AV, Andosova LD, Shahova KA, Bezrukova IM, et al. The state of the local immune status, the content of neopterin and cortisol in different variants of preterm labor. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(3):60–70. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD66360-70

21. Romantsova TI, Sych YP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet12218

22. Belinina AA, Mozgovaya EV, Remneva OV. Spectrum of genetic thrombophilia in pregnant women with varying severity of preeclampsia. *Bulletin of Medical Science*. 2020;1(17):28–32. (In Russ.)

23. Bezbabicheva TS. Contradictory properties of uric acid and aspects of the biochemistry of arterial hypertension. *Natural resources of the Earth and environmental protection*. 2020;l(10–11–12):78–80. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2713-203X-2020-1-10-11-12-78-80

24. Lipatov IS, Tezikov YuV, Santalova GV, Ovchinnikova MA. Prevention of recurrent herpetic infection in pregnant women and intrauterine infection of the fetus with the herpes simplex virus. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(4):63–68. (In Russ.)

25. Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, et al. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181613. DOI: 10.1371/journal.pone.0181613

26. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res*. 2018;119:7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012

## ОБ АВТОРАХ

**\*Юрий Владимирович Тезиков**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8946-501X>;  
eLibrary SPIN: 2896-6986; e-mail: [yra.75@inbox.ru](mailto:yra.75@inbox.ru)

**Игорь Станиславович Липатов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7277-7431>;  
eLibrary SPIN: 9625-2947; e-mail: [i.lipatoff2012@yandex.ru](mailto:i.lipatoff2012@yandex.ru)

**Амир Русланович Азаматов**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-6889>;  
eLibrary SPIN: 9261-9264; e-mail: [azamatov.amir@yandex.ru](mailto:azamatov.amir@yandex.ru)

## AUTHORS INFO

**\*Yury V. Tezikov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 89 Chapaevskaya Str., Samara, 443099, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8946-501X>;  
eLibrary SPIN: 2896-6986; e-mail: [yra.75@inbox.ru](mailto:yra.75@inbox.ru)

**Igor S. Lipatov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7277-7431>;  
eLibrary SPIN: 9625-2947; e-mail: [i.lipatoff2012@yandex.ru](mailto:i.lipatoff2012@yandex.ru)

**Amir R. Azamatov**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-6889>;  
eLibrary SPIN: 9261-9264; e-mail: [azamatov.amir@yandex.ru](mailto:azamatov.amir@yandex.ru)