

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА**

*На правах рукописи*

Шелехин Артемий Павлович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ,  
ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Баев Олег Радомирович

**Москва 2023**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	
1.1. Современные представления о преэклампсии.....	14
1.2. Молекулы клеточной адгезии.....	17
1.2.1. Значение молекул клеточной адгезии при плацентации.....	23
1.2.2. Участие молекул клеточной адгезии в поддержании целостности плацентарного барьера.....	25
1.3. Диагностика преэклампсии и прогнозирование тяжелых материнских и неонатальных исходов.....	27
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Дизайн исследования.....	33
2.2. Клиническая характеристика обследованных женщин.....	38
2.3. Методы исследования.....	46
2.3.1. Общеклинические методы исследования.....	47
2.3.2. Клинико-лабораторные методы исследования.....	47
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	48
2.3.4. Специальные методы исследования.....	49
2.4. Статистическая обработка данных.....	51
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
3.1. Сравнительная оценка течения и исходов беременности у женщин с гипертензивными нарушениями (ретроспективное исследование).....	53
3.2. Содержание молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин и sP-селектин) в плазме крови у беременных с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии.....	66

3.3. Содержание различных форм E-кадгерина в плазме крови и ткани плаценты у беременных с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии.....	95
3.4. Корреляционный анализ связи молекул клеточной адгезии с растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 и плацентарным фактором роста при преэклампсии.....	112
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>128</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>142</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>144</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>146</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>148</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) – это мультисистемное патологическое состояние, которое возникает во второй половине беременности. Оно проявляется артериальной гипертензией (АД) в сочетании с протеинурией. Впоследствии может развиваться полиорганная недостаточность. ПЭ остаётся опасным осложнением беременности, часто приводящим к тяжелым материнским и перинатальным осложнениям [1]. Единственным доказанным способом лечения ПЭ в настоящее время является родоразрешение. Первоочерёдной задачей, стоящей перед исследователями ПЭ, является поиск предикторов и маркеров, способных улучшить прогнозирование и диагностику данного заболевания. Для определения высокоспецифичных маркеров необходимо изучение патогенеза ПЭ.

В настоящее время из маркеров ПЭ наиболее распространенным является использование соотношения про- и антиангиогенных факторов. Проангиогенным фактором является плацентарный фактор роста (PlGF), а антиангиогенным – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1(sFlt-1). Вместе с тем, наиболее высокое прогностическое значение данное соотношение имеет в течение относительно короткого интервала – 7 дней [2–4]. Соотношение позволяет исключать ПЭ при низких значениях, однако по данным литературы этот уровень различается (колебания в пределах 21-38); уровень более 85-110 с высокой вероятностью указывает на развитие ПЭ, однако между 38 и 85-110 остается «серая зона», а между тем большинство результатов обследования показывают значения до 85-110 [186].

На сегодняшний день существует много теорий этиологии и патогенеза ПЭ. Однако, ни одна из них в полной мере не объясняет особенности морфофункциональных изменений и клинической манифестации ПЭ.

Предполагается, что ПЭ связана с нарушением активности функции иммунной системы. Иммунная теория развития ПЭ основана на постулате, что плод является аллотрансплантатом для материнского организма. В ответ на высвобождение в кровотоки фетальных факторов развивается материнская

аллоиммунная реакция, которая сопровождается выработкой различных антител и иммунных комплексов [5]. Данный процесс возникает вследствие проникновения антигенов плода через плацентарный барьер в материнский кровоток в связи с повышением его проницаемости, что характерно для ПЭ [185].

Плацентарный барьер является связующим между матерью и плодом [6]. Он состоит из клеток трофобласта, синцитиотрофобласта, покрывающего ворсинки хориона плаценты, соединительной ткани ворсинок и эндотелия их капилляров. Одной из основных функций плацентарного барьера является регуляция проникновения различных веществ из крови матери в кровь плода и обратно. Клетки трофобласта соединяются между собой при помощи сложных трансмембранных белков – молекул клеточной адгезии (МКА), которые также участвуют в ремоделировании спиральных артерий матки. При ПЭ нарушается инвазия трофобласта, что приводит к ишемии плаценты и высвобождению в материнский кровоток факторов, повреждающих эндотелий [7]. Нарушение межклеточных взаимосвязей и повышение проницаемости плацентарного барьера может способствовать развитию ПЭ.

Можно предположить, что маркером неполноценной инвазии трофобласта и нарушения функции плацентарного барьера, а впоследствии и развившейся ПЭ, являются растворимые формы МКА в плазме крови беременных женщин.

В раннее проводимых работах, изучающих роль МКА в развитии ПЭ, получены противоречивые данные. Также не проводилось комплексного изучения МКА. В исследовании Goksu et al. показано, что в плацентах женщин с ПЭ экспрессия PECAM-1 (тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы адгезии) была снижена и сочеталась с увеличением экспрессии ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) в ворсинках хориона [8]. Это говорит о функциональной роли МКА, их роли в снижении инвазии трофобласта и сосудистых повреждениях. При ПЭ в периферической крови матери наблюдается повышенное содержание sICAM-1 (растворимой формы молекулы клеточной адгезии 1-го типа), sVCAM-1 (растворимой формы молекулы адгезии клеток сосудов) и sE-селектина, но при этом сниженное содержание sL-селектина. Наиболее выраженные отклонения от

параметров гуморального иммунитета, наблюдаемых в норме, выявлены при ПЭ во II и III триместрах [9]. Увеличение содержания sICAM-1 при ПЭ также показано в исследовании Fei et al. (2012) [10]. По данным Макуловой и соавт. (2015) концентрация sICAM-1 возрастала с увеличением тяжести ПЭ [11]. Однако в исследовании Docheva et al. (2019) не обнаружено различий в уровне sICAM-1, а также PECAM-1 между неосложненной беременностью и группой с ПЭ [12]. М.М. Зиганшина показала, что при физиологическом течении беременности уровень содержания sICAM-1 и sVCAM-1 существенно не меняется в разные сроки беременности, но при этом он достоверно ниже, чем при беременности, осложненной ПЭ [6]. В исследовании, проведенном Kim et al. не было выявлено отличий в уровне МКА у женщин с умеренной ПЭ, тогда как при тяжелой он был повышен в сравнении с контролем [13]. При этом не было различий между группами с ПЭ. Уровень sE-селектина был повышен независимо от тяжести ПЭ. Повышение sE-селектина, sP-селектина и sVCAM-1 при ПЭ было обнаружено в другом исследовании [14].

В некоторых исследованиях было показано, что экспрессия E-кадгерина, цитокератина 18 и цитокератина 19, синтезируемых в синцитиотрофобласте плаценты, была значительно выше при ПЭ по сравнению с физиологически протекавшей беременностью [15]. Однако, в исследовании Groten et al. было показано снижение экспрессии E-кадгерина в группе ранней ПЭ и повышение в группе поздней в сравнении с неосложненной беременностью [16]. Пилотное исследование Güvey et al. (2022) выявило повышенный уровень кадгеринов в сыворотке крови, который коррелировал с тяжестью ПЭ [17]. Уровень кадгеринов был повышен при ранней ПЭ, но не отличался у беременных с поздней формой заболевания. В то же время в исследовании, проведенном Parakonstantinou et al., не было выявлено повышения уровня E-кадгерина в плазме крови беременных с ПЭ [18].

Таким образом, изучение МКА в крови и плаценте по-прежнему представляет актуальную задачу для улучшения диагностики ПЭ и повышения точности оценки ее тяжести.

## Степень разработанности темы

ПЭ является грозным осложнением беременности. Она является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности женщин и новорожденных. Единственным методом лечения ПЭ является родоразрешение. Достаточно часто диагностика и оценка тяжести ПЭ затруднительна. В настоящее время ведётся активный поиск диагностических маркеров ПЭ, которые способствуют выбору оптимальной тактики и метода родоразрешения. Были выявлены клинико-анамнестические факторы риска и возможные диагностические и прогностические маркеры ПЭ, однако их чувствительность и специфичность остаются неоптимальными.

Перспективным диагностическим, а возможно, и прогностическим маркером ПЭ являются различные МКА. Эти молекулы участвуют в различных процессах и механизмах, вероятно, лежащих в основе патогенеза ПЭ. В то же время одни исследования МКА при ПЭ показывают повышение растворимых форм некоторых из них в материнской крови и ткани плаценты, другие показывают противоположный результат. Для более детального понимания участия МКА в патогенезе ПЭ и их использовании в диагностических и прогностических целях необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, в настоящее время является актуальным изучение содержания растворимых форм МКА в плазме крови с целью диагностики и оценки степени тяжести ПЭ, а также прогнозирования неблагоприятных исходов с целью их предупреждения.

## Цель и задачи исследования

Цель исследования: оптимизировать диагностику, оценку тяжести и прогнозирование исходов при преэклампсии у беременных на основании определения в плазме крови молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, E-кадгерин, sE-кадгерин).

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинической картины и исходы беременностей, осложнённых гипертензивными расстройствами (ретроспективное исследование по данным перинатального центра).
2. Определить содержание молекул клеточной адгезии в плазме крови у женщин с неосложнённым течением беременности и женщин с преэклампсией.
3. Определить содержание E-кадгерина в плаценте у женщин с неосложнённым течением беременности и женщин с преэклампсией.
4. Изучить взаимосвязь соотношения маркеров преэклампсии PlGF (плацентарный фактор роста)/sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) с содержанием молекул клеточной адгезии в крови беременных с преэклампсией.
5. Разработать подходы к диагностике, оценке тяжести и прогнозированию исходов при преэклампсии на основании определения уровня молекул клеточной адгезии в плазме крови.



## **Научная новизна исследования**

В результате комплексного клинико-лабораторного исследования изучен уровень содержания МКА (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, E-кадгерин, sE-кадгерин) в плазме крови и плаценте у женщин при неосложненной беременности и ПЭ.

Продемонстрирована роль молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, E-кадгерин, sE-кадгерин) в патогенезе ПЭ.

Установлено повышение растворимой формы молекулы адгезии клеток сосудов-1 (sVCAM-1) и растворимой формы E-кадгерина (sE-кадгерина) при ПЭ.

Определено значение молекул sVCAM-1 и sE-кадгерина в диагностике ранней и поздней форм ПЭ, оценке ее тяжести и прогнозировании перинатальных исходов.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В результате данной работы определены уровни содержания sVCAM-1 и sE-кадгерина в плазме крови беременной, которые позволяют диагностировать ПЭ, отражают ее тяжесть и коррелируют с перинатальным исходом.

Разработаны прогностические модели, позволяющие на основе клинических данных (1 триместр), результатов инструментального (2 триместр - УЗИ, доплерография) и лабораторного исследования (3 триместр - уровень МКА) прогнозировать ПЭ и перинатальные исходы.

На основе прогностических моделей подготовлен практический алгоритм, позволяющий выделить группу риска, в которой показано проведение уточняющего дополнительного обследования, по результатам которого формируется когорта беременных, требующих специального лабораторного обследования с определением уровня МКА в плазме крови. Данный алгоритм позволит оптимизировать своевременный выбор тактики ведения и родоразрешения беременных с ПЭ, снизить частоту осложнений и улучшить перинатальные исходы.

## **Методология и методы исследования**

Данная работа была проведена на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первого Московского государственного медицинского университета им. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее - Сеченовский университет) (зав. кафедрой – академик РАН, Геннадий Тихонович Сухих), клинической базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - Центр). Клиническая часть работы выполнялась в 1 родильном отделении Центра (заведующий – д.м.н., профессор Олег Радомирович Баев), научно-поликлиническом отделении, а также в специализированных отделениях перинатального центра. Специальные методы исследования (определение содержания молекул клеточной адгезии в плазме крови и ткани плаценты) были выполнены в лаборатории цитологии Центра (заведующий – к.б.н. Алексей Михайлович Красный).

В исследование было включено 493 беременных женщины, которые наблюдались и были родоразрешены в Центре. На проведение данного исследования было получено разрешение локального этического комитета Сеченовского университета и Центра. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее высокая частота осложнений беременности, родов и неблагоприятных исходов у новорожденных характерна для ПЭ на фоне ХАГ, ранней манифестации и тяжелой формы ПЭ. Из других форм гипертензивных расстройств во время беременности выделяется ХАГ, которая характеризуется высокой частотой оперативного родоразрешения. Совершенствование тактики ведения женщин этой группы представляет резерв для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности у женщин с гипертензивными нарушениями.
2. Прогностическая модель ПЭ на основании клинических факторов риска в I триместре беременности (первые предстоящие роды, ПЭ в анамнезе, ранний токсикоз и ОРВИ на ранних сроках) имеет низкую специфичность, но позволяет выделить группу женщин, которым рекомендовано дообследование во 2 триместре. При выявлении во 2 триместре беременности нарушения маточно-и/или фето-плацентарного кровотока, задержки роста плода, специфичность второй прогностической модели повышается до 72,6%, при чувствительности 74,2%.
3. Определение содержания sVCAM-1 в плазме крови имеет важное прогностическое и диагностическое значение. По сравнению с неосложненной беременностью уровень sVCAM-1 при ПЭ значимо выше, коррелирует с фенотипом, возрастает с увеличением ее тяжести, а также при нарушении кровотока в системе мать-плацента-плод и задержке роста плода. Уровень sVCAM-1 выше 749 пг/мл указывает на преэклампсию, выше 981 пг/мл - на высокую вероятность ее ранней формы и развития осложнений в неонатальном периоде.
4. При беременности, осложненной ПЭ повышается содержание растворимой формы Е-кадгерина в плазме крови и плаценте, что является следствием разрушения его мембранной формы и указывает на нарушение межклеточных контактов трофобласта и, следовательно, повышение проницаемости плацентарного барьера.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал участие в выборе темы исследования и разработке цели, задач и дизайна исследования. Автором проводился обзор современной литературы, выбор пациенток, включённых в исследование, забор биологического материала и формирование базы данных. Автором была выполнена интерпретация лабораторных исследований и статистическая обработка данных. Также было предложено научное обоснование полученных результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Внедрение результатов работы**

На основании полученных результатов была разработана тактика диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов преэклампсии, которая используется в практической деятельности акушерских отделений Центра.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения работы представлены на: XXVIIом Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 2021); XVIом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2021); XVом Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2022); XVIIом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2023).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 тезисов и 4 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа представлена на 173 страницах машинописного текста, иллюстрирована 86 рисунками, 37 таблицами. Библиографический указатель включает 189 литературных источников, из числа которых 20 – на русском языке и 169 – на английском языках.

## **Благодарности**

Автор выражает особую благодарность своему научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору Баеву Олегу Радомировичу и кандидату биологических наук, заведующему лабораторией цитологии Центра, Красному Алексею Михайловичу за помощь, оказанную на всех этапах работы над диссертацией.

Автор благодарен лаборатории сбора и хранения биологического материала (Биобанк) Центра за участие в хранении и предоставлении образцов для исследования.

# ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гипертензивные расстройства во время беременности являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности матери и плода. Дифференциальная диагностика этих расстройств бывает затруднительна и требует оценки анамнеза пациента с тщательным физикальным обследованием, соответствующими инструментальными и лабораторными исследованиями [19]. Правильная и своевременная диагностика имеет решающее значение для выбора тактики ведения и родоразрешения, чтобы уменьшить потенциальный вред для матери и плода [20].

## 1.1. Современные представления о преэклампсии

Одним из самых опасных и неизведанных по сей день осложнений беременности является преэклампсия (ПЭ). Учитывая отсутствие полного понимания причин возникновения, ПЭ называют загадкой медицины и «болезнью теорий» [21]. Данной проблеме посвящено огромное количество исследований и выявлены различные патологические процессы, каждый из которых в итоге, как полагают учёные, приводит к общему патогенетическому механизму развития ПЭ [22]. Наиболее широко принятой теорией формирования ПЭ на сегодняшний день является «двухэтапная модель». Исследователи сходятся во мнении, что на первом этапе происходит ишемия плаценты [23] с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (IL)-6) и антиангиогенных факторов (растворимого рецептора фактора роста эндотелия сосудов-1 (sVEGFR-1), известного также как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1); эндоглина) в материнский кровоток [24, 25].

Наружный слой бластоцисты состоит из клеток трофобласта. У человека выделяют три основных подтипа трофобластов - цитотрофобласты (ЦТБ), синцитиотрофобласт (СТБ) и вневорсинчатые цитотрофобласты (ВВЦТ). После

имплантации бластоцисты в матку, из трофэктодермы развивается ЦТБ, являющийся предшественником СТБ и ВВЦТ. СТБ образуется в результате пролиферации и слияния некоторых клеток ЦТБ в одну. СТБ служит плацентарным барьером, разделяющим материнскую кровь и кровь плода. Также СТБ отвечает за транспорт, гормональную секрецию и функции иммунной толерантности плаценты. Другие клетки ЦТБ пролифелируют и дифференцируются с образованием ВВЦТ с инвазивными свойствами. ВВЦТ, который проникает в децидуальную оболочку и миометрий, называется интерстициальным трофобластом (ИЦТ). Внутри децидуальной оболочки некоторые клетки ИЦТ проникают в эндометриальные железы и спиральные артерии. Те трофобласты, которые проникают в железы, называются эндогландулярными (ЭГТ), в то время как те, которые проникают в спиральные артерии, называются эндоваскулярными (ЭВТ). При нормальной плацентации ЭВТ проникает в спиральные артерии и усиливает их ремоделирование [26, 27]. Для нормальной беременности характерна очень глубокая трофобластическая инвазия и увеличенный маточно-плацентарный кровоток. В первой половине беременности маточно-плацентарные артерии претерпевают ряд специфических изменений. Эндотелий и клетки миометрия заменяются трофобластом, вследствие чего сосуды теряют эластичность и сильно расширяются. Трофобласт обычно проникает в спиральные артерии до 1/3 миометрия, разрушая слой гладкомышечных клеток и заменяя материнские эндотелиальные клетки полуаллогенными эндоваскулярными клетками трофобласта [28–30]. Такое ремоделирование спиральных артерий снижает сопротивление кровотоку и увеличивает маточно-плацентарную перфузию, что обеспечивает адекватное питание развивающегося плода. К плацентарной ишемии и повреждению СТБ приводит неглубокая трофобластная инвазия в спиральные артерии матки [31, 32]. Нарушение инвазии трофобласта и отсутствие трансформации спиральных артерий из узких мышечных сосудов в широкие безмышечные каналы лежит в основе развития ПЭ [33].

Исследования Medawar P.B. 1953 года [34] указывают на то, что плод является «природным аллотрансплантатом» для организма матери. Это положило начало изучению роли материнской иммунной системы в регуляции успешной беременности [35, 36]. Плацентация регулируется взаимодействием между членами иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIRs), экспрессируемых децидуальными естественными киллерами (dNK), и молекулами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-С трофобласта [37]. ВВЦТ представляет собой специализированные клетки плода, проникающие в базальную часть децидуальной ткани, откуда они поступают в прямой контакт с иммунными клетками матери, такими как dNK, макрофаги, Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки. На ВВЦТ экспрессируются молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC I), такие как HLA-C, HLA-E и HLA-G [38]. Последние два в значительной степени мономорфны, тогда как HLA-C полиморфен и будет различаться в зависимости от набора генов отца [39]. Молекулы HLA-C на поверхности ВВЦТ распознаются рецепторами клеток dNK, называемых KIRs [40]. Как материнские KIR, так и фетальные гены HLA-C в высокой степени полиморфны. Их взаимодействие играет уникальную роль в плацентации, способствуя инвазии трофобласта в децидуальную оболочку и трансформации спиральных артерий. СТБ находится в непосредственном контакте с материнской кровью. Таким образом, иммунная система матери подвергается воздействию чужеродных антигенов, экспрессируемых плацентой и плодом [41]. При этом иммунная система материнского организма устанавливает баланс, при котором, с одной стороны, она обеспечивает иммунологическую толерантность к антигенам, которые вырабатываются трофобластом и плодом, а с другой, поддерживает необходимую иммунную защиту от различных патогенных микроорганизмов [42]. Нарушение данных механизмов может способствовать неполноценной плацентации и нарушению структуры плаценты. Данный процесс может начаться уже до 8 недель беременности, в то время как установление маточно-плацентарного кровообращения завершается примерно на 12-ой неделе беременности.



На втором этапе формирования ПЭ, факторы, поступающие из плаценты в системный кровоток, приводят к клиническим проявлениям. Окислительный стресс СТБ при контакте с материнской кровью является одним из отличительных признаков, особенно при ранней форме ПЭ [43]. При разрушении СТБ в материнский кровоток высвобождаются факторы, включающие провоспалительные цитокины, экзосомы, антиангиогенные факторы, чужеродные антигены плода и внеклеточную ДНК плода. Они нарушают функцию эндотелия матери, что приводит к системной воспалительной реакции, а затем к клиническому синдрому ПЭ [44]. Эндотелиальная дисфункция, особенно в форме разрушения эндотелиального барьера и нарушения сосудорасширяющей способности, выражена при ПЭ и вовлечена во многие стадии заболевания [45, 46]. В совокупности дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией и гемодинамические колебания, которые изменяют гомеостаз жидкости в организме, являются характерными чертами ПЭ [47]. Из-за вовлечения эндотелия ПЭ является системным синдромом, поражающим в разной степени многие органы, включая центральную нервную систему, почки, печень и вовлекаящим каскад свертывания крови. Также характерны метаболические нарушения, включая дислипидемию и резистентность к инсулину.

## **1.2. Молекулы клеточной адгезии**

Интерес к клеточным взаимодействиям берёт своё начало на рубеже XX века. Исследования культуры тканей, инициированные Harrison P.G. в 1907 году, показали, что большинство тканей состоят из отдельных клеток [48]. Вскоре после этого в своём эксперименте Wilson H.V. заметил, что морские губки распадаются на отдельные клетки при удалении кальция, но затем могут повторно объединяться, образуя маленькую дифференцированную губку [49]. Кроме того, когда диссоциированные клетки из родов морских губок разного цвета смешивались, они первоначально образовывали агрегаты смешанных родов, но затем разделялись или сортировались, образуя агрегаты, специфичные для рода [50]. Эти эксперименты выявили адгезию между клетками и клеточным

субстратом (матриксом) и важность клеточной миграции. Holfreter J. впервые заметил, что диссоциированные эмбриональные ткани амфибий могут реассоциироваться, повторяя свою первоначальную морфологию [51]. К 1970 году исследования адгезии привели к выявлению и описанию молекулярной характеристики конкретных молекул, участвующих в этом процессе [52, 53]. В последующем возник вопрос о роли адгезии в различных физиологических процессах, а также при различных заболеваниях. Исследования плоскоклеточного рака показали снижение силы межклеточной адгезии и участие молекул клеточной адгезии в инвазии и метастазировании [53, 54]. В дальнейшем было выявлено участие молекул клеточной адгезии в патогенезе множества заболеваний.

Молекулы клеточной адгезии (МКА) – это белки, связанные с плазматической мембраной и, в некоторых случаях, присоединённые к цитоскелету. МКА распространены повсеместно в многоклеточных организмах, определяя межклеточные взаимодействия в таких разнообразных процессах, как развитие тканей, перемещение иммунных клеток, воспаления и связи нервной системы [55–57]. МКА играют важную роль в экстравазации иммунных и других типов клеток из крови в ткани [58]. Некоторые МКА не только удерживают клетки вместе, но также иницируют и организуют сигнальные сети, которые регулируют пролиферацию, экспрессию генов, миграцию и выживание клеток [59]. Молекулы адгезии расположены на поверхности клеток кластерами и образуют участки множественного связывания. При изменении аффинности, avidности и количества МКА может измениться взаимодействие двух клеток. МКА связываются либо гомофильно, либо гетерофильно. При гомофильном связывании МКА связываются сами с собой, т.е. молекула на одной клетке связывается с другой идентичной МКА на противоположной клетке. При гетерофильном связывании МКА связывается с рецептором молекулы другой идентичности [60]. Основываясь на данных о последовательности нуклеиновых кислот, МКА группируют на семейства интегринов, иммуноглобулинов, селектинов и кадгеринов.

Интегрины представляют собой гетеродимерные молекулы, которые состоят из  $\alpha$ -субъединицы и  $\beta$ -субъединицы. Каждая субъединица представляет собой

трансмембранный белок с большими многодоменными внеклеточными участками, однопроходной трансмембранной областью и, как правило, коротким цитоплазматическим хвостом. Они функционируют как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы. Интегрины играют роль в агрегации тромбоцитов, иммунных процессах, восстановлении тканей, а также в инвазии опухолей и метастазировании [61]. Связывая внеклеточную среду с цитоплазматической передачей сигналов внутри клетки, интегрины поддерживают закрепление клеток и, следовательно, архитектуру тканей и организма. Интегрины взаимодействуют с актиновыми филаментами цитоскелета через связывающие белки - талин, винкулин и, возможно, другими белками, ассоциированными с цитоскелетом. Многие интегрины связываются с белками внеклеточного матрикса, такими как фибронектин, фибриноген, ламинин, различные коллагены, энтактин, тенасцин, тромбоспондин, фактор фон Виллебранда и витронектин, а также с рецепторами семейства иммуноглобулинов на поверхности клеток. К таким иммуноглобулинам относятся молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы адгезии клеток сосудов-1 (VCAM-1) [62]. Помимо этого, интегрины имеют другое свойство. Они связываются с мембранными белками, опосредуя межклеточную адгезию. Помимо этого, они участвуют в агрегации тромбоцитов и, как таковые, играют роль в гемостазе, воспалении и иммунном ответе. Также, они опосредуют адгезию тромбоцитов к опухолевым клеткам и адгезию опухолевых клеток к эндотелию. Потеря или дисфункция интегринов или интегрин-ассоциированных белков нарушает развитие тканей [63]. Функция интегрин изменяется при раке, скелетно-мышечных, сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваниях [64, 65].

Адгезивные рецепторы иммуноглобулинов участвуют в межклеточной адгезии и особенно важны в эмбриогенезе, заживлении ран и иммунном ответе. Эти молекулы обладают разнообразными функциями и в большинстве случаев функционируют на поверхности клеток, являясь лигандами для интегринов  $\alpha_L\beta_2$  (LFA-1) и  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4). Большинство членов семейства представляют собой одноцепочечные трансмембранные белки. Некоторые члены связаны с мембраной

гликанфосфатидилинозитоловым якорем. Эндотелиальные клетки IgSF CAMs, PECAM, VCAM, и ICAM играют важную роль в воспалении и иммунном ответе путем опосредования взаимодействий между эндотелиальными клетками и лейкоцитами. Стадия прочного прикрепления при адгезии лейкоцитов опосредуется взаимодействием лейкоцитарных интегринов с эндотелиальными клетками IgSF CAMs. Этот процесс включает в себя взаимодействие интегринов V2 (CD1 UCD18) с ICAM-1 и ICAM-2, которые оба активируются на поверхности цитокин-активированных эндотелиальных клеток. Кроме того, взаимодействие лейкоцитарного интегрин происходит с эндотелиальным VCAM-1. VCAM-1 представляет собой белок, участвующий в адгезии и переселении лейкоцитов в интерстиций во время воспаления. Имеются данные об экспрессии VCAM-1 в тканях селезёнки, лимфатических узлах, мочевом пузыре, почках, мозге и сердце, а также плаценте [66]. VCAM-1, экспрессирующийся на поверхности эндотелиальных клеток, взаимодействует с интегрином  $\alpha_4\beta_1$ , присутствующим на поверхности циркулирующих лейкоцитов, позволяя им захватываться, перекатываться, а затем активировать внутриклеточную сигнализацию. Это приводит к нарушению соединений эндотелиальных клеток и ремоделированию актина, облегчая миграцию лейкоцитов из кровотока в зоны повреждения [67]. При этом происходит разрыв связей между мембранным и внеклеточным доменом молекулы VCAM-1. Это происходит путем протеолиза с участием металлопротеиназ (ADAM), в результате чего образуется растворимая форма VCAM-1 (sVCAM-1). Экспрессия растворимой формы VCAM-1 (sVCAM-1) обычно индуцируется провоспалительными цитокинами в эндотелии кровеносных сосудов для привлечения, адгезии и трансмиграции моноцитов и лимфоцитов [68]. Уровни sVCAM-1 повышаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца, острым миокардитом и фибрилляцией предсердий). Исследование Chen et al. показало повышенный уровень VCAM-1 в материнской и пуповинной крови, а также в ткани плаценты у женщин с тяжелой ПЭ [69]. Также

увеличенная концентрация VCAM-1 в сыворотке крови при ПЭ обнаружена в исследованиях Сидоровой И.С. и соавт [70].

ICAM-1 участвует во множестве иммунных и воспалительных механизмов. Экспрессия ICAM-1 на поверхности антигенпредставляющих и эндотелиальных клеток индуцируется провоспалительными цитокинами [71]. Интегрины играют важную роль в межклеточных взаимодействиях и в процессе передачи сигнала ICAM-1 от Т-клеточного LFA-1, а также MAC-1 во время активации и взаимодействия лейкоцита с эндотелием [72]. В клетках ICAM-1 может экспрессироваться как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме. Экспрессия растворимой формы специфична для клеток и в основном присутствует в сыворотке крови и спинномозговой жидкости во время инфекционного поражения [47] и при воспалении. При этом уровень sICAM-1 коррелирует с тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных расстройств и многих видов рака [73, 74]. Повышающая регуляция sICAM-1 является характерным маркером воспаления. Было замечено, что его экспрессия остается низкой в невоспалительных условиях, в то время как существенно возрастает в присутствии медиаторов воспаления, таких как интерфероны (IFN-), интерлейкин-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), ФНО- $\alpha$  [75]. Kim et al. в исследовании показали повышение уровня sICAM-1 и sE-селектина при тяжелой ПЭ. Однако, при сравнении умеренной и тяжелой ПЭ различие отсутствовало. По предположению авторов повышение МКА при ПЭ связано с эндотелиальной дисфункцией и воспалительным процессом [76]. В исследовании, проведенном Xing et al. обнаружена усиленная экспрессия ICAM-1 в тканях плаценты у пациенток с ПЭ [77].

Селектины – это адгезивные молекулы, лектиноподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам; семейство эпидермального фактора роста (EGF). Селектины имеют N-концевой лектиноподобный домен, за которым следует EGF-подобный домен с различным количеством повторов, также обнаруженный в белках, регулирующих активацию комплемента. Селектины обнаружены в лейкоцитах, тромбоцитах и

эндотелиальных клетках сосудов. Идентифицированы 3 вида селектинов на тромбоцитах, эндотелии и лейкоцитах (P-, E- и L-селектины). Первичные последовательности P-, L- и E-селектинов демонстрируют существенное сходство друг с другом, а также с селектинами других видов. Однако, их структура и паттерн экспрессии клеточного типа разнообразны. P-селектин высоко экспрессируется в тромбоцитах, эндотелиальных клетках и хранится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и телах Вайбеля-Паладе эндотелиальных клеток. E-селектин участвует в свертывании лейкоцитов и адгезии к эндотелиальным клеткам и значительно экспрессируется в эндотелии костного мозга и коже. В отличие от P- и E-селектина, L-селектин экспрессируется на лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах. После активации клетки происходит его отщепление от поверхности клетки [78]. Селектины участвуют в миграции лейкоцитов из кровотока в ткани посредством множества последовательных молекулярных взаимодействий, включая взаимодействие лейкоцитов на поверхности активированного эндотелия, активацию лейкоцитов, иммобилизацию и трансмиграцию эндотелия [79].

Кадгерины – это кальцийзависимые ( $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые) гомофильные межклеточные адгезивные белки. Помимо того, что кадгерины регулируют межклеточную адгезию, они участвуют в передаче клеточных сигналов, с помощью которых контролируется клеточный гомеостаз [80]. Кадгерины имеют три основных домена с внутренними гомологами во внеклеточной части. Два предполагаемых  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающие единицы расположены в каждом домене. Кадгерины имеют трансмембранный домен и цитоплазматический домен из примерно 150 аминокислотных остатков. Цитоплазматическая часть кадгеринов взаимодействует со структурами цитоскелета через три связывающих белка, называемых катенины. Кадгерины включают в себя три субкласса: E-кадгерин, P-кадгерин, N-кадгерин. Кадгерины связывают клетки с помощью гомофильного взаимодействия и играют важную роль в гистогенезе [81]. E-кадгерин, также известный как увоморулин, играет роль в одном из самых ранних событий в развитии млекопитающих, известном как уплотнение, которое разделяет 8-

клеточный зародыш на трофобласт и внутреннюю клеточную массу. Предполагается, что кадгеринины отвечают за опосредование гистотипической агрегации эмбриональных клеток.

Молекулы адгезии могут уменьшать инвазию трофобласта с сопутствующим повреждением сосудов. Таким образом, определение концентрации растворимых молекул адгезии может быть диагностическим маркером ПЭ [82].

### **1.2.1. Значение молекул клеточной адгезии при плацентации**

Плацентация является важнейшим процессом, от которого зависит течение и исходы беременности. Дифференцировка и инвазия ВВЦБ регулируются различными факторами, включающими в себя цитокины, факторы роста, хемокины, молекулы клеточной адгезии (интегрины, кадгеринины, иммуноглобулины и селектины) [9], кислород, находящийся в плаценте, а также ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс, и мембраносвязанные пептидазы. Эти факторы прямо или косвенно связаны с дифференцировкой и децидуальной инвазией клеток ВВЦБ и могут служить маркерами формирования ПЭ [83]. Успешная имплантация зависит от серии специфических и точно настроенных взаимодействий между клетками трофобласта бластоцисты и эндометрием матки [84]. «Окно имплантации» представляет собой ограниченный промежуток времени, когда состояние эндометрия матки благоприятно для имплантации бластоцисты [85]. В это время на апикальной поверхности эндометрия появляются микроворсинки, которые называются пиноподы. При контакте СТБ с пиноподами на поверхности эпителия матки происходит нестабильная адгезия. Затем взаимодействие между бластоцистой и эпителием матки усиливается, что приводит к прочной и стабильной адгезии [86]. В некоторых исследованиях показана активная экспрессия ICAM-1 на поверхности эндометрия, что указывает на его активное участие в плацентации [87].

Для дальнейшего развития плаценты необходима инвазия трофобласта в спиральные артерии матки. Чтобы произошла необходимая трансформация спиральных сосудов в месте плацентации развивается повреждение и воспаление.

Повышенная экспрессия VCAM-1 на эндотелии опосредует процесс притягивания, активации и адгезии лейкоцитов к стенке сосудов [88]. По мере развития плаценты изменяются несколько регуляторных цепей, которые контролируют пролиферацию и апоптоз трофобластов, миграцию и инвазию трофобласта, индуцируют ангиогенез и васкулогенез. Как васкулогенез, так и ангиогенез регулируются способностью эндотелиальных клеток адгезироваться друг к другу и собираться в новые сосудистые структуры [89].

VCAM-1 участвует в инвазии трофобласта путём взаимодействия с интегринами на поверхности клеток материнского организма. Исследования показывают, что VCAM-1 и sVCAM-1 играют важную роль в формировании плаценты и взаимодействии между эндотелием материнских сосудов и трофобластом. VCAM-1 опосредует плацентарную инвазию, за счёт чего трофобласт удерживается на поверхности эндотелия. sVCAM-1 в свою очередь блокирует взаимодействие VCAM-1 и интегринов, что может привести к уменьшению плацентарной инвазии и к осложнениям беременности. Таким образом, VCAM-1 и sVCAM-1 играют важную роль в регуляции плацентарной инвазии и, следовательно, в развитии беременности.

В исследованиях Liu et al. изучалась экспрессия и значение микроРНК-126 и VCAM-1 в тканях плаценты женщин с ранней ПЭ. Согласно исследованию, микроРНК-126 и VCAM-1 вовлечены в развитие ранней ПЭ. Как предполагают исследователи VCAM-1 является белком-мишенью miR-126. Уровень экспрессии miR-126 в тканях плаценты в группе ПЭ был выше, чем в группе контроля. Это указывает на его причастность к возникновению ПЭ. При этом VCAM-1 играет очень важную роль в процессе адгезии клеток трофобласта, и его аномальная экспрессия может быть так же связана с патогенезом ПЭ [90]. Определение содержания sVCAM-1 и sICAM-1 в крови при ПЭ могут помочь в её диагностике.



### **1.2.2. Участие молекул клеточной адгезии в поддержании целостности плацентарного барьера**

Особый интерес представляют патофизиологические механизмы клеточной адгезии, участвующие в поддержании структуры плацентарного барьера. Плацента является связующим звеном между плодом и материнским организмом. Она обеспечивает трофическую, эндокринную, выделительную и защитную функции. Помимо этого, плацента создает барьер между материнским и плодовым кровотоками и регулирует обмен питательных веществ, газов, иммунных клеток, продуктов жизнедеятельности [91]. Плацентарный барьер (ПБ) – это многослойная структура, состоящая из эндотелиальных клеток, базальной мембраны, ЦТБ и СТБ [92]. Трансплацентарный обмен веществ через ПБ обеспечивается различными механизмами: пассивной диффузией, облегченной диффузией, активным транспортом и пиноцитозом [93, 94]. Скорость диффузии будет зависеть от молекулярных свойств молекул, градиентов концентрации между материнской и эмбриональной плазмой, площадью поверхности и толщины ПБ [95]. Вещества с очень высокой молекулярной массой обычно не проходят ПБ, но есть несколько исключений, таких как иммуноглобулин G (IgG) с молекулярной массой около 160 кДа. Иммуноглобулины плода почти полностью состоят из материнских IgG и передаются через плаценту с помощью специфического рецептор-опосредованного механизма. Транспорт IgG от матери к плоду начинается примерно на 16-й неделе беременности и затем увеличивается, достигая равных значений в обоих кровотоках к 26-й неделе [96].

В поддержании структурной целостности и связи клеток трофобласта с базальной мембраной и между собой участвуют МКА. Интегрин  $\alpha 5 \beta 1$  связывает ламинины 511, 512 [97] и присутствует на базальной поверхности цитотрофобласта на протяжении всей беременности [98]. Базальная адгезия трофобласта, вероятно, регулирует полярность клеток, влияя на транспортную и барьерную функции ПБ. Ещё одной функцией интегрин  $\alpha 5 \beta 1$  является передача сигналов Ras-Rak 1 и активация протеинтирозинфосфатазы SHP-2, которая в свою

очередь активирует путь фосфатидилинозитол-3-киназы [99, 100], который важен для пролиферации цитотрофобласта в ворсинах плаценты [101].

Другими важными МКА в поддержании целостности ПБ молекулами являются кадгерины [102]. Они опосредуют межклеточное взаимодействие с помощью  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых гомотипических или гетеротипических контактов [103]. Было определено несколько подгрупп кадгеринов: классические (тип I) и близкородственные кадгерины типа II, десмосомальные кадгерины и протокадгерины. Кадгерины опосредуют адгезию между соседними клетками напрямую взаимодействуя с p120-катенином и b-катенином. В свою очередь b-катенин может связываться с a-катенином и через него взаимодействовать с актиновым цитоскелетом. Это происходит при участии актиновых филаментов, а также актинсвязывающих белков, таких как винкулин, zonula occludens-1 (ZO-1), a-актинин и афадин [104]. Кроме того, передача сигналов b-катенина важна в пути Wnt, который необходим для дифференцировки трофобласта [105]. Более того, концентрация a-, b- и p120-катенина снижается *in vitro* по мере слияния СТБ, что соответствует уменьшению площади клеточных контактов [106].

Благодаря межклеточной адгезии формируется структура плацентарного барьера и это позволяет проникать через плаценту только определенным молекулам и белкам. E-кадгерин представляет собой кальций-зависимую молекулу, которая опосредует клеточную адгезию с участием ионов кальция [107]. E-кадгерин может присутствовать в организме в двух состояниях: мембранно-связанном и растворимом. Мембранно-связанная форма E-кадгерина представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 120 кДа. В нём выделяют внеклеточную, трансмембранную и внутриклеточную области. Во внеклеточной области имеется N-конец, который, взаимодействуя с N-концом E-кадгерина другой клетки, образует межклеточную связь E-кадгерин – E-кадгерин. Это соединение позволяет клеткам трофобласта поддерживать целостность плацентарного барьера. Повреждение молекул E-кадгерина приводит не только к разрушению межклеточных контактов, но и к изменению пути передачи сигналов Wnt и некоторых факторов роста [108, 109]. Разрушение мембранной формы

приводит к увеличению уровня растворимой формы E-кадгерина (sE-кадгерин) в плазме крови. Повышение sE-кадгерина в плазме крови указывает на потерю межклеточных адгезивных контактов трофобласта и указывает на повышенную проницаемость плацентарного барьера. sE-кадгерин представляет собой внеклеточный фрагмент E-кадгерина, молекулярная масса которого составляет 80 кДа. Матриксная металлопротеиназа (MMPs), молекулы ADAMs,  $\alpha$ -секретаза, В. Frangilis токсин и протеаза HtrA участвуют в образовании sE-кадгерина из его мембранной формы. sE-кадгерин активирует сигнальные пути EGFR, Wnt /  $\beta$ -катенин и IGF-1R и ингибирует передачу сигналов Hippo [81, 110]. Изменения в вышеупомянутых путях могут также активировать деятельность ADAMs и MMPs и еще больше увеличивать производство sE-кадгерина. Эта молекула выполняет функции, в значительной степени противоположенные функциям E-кадгерина, а также предотвращает образование новых адгезивных соединений.

При повышенной проницаемости плацентарного барьера и нарушении иммунологического баланса в кровь поступают антитела и НК-клетки, повышается цитотоксическая активность лимфоцитов, что приводит к дисфункции эндотелия, системному воспалительному ответу и развитию ПЭ [111]. E-кадгерин может стать диагностическим маркером и указывать на развитие ПЭ.

### **1.3. Диагностика преэклампсии и прогнозирование тяжелых материнских и неонатальных исходов**

Гипертензивные расстройства во время беременности традиционно подразделяются на гестационную артериальную гипертензию (ГАГ), хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), преэклампсию (ПЭ) и преэклампсию на фоне хронической артериальной гипертензии (ПЭ+ХАГ) [112, 113]. ГАГ – это повышение АД, которое произошло после 20-ой недели беременности и не сопровождается протеинурией ( $<0,3$  г/л). ХАГ характеризуется повышением давления  $\geq 140/90$  мм.рт.ст., возникшим до беременности или в течении первых 20 недель, которое в большинстве случаев сохраняется в течение более 42 дней после родов. ПЭ считается наиболее тяжелым гипертоническим осложнением

беременности и часто развивается на фоне предшествовавшего гипертензивного состояния [114].

Сложности в диагностике ПЭ возникают в связи с тем, что это осложнение беременности включает в себя множество клинических признаков и характеризуется непредсказуемостью течения и исходов [115]. Ключевыми признаками ПЭ является повышение АД, которое происходит после 20-ой недели беременности и зачастую сопровождается протеинурией. При этом ПЭ может развиваться во время беременности, родов или в послеродовом периоде. Существует несколько классификаций и подходов к описанию данного состояния. По степени тяжести ПЭ классифицируют на умеренную и тяжелую. При умеренной ПЭ систолическое артериальное давление (САД) варьирует от 140 до 159 мм.рт.ст., а диастолическое (ДАД) от 90 до 109 мм.рт.ст., а протеинурия составляет  $\geq 0,3$  г в сутки или  $\geq 0,3$  г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов. Тяжелая ПЭ характеризуется повышением САД  $\geq 160$  мм.рт.ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм.рт.ст. в сочетании с протеинурией  $\geq 5$  г в сутки или  $\geq 3$  г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или хотя бы одним другим клиническим признаком, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности. Признаками, указывающими на вовлечение различных органов и систем в патологический процесс, являются такие как неврологические (головная боль, нарушение зрения), диспепсические (тошнота, рвота), боли в эпигастрии, олигурия, задержка роста плода (ЗРП), антенатальная гибель плода, отёк лёгких, генерализованные отеки, а также повышенная активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), тромбоцитопения, гемолиз, повышение уровня креатинина в крови [116]. Предполагают, что различные этиологические факторы приводят к различным срокам манифестации ПЭ, в связи с чем её классифицируют на раннюю ПЭ (до 34 недель) и позднюю ПЭ (после 34 недель) [117]. Если ранняя ПЭ имеет преимущественно плацентарное происхождение, связанное с нарушением имплантации трофобласта, то поздняя ПЭ может быть связана со старением плаценты и генетической предрасположенностью матери к сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям [35, 118]. Клинические исследования показали,

что при ранней ПЭ более высокий риск и частота неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, чем при ПЭ с поздним началом [119, 120].

На основе множества исследований были определены клинические факторы риска развития ПЭ. К ним относится ПЭ в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, антифосфолипидный синдром, гестационный сахарный диабет, хроническая болезнь почек, индекс массы тела  $\geq 30$ , возраст беременной  $>40$  лет, первая беременность и применение вспомогательных репродуктивных технологий [121, 122]. Однако использование только анамнестических данных имеет очень ограниченную прогностическую ценность.

В клинической практике для улучшения диагностики ПЭ при неоднозначной клинической картине применяется скрининг-тест – определение соотношения маркеров ангиогенеза sFlt-1 и PlGF (растворимая fms-подобная тирозинкиназа и плацентарный фактор роста). Вследствие нарушения плацентации происходит гипоксия плаценты и снижение парциального давления кислорода. В результате, в материнский кровоток высвобождается избыточное количество антиангиогенных факторов, которые являются антагонистами ангиогенных факторов. При нормальном течении беременности концентрация PlGF, секретируемого плацентой, увеличивается в первом и втором триместрах, а затем снижается. При ПЭ PlGF снижен [123]. Напротив, циркулирующие концентрации sFlt-1, которые увеличиваются в третьем триместре при нормальном течении беременности, повышены в кровотоке у женщин с ПЭ. В исследованиях было показано, что за несколько недель до ПЭ, в крови выявляются низкие концентрации PlGF и высокие концентрации sFlt-1. Это позволяет использовать их соотношение в качестве дополнительных средств диагностики ПЭ [124, 125]. Соотношение sFlt-1/PlGF равное 38 или ниже может с высокой вероятностью исключить развитие ПЭ в течение следующей недели (99,3%). Однако, соотношение sFlt-1/PlGF  $>38$  является лишь умеренно точным в прогнозировании ПЭ, с положительной прогностической ценностью 36,7% для ПЭ в течение четырех недель и чувствительностью 66,2% [126].

Были проведены исследования сывороточного белка плазмы А, связанного с беременностью (РАРР-А), как потенциального маркера ПЭ. РАРР-А представляет собой связанную дисульфидной связью гомодимерную пептидазу с массой 400 кДа. При беременности он вырабатывается трофобластом, а его концентрация в крови увеличивается. При ПЭ содержание РАРР-А в крови значительно уменьшается [127]. Похожие изменения происходят с концентрацией плацентарного белка РР-13 в крови [128]. В недавнем исследовании Zhang et al. [129] была установлена прогностическая значимость РАРР-А и бета-ХГЧ.

Под пристальным наблюдением исследователей находится внеклеточная ДНК плода, которая выделяется клетками трофобласта [130]. Исследования Красного А.М. и соавт. показали повышение уровня содержания общей внеклеточной ДНК и плодовой внеклеточной ДНК в крови беременных с ПЭ, что имеет диагностическую значимость [131, 132].

Ещё одним методом раннего выявления женщин с риском развития ПЭ является ультразвуковое доплеровское исследование кровотока в маточных артериях. Данные исследований показывают, что повышенное сопротивление кровотока в маточных артериях связано с ПЭ и ЗРП [133, 134]. Вопрос об оптимальном сроке проведения ультразвукового скрининга является дискуссионным.

К настоящему времени многие профессиональные организации предложили свои собственные модели прогнозирования, основанные на факторах риска [135, 136]. Однако большинство прогностических моделей имеют либо низкий уровень выявления, либо высокий уровень ложноположительных результатов. Распространенным методом прогнозирования ранней ПЭ является теорема Байеса с учетом анамнестических и антропометрических данных. Данная модель скрининга проводится в 11 – 13+6 недель и включает в себя помимо контрольного списка факторов риска определение среднего артериального давления, индекса пульсации маточных артерий, и РАРР-А [137, 138].

При выявлении высокого риска развития ПЭ по результатам скрининга 1-го триместра можно начать её своевременную профилактику [139]. Аспирин

зарекомендовал себя как препарат для профилактики плацента-ассоциированных осложнений беременности. Для профилактики ПЭ аспирин назначают в низкой дозировке, начиная с 16 недель и до 36 недель беременности [140].

Родоразрешение является единственным способом лечения ПЭ. Это вносит свой вклад в увеличение процента рождения недоношенных детей, а также неонатальную заболеваемость и смертность. При постановке диагноза ПЭ, одним из наиболее важных методов лечения до родов являются антигипертензивные препараты [141]. При этом необходимо контролировать водный баланс, а также проводить специфическое лечение при развитии полиорганной недостаточности [142].

Поиск диагностических и прогностических маркеров ПЭ, а также маркеров и моделей прогнозирования исходов беременностей с ПЭ, ведётся до сих пор. Дальнейшее изучение содержания МКА при ПЭ позволит уточнить особенности патогенеза ПЭ. Также МКА могут способствовать повышению точности диагностики ПЭ и стать перспективными маркерами неблагоприятных исходов беременности.

## **ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационная работа выполнялась на базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования Сеченовского Университета (зав. кафедрой – академик РАН, Сухих Г.Т.), базе научно-поликлинического отделения, родильного отделения (зав. 1 родильного отделения, профессор кафедры, Баев О.Р.), научно-диагностической лаборатории, отделения функциональной диагностики, лаборатории цитологии (зав. лаборатории Красный А.М.), биобанке Центра.

В период с 2019 по 2023 год в исследование были включены и обследованы 493 беременные, наблюдавшиеся и родоразрешенные в Центре.

### **Критерии включения (группа контроля):**

1. Возраст пациенток 18-45 лет.
2. Одноплодная беременность.
3. Неосложненное течение беременности и родов.
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

### **Критерии включения (основная группа):**

1. Возраст пациенток 18-45 лет.
2. Одноплодная беременность.
3. Информированное согласие на участие в исследовании.
4. Беременность, осложненная гипертензивными расстройствами (гестационная артериальная гипертензия, хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия).



### **Критерии невключения (для всех групп):**

1. Многоплодная беременность.
2. Аутоиммунные заболевания.
3. Тяжелые соматические заболевания (гипертоническая болезнь III стадии с поражением органов мишеней: сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, стабильная и нестабильная стенокардия; бронхиальная астма 3 и 4 ступеней; хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь и др.).
4. Острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний.
5. Онкологические заболевания.
6. Пороки развития у плода.
7. Отказ от участия в исследовании.

## **2.1. Дизайн исследования**

### **Дизайн исследования для задачи 1**

Для изучения структуры, особенностей клинической картины, а также материнских и перинатальных исходов беременностей, осложнённых гипертензивными расстройствами, нами было проведено ретроспективное исследование по данным перинатального центра. В данной части работы в исследование были включены сведения о течении беременности и родов 358 женщин, которых разделили на 6 групп. 60 женщин с неосложненной беременностью было включено в контрольную группу; во 2 группу - 61 беременная женщина с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ); в 3 группу - 60 пациенток с хронической артериальной гипертензией (ХАГ); в 4 группу - 60 пациенток с умеренной преэклампсией (УПЭ); в 5 группу - 57 пациенток с тяжелой преэклампсией (ТПЭ); в 6 группу - 60 пациенток с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии (ПЭ/ХАГ). Дизайн представлен на рисунке 1.

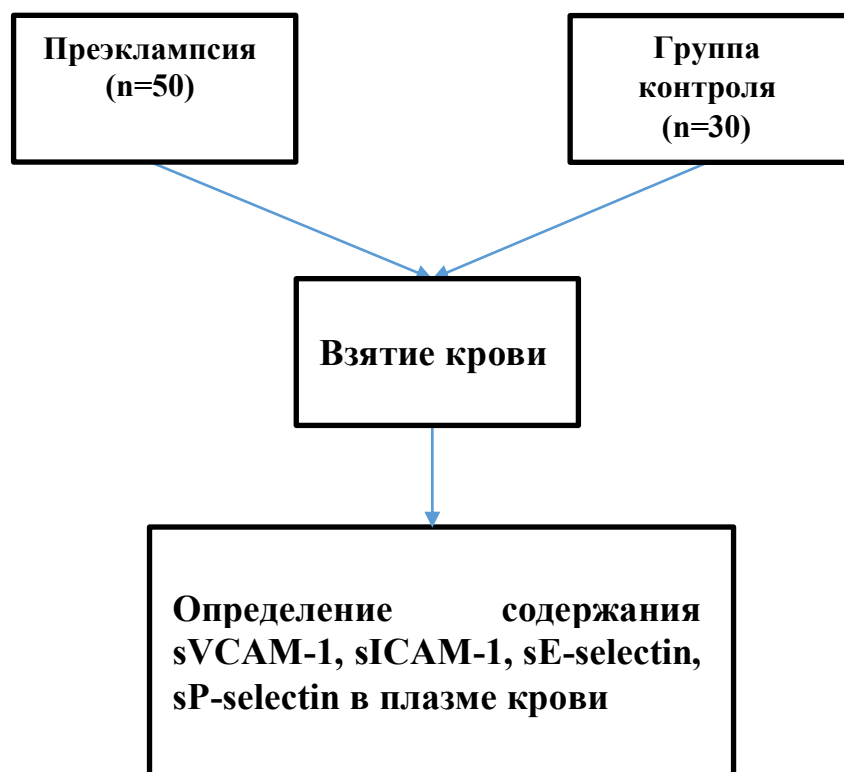


**Рисунок 1. Дизайн исследования для задачи 1**

### **Дизайн исследования для задачи 2 и 3**

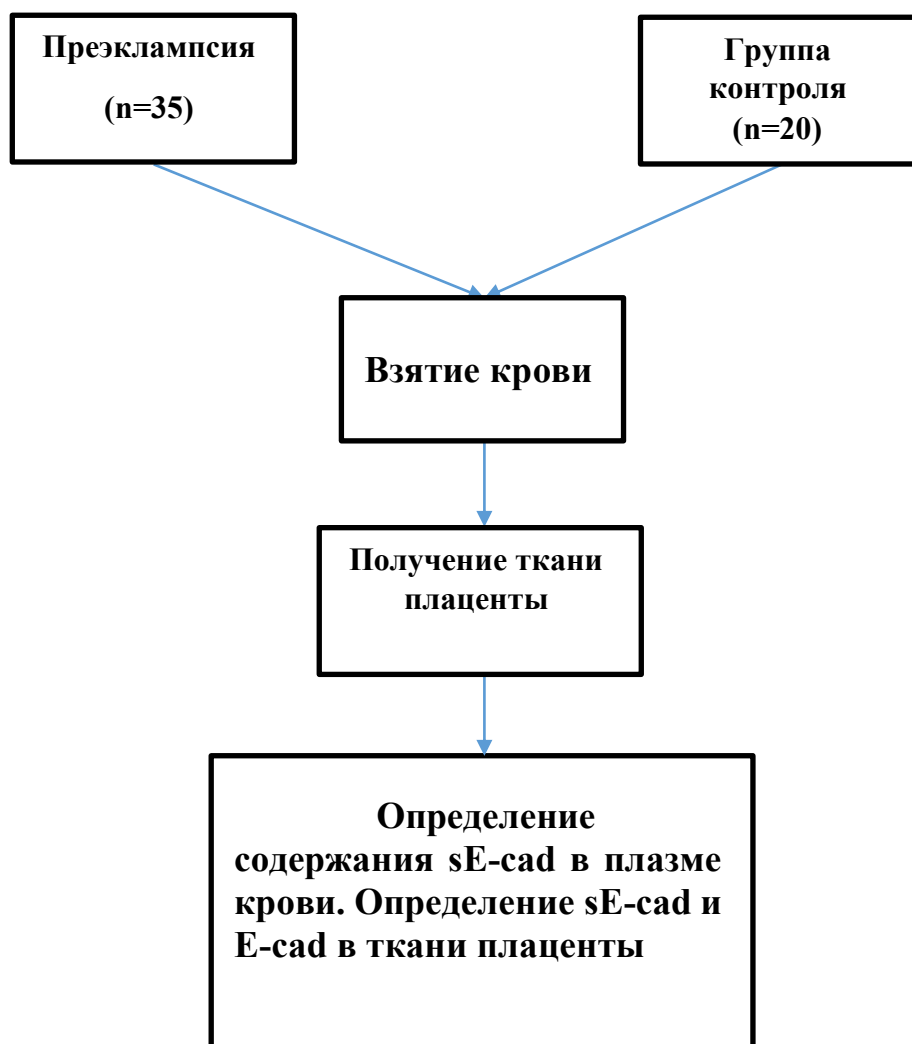
Чтобы определить содержание молекул клеточной адгезии в плазме крови и ткани плаценты беременных женщин было проведено двухэтапное проспективное исследование случай-контроль.

На первом этапе мы определили содержание sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин в плазме крови беременных. Для выполнения этой задачи были обследованы 80 беременных женщин, наблюдавшиеся в профильных отделениях и родоразрешенные в Центре. Женщины были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу были включены 50 беременных с преэклампсией. В контрольную группу – 30 беременных с неосложненной беременностью (рис. 2). В основной группе взятие крови проводилось при поступлении пациенток в стационар с подозрением на ПЭ в разные сроки беременности (26-40 нед). В группе контроля взятие крови происходило в доношенном сроке беременности. Биоматериал хранился в биобанке Центра.



**Рисунок 2. Дизайн исследования для задачи 2 и 3 (I этап)**

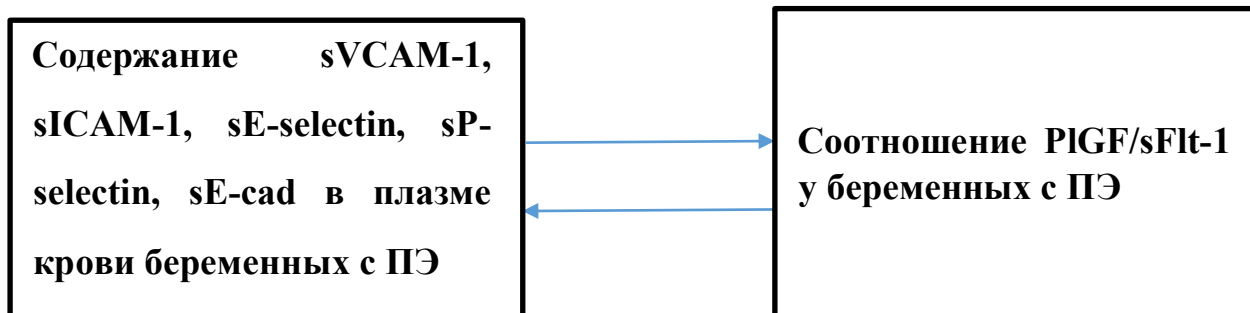
На втором этапе мы определили содержание sE-кадгерина в плазме крови, а также E-кадгерина и sE-кадгерина в ткани плаценты. Женщины также были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 35 беременных женщин, у которых развилась ПЭ. Контрольная группа включала 20 женщин с нормальной беременностью, без отягощенного акушерского анамнеза (рис.3). В основной группе взятие крови проводилось при поступлении пациентки в стационар с подозрением на ПЭ на разных сроках беременности (26-40 нед), а в группе контроля – в доношенном сроке беременности. Ткани плаценты забирались после родоразрешения. Биоматериал хранился в биобанке Центра.



**Рисунок 3. Дизайн исследования для задачи 2 и 3 (II этап)**

#### **Дизайн исследования для задачи 4**

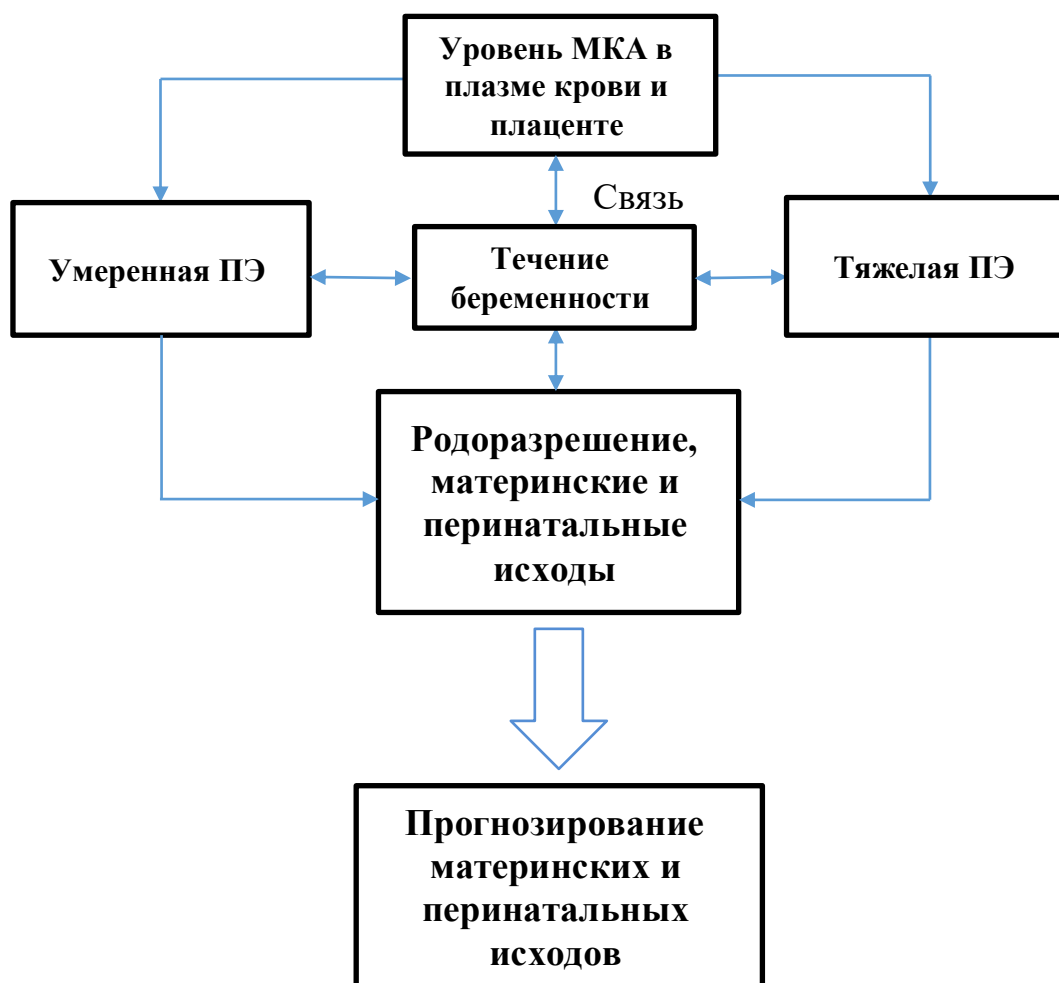
Для изучения взаимосвязи соотношения маркеров преэклампсии sFlt-1 (растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1) / PlGF (плацентарного фактора роста) с содержанием МКА в крови беременных с ПЭ было проведено определение их уровня с последующим выполнением корреляционного анализа. Взятие крови для определения МКА и маркеров ПЭ (sFlt-1, PlGF и их соотношение) происходило одновременно.



**Рисунок 4. Дизайн исследования для задачи 4**

**Дизайн исследования для задачи 5**

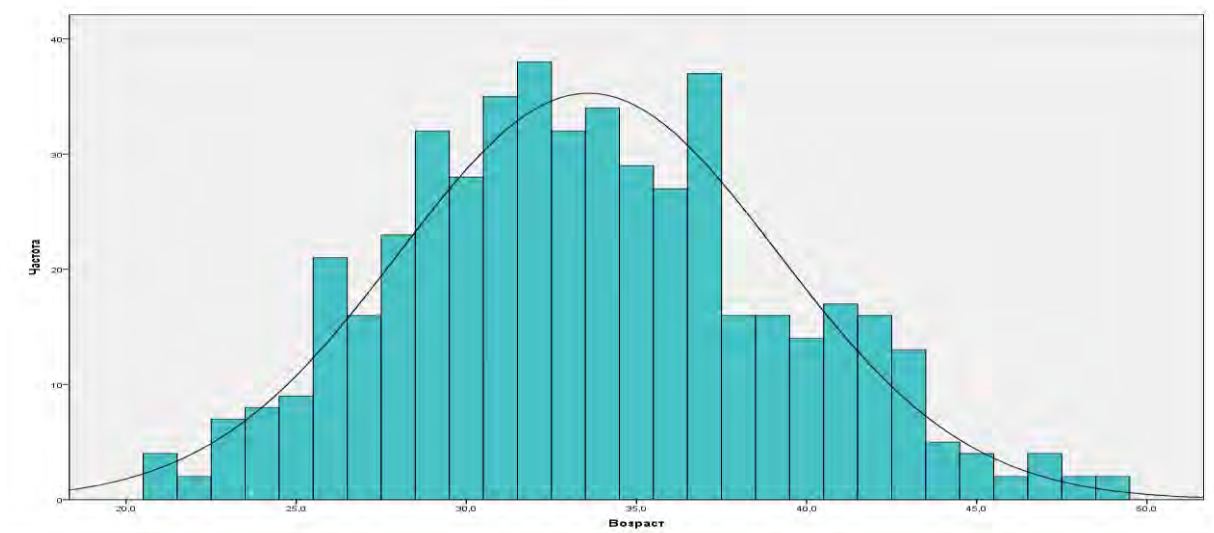
Для того, чтобы разработать подходы к диагностике, оценке тяжести и прогнозированию исходов при ПЭ была изучена взаимосвязь клинического течения и исходов ПЭ, а также определена связь с уровнем молекул клеточной адгезии, обнаруженных в плазме крови и плаценте.



**Рисунок 5. Дизайн исследования для задачи 5**

## 2.2. Клиническая характеристика обследованных женщин

Всего в исследование было включено 493 беременные женщины. Минимальный возраст беременных был 21 год, а максимальный 45 лет. Средний возраст обследованных женщин составил 33,6 (6) года (рис. 6).



**Рисунок 6. Распределение беременных по возрасту**

Минимальное значение индекса массы тела (ИМТ) женщин на момент включения в исследование составило 18, а максимальное 47 кг/м<sup>2</sup>. Медиана ИМТ составила 27 (25; 31) кг/м<sup>2</sup>. Ожирение было выявлено у 168/493 женщин (34%).

Изучая анамнез женщин, было выявлено, что среди соматической патологии наиболее частыми являлись заболевания органов зрения (миопия, астигматизм) (36,5%). Заболевания органов мочевыделительной системы наблюдались у 19,7% женщин, а заболевания пищеварительной системы и эндокринные в 14,2% и 14% соответственно. Тромбофилия высокого риска имела место в 19/493 наблюдениях. Варикозная болезнь выявлена у 48/493 беременных (9,7%). Частота встречаемости ХАГ составила (28%). Во время проведения исследования заболевания были в стадии ремиссии (табл. 1).

**Таблица 1. Структура и частота соматической патологии**

<b>Заболеваемость</b>	<b>Абс. значение</b>	<b>%</b>
Заболевания органов дыхания	35	7,1
Заболевания органов зрения	180	36,5
Варикозная болезнь	48	9,7
Тромбофилия высокого риска	19	12,0
Заболевания мочевыделительной системы	97	19,7
Заболевания пищеварительной системы	70	14,2
Эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипертиреоз)	69	14,0
Хроническая артериальная гипертензия	138	28,0

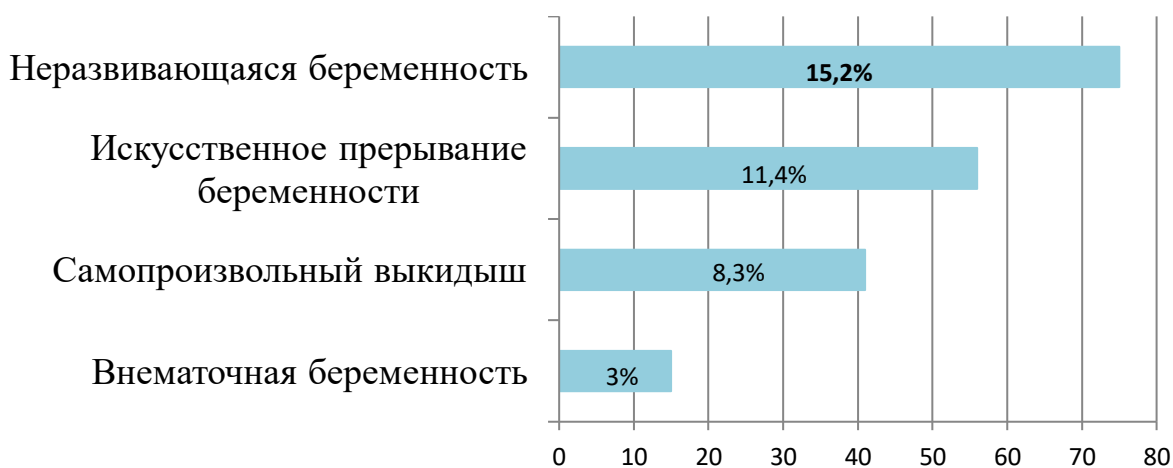
Анализ анамнеза гинекологических заболеваний женщин показал присутствие эктопии шейки матки в 105/493 наблюдениях (21,3%), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в 68/493 наблюдениях (13,8%), миома матки в 82/493 наблюдениях (16,6%). Данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Структура и частота гинекологической патологии**

Показатели	Абс.	%
ВЗОМТ	68	13,8
Эктопия шейки матки	105	21,3
Миома матки	82	16,6
ВПЧ	21	4,3

При анализе gravidности было установлено, что количество первобеременных женщин составило 231 (46,9%) и повторобеременных – 262 (53,1%). При анализе паритета было выявлено, что количество первородящих женщин было больше, чем повторнородящих, и составило 302 (61,3%) и 191 (38,7%), соответственно.

Среди неблагоприятных исходов предыдущих беременностей наиболее часто встречалась неразвивающаяся беременность (15,2%). У 56/493 женщин в прошлую беременность было произведено искусственное прерывание беременности (11,4%). Самопроизвольный выкидыш в анамнезе был у 8,3%, а внематочная беременность у 3% женщин. Эти данные представлены на рисунке 7.

**Рисунок 7. Неблагоприятные исходы предыдущих беременностей**

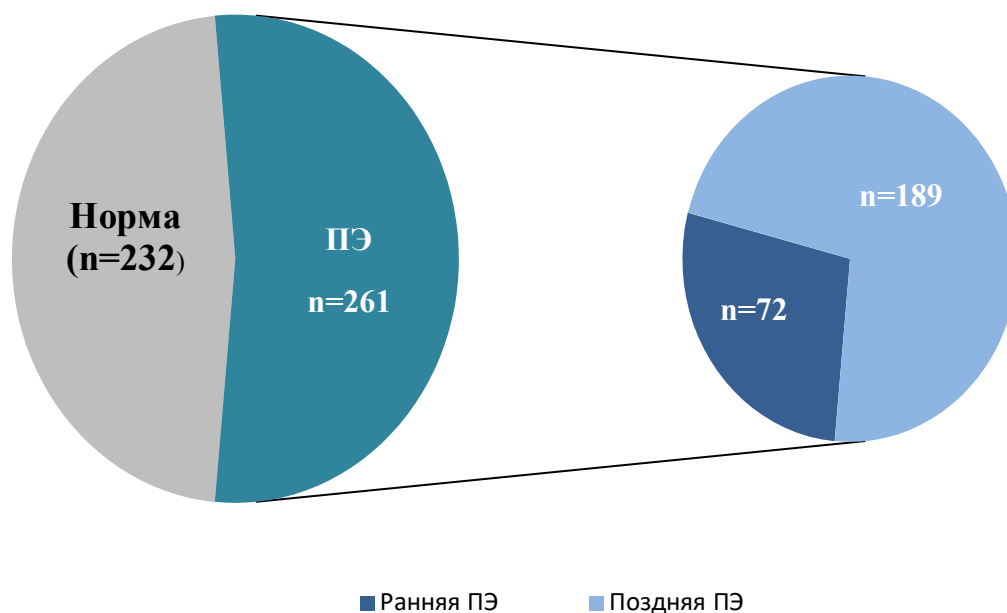


В таблице №3 представлены осложнения данной беременности. Следует отметить, что ранний токсикоз был у 1/4 беременных. Угроза прерывания беременности на ранних сроках была диагностирована в 29,2% наблюдений. Задержка роста плода (ЗРП) была отмечена в 75/493 наблюдениях у 15,2% беременных. В 63/493 наблюдениях (12,8%) была выявлена ГАГ.

**Таблица 3. Осложнения данной беременности**

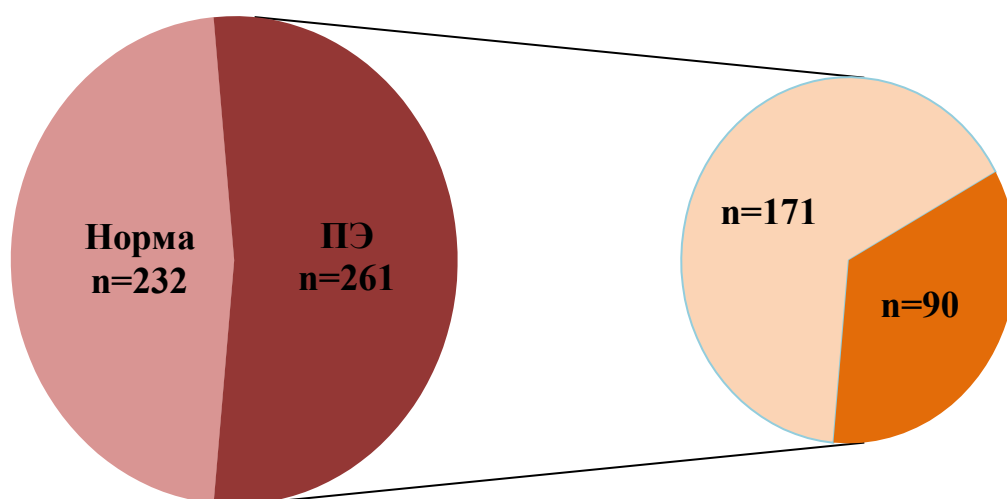
<b>Показатели</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
ОРВИ	77	15,6
Анемия	175	35,5
Ранний токсикоз	140	28,4
Гестационный СД	82	16,6
Угроза прерывания беременности	144	29,2
Ретрохориальная гематома	28	5,7
Истмико-цервикальная недостаточность	43	8,7
Многоводие	48	9,7
Маловодие	53	10,8
Внутрипеченочный холестаз	11	2,2
Отеки	201	41,5
Задержка роста плода	75	15,2
Преждевременные роды	119	24,1
Гестационная АГ	63	12,8
Преэклампсия	261	52,9
HELLP-синдром	15	3,0

Преэклампсия имела место в 261 наблюдении (52,9%). При этом в 72/261 наблюдениях (27,6%) была отмечена ранняя манифестация ПЭ, а в 189/261 наблюдениях – поздняя (72,4%).



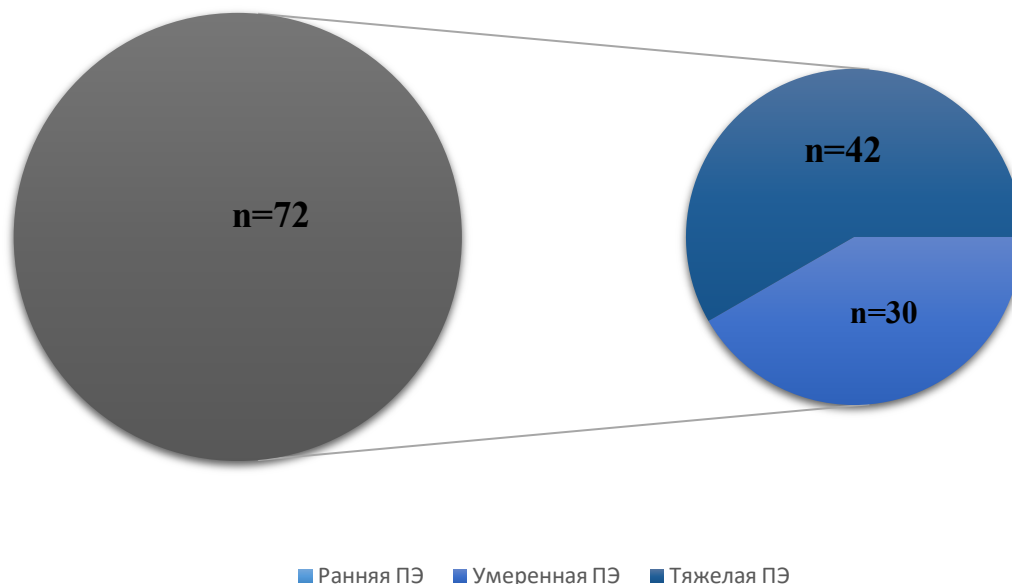
**Рисунок 8. Частота встречаемости ранней и поздней преэклампсии**

В 171/261 наблюдении (65,5%) была умеренная степень тяжести ПЭ, а в 90/261 наблюдениях ПЭ имела тяжелое течение (34,5%).



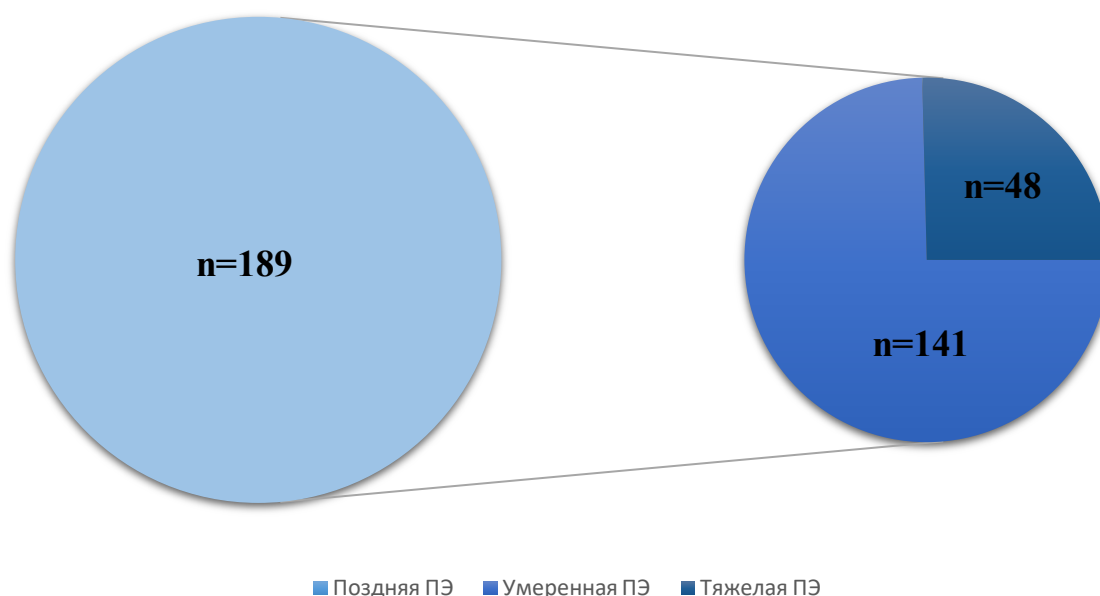
**Рисунок 9. Частота встречаемости преэклампсии разной степени тяжести**

При ранней ПЭ умеренная тяжесть была диагностирована в 30/72 наблюдениях (41,7%), а тяжелое течение имело место в 42/72 наблюдениях (58,3%).



**Рисунок 10. Частота встречаемости умеренной и тяжелой преэклампсии при ранней манифестации**

При поздней ПЭ в 141/189 наблюдениях была умеренная степень тяжести (74,6%), а тяжелая ПЭ в 48/189 наблюдениях (25,4%). Тяжелая ПЭ статистически значимо чаще развивалась при ранней манифестации ПЭ ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 11. Частота встречаемости умеренной и тяжелой преэклампсии при поздней манифестации**

Всего HELLP-синдром осложнил 15/493 беременностей (3%). При этом в 9/72 наблюдениях HELLP-синдром был диагностирован у беременных с ранней манифестацией ПЭ (12,5%) и в 6/189 наблюдениях при поздней (3,2) ( $p=0,004$ ).

Наибольшим сроком беременности на момент родов было 289 дней (41 неделя 2 дня), а наименьшим сроком беременности - 170 дней (24 недели и 2 дня). Средняя продолжительность беременности составила  $264 \pm 22$  дня. Преждевременные роды произошли в 119/493 наблюдениях (24,1%). Преиндукция родов была применена у 128/493 женщин (26%). Из них 116/128 женщин родоразрешены через естественные родовые пути (90,6%), а 12/128 путём операции кесарева сечения (9,4%). В 265/493 наблюдениях роды завершились операцией кесарева сечения (53,8%). Среди наиболее распространённых показаний к проведению операции кесарева сечения оказались ухудшение состояния плода по данным кардиотокографии (21,7%), рубец на матке (27,7%) и нарастание тяжести ПЭ (21,8%). В 20/265 наблюдениях была отмечена острая гипоксия плода (7,9%), в 22/265 тазовое или поперечное положение плода (8,7%), в 13/265 наблюдениях хроническая гипоксия плода (5,1%). Данные представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Показания к операции кесарева сечения**

<b>Показатели</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
Первичная слабость родовой деятельности	4	1,6
Вторичная слабость родовой деятельности	6	2,4
Клинический узкий таз	5	2,0
Острая гипоксия плода	20	7,9
Хроническая гипоксия плода	13	5,1
Рубец на матке (КС в анамнезе, миомэктомии)	70	27,7
Тазовое или поперечное положение плода	22	8,7
Экстрагенитальные показания (ПВХРД, миопия)	6	2,4
Симфизит	2	0,8
Ухудшение состояния плода по данным функциональной диагностики	55	21,7
Нарастание степени тяжести преэклампсии	55	21,8

Во всех 493 наблюдениях родились живые дети. Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте варьировала от 1 до 8 баллов, а на 5-ой минуте от 3 до 9 баллов. Медиана веса детей составила 3114 (2470; 3498) г, при этом минимальный вес составил 470 г, а максимальный 4600 г. В 4 наблюдениях произошла неонатальная смерть, вследствие тяжелой асфиксии и полиорганной недостаточности. Во всех 4 наблюдениях были преждевременные роды при беременности, осложнённой тяжелой ПЭ.

Неонатальный период наиболее часто осложнялся пневмонией (16,4%), анемией (15%), гипербилирубинемией (11,8%), внутрижелудочковым кровоизлиянием (9,3%). Данные представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Осложнения неонатального периода**

<b>Показатели</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
Недостаточность кровообращения	17	3,4
Пневмония	81	16,4
Внутрижелудочковое кровоизлияние	46	9,3
Кровоизлияние в кожу	23	4,7
Гемолитическая болезнь	18	3,7
Гипербилирубинемия	58	11,8
Дыхательная недостаточность	11	2,2
ДВС-синдром	17	3,4
Анемия	74	15,0
Некротический энтероколит	14	2,8
Транзиторное тахипноэ	18	3,7

### **2.3. Методы исследования**

Все беременные прошли обследование, которое включало в себя общеклиническое исследование (сбор анамнеза, объективное и гинекологическое обследование), клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, анализ мочи на суточную протеинурию, проба Реберга), инструментальные методы исследования (ультразвуковая диагностика, доплерометрия, кардиотокография), а также комплекс дополнительных лабораторных исследований.

### **2.3.1. Общеклинические методы исследования**

При клиническом обследовании беременных женщин, включённых в исследование, был проведен сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотры. Особого внимания заслуживала информация о течении предыдущих беременностей и их материнских и неонатальных исходах. Устанавливалось наличие ПЭ при предыдущих беременностях. Подробно проанализированы гинекологические и экстрагенитальные заболевания, в особенности, наличие гипертензивных расстройств. При анализе течения данной беременности важным было отметить такие осложнения как простудные заболевания, анемия, ранний токсикоз, гестационный сахарный диабет, угроза прерывания беременности в ранние сроки, ретрохориальная гематома, истмико-цервикальная недостаточность, многоводие, маловодие, внутripечёночный холестаз, отёки, ЗРП, а также гипертензивные осложнения.

При объективном осмотре оценивали массо-ростовые показатели беременной, показатели АД и пульса. АД измерялось по методу Н.С. Короткова на обеих руках в состоянии покоя 2 раза с интервалом не менее одной минуты. При обследовании новорожденных оценивали их прибавку в весе, состояние по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах, анализировали осложнения в неонатальном периоде.

### **2.3.2. Клинико-лабораторные методы исследования**

Все беременные женщины прошли клинико-лабораторное обследование, включающее: определение группы крови и резус фактора, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатитам В и С, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, маркеры ПЭ (PlGF, sFlt-1, sFlt-1/PlGF), гемостазиограмму, общий анализ мочи и оценка протеинурии, анализ мазка на флору из влагалища. Для определения содержания биохимических показателей (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубина общего и прямого, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочная фосфатазы (ЩФ)) у пациенток брали

сыворотку крови и анализировали с помощью аппарата «Ультра», производства фирмы «КОНЕ» (Финляндия) с использованием реактивов и компьютерных программ. Для определения концентрации sFlt-1 и PlGF в сыворотке крови беременных женщин использовали электрохемилюминесцентные диагностические тест-системы Elecsys PlGF и Elecsys sFlt-1 концерна «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas e 411.

### **2.3.3. Инструментальные методы исследования**

Пациенты прошли ультразвуковое и доплерометрическое исследование. Проводилась кардиотокография (КТГ) плода.

#### ***Ультразвуковое и доплерографическое исследование***

Пациенты, включенные в исследование, прошли ультразвуковое исследование, включая определение фетометрических параметров, оценку анатомии плода, выявление локализации плаценты, определение характера и объема околоплодных вод, а также цервикометрию. Также проводилось доплерометрическое исследование параметров фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков в режиме пульсовой доплеровской волны. Эти исследования проводились с помощью приборов Mindray DC-8 (Китай), Hitachi HI VISION Preirus (Япония), GE Voluson E8 (США), Samsung Medison WS80A (Южная Корея).

#### ***Кардиотокография плода***

Состояние плода оценивали при помощи непрямой внешней кардиотокографии (КТГ) с использованием ультразвукового и тензометрического датчика. В данном исследовании использовались кардиотокографические аппараты «УНИКОС-01» (Россия) и «Sonicaid Team» (Великобритания). При анализе кардиотокограммы определяли базальный ритм, вариабельность, количество и амплитуду акцелераций, а также характер и амплитуду децелераций. Также использовался автоматизированный анализ данных кардиотокографии, который включал расчет интегрального показателя состояния плода (ПСП). При



значении 0,0–1,0 плод считался здоровым, 1,1–2,0 – начальные признаки внутриутробного страдания, 2,1–3,0 – выраженные признаки внутриутробного страдания и 3,1–4,0 – тяжелое или крайне тяжелое состояние плода.

#### **2.3.4. Специальные методы исследования**

Для проведения исследований кровь получали утром, натошак из локтевой вены с помощью закрытых систем для взятия венозной крови «S-Monovette®» (Sarstedt, Германия) с антикоагулянтом К<sub>3</sub>ЭДТА и получали плазму крови в течение 1 часа после взятия пробы. Полученные образцы аликвотировались и хранились при температуре -80°С до проведения исследований. Материал хранился в биобанке Центра.

##### ***Иммуноферментный анализ (ИФА)***

Определение содержания sE-кадгерина в плазме крови проводили с помощью иммуноферментного анализа ELISA с использованием набора Human E-Cadherin ELISA Kit, «Cusabio» (США). Для проведения ИФА на пластинку наносили моноклональные антитела специфичные к sE-кадгерину. При этом антитело могло связываться с sE-кадгеринем. Затем в лунки планшет добавляли раствор субстрата с sE-кадгеринем, после чего цвет менялся пропорционально количеству исследуемой молекулы. Дальнейший анализ проводился с помощью компьютерной программы.

##### ***Мультиплексный анализ***

Для определения содержания sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектина, sP-селектина в плазме крови беременных использовался мультиплексный анализ с использованием набора Luminex Performance Assay Human Adhesion Molecule Multiplex Kit (США), предназначенный для работы на двухлазерном проточном анализаторе сортировки и обнаружения Luminex 100/200.

Антитела специфичные к данным МКА наносили на микрочастицы с цветовой кодировкой. Далее микрочастицы, стандарты и образцы вводили

пипеткой в лунки планшет. При этом антитела связывались с МКА. Затем делали промывку несвязанных веществ и добавляли в лунку коктейль биотинилированных антител, специфичных к МКА. Конъюгат стрептавидин-фикоэритрин (Streptavidin-PE) добавляли в каждую лунку после повторного промывания от несвязанных биотинилированных антител, которые связывались с захваченными биотинилированными антителами. Заключительная промывка удалила несвязанный Streptavidin-PE после чего микрочастицы суспендировали в буфере и считали при помощи двухлазерного анализатора Luminex 100/200. Один лазер был специфичен для микрочастиц и определял, какой анализируемый элемент обнаруживался. Другой лазер определял силу сигнала, производимого фикоэритрином, которая прямо пропорциональна количеству МКА.

### ***Метод вестерн-блоттинг***

Для определения в ткани плаценты специфических молекул (sE-кадгерин, E-кадгерин) нами был использован аналитический метод – вестерн-блоттинг. Для того чтобы денатурировать белки их нагревали. Затем использовали электрофорез в геле для разделения денатурированных белков по длине полипептида. Далее белки переносили на PVDF-мембрану. Для исключения взаимодействия мембраны со специфичным антителом, которое использовалось для обнаружения белка, на мембрану помещали нежирное сухое молоко с детергентом. Обнаружение белков проводилось в два этапа. На первом этапе белки окрашивали с помощью специфических антител и оставляли на 1-2 часа для связывания. После этого промывали мембрану, чтобы удалить не связавшиеся антитела, и выдерживали во вторичных антителах. Вторичные антитела связывались с класс-специфическими антителами и участками первичных антител, что усиливало сигнал для обнаружения белка. После выдержки мембрану опять промывали и проводили анализ с помощью компьютерной программы.

## 2.4. Статистическая обработка данных

Данные, полученные в результате сбора анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования вносились в индивидуальную карту пациента, а затем дублировались в электронную таблицу «Microsoft Excel».

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере при помощи программ «Stattech» (Россия), «IBM SPSS Statistics 21» (США). При описании количественных показателей, соответствие нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова при количестве исследуемых более 50, а при количестве менее 50 с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нормального распределения описание проводилось с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. В случае отклонения от нормального распределения количественные данные были описаны с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При нормальном распределении сравнение двух групп проводилось по количественному показателю при неравных дисперсиях с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводилось при помощи критерия Краскела-Уоллиса, при этом апостериорные сравнения – с использованием критерия Данна с поправкой Холма.

Категориальные данные были описаны с использованием абсолютных значений и процентных долей. При анализе многопольных таблиц сопряженности сравнение процентных долей выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

Диагностическая и прогностическая значимость исследуемых показателей оценивалась с помощью ROC-анализа. Разделяющее значение исследуемых показателей в точке пересечения (cut-off) определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Для определения корреляции между количественными показателями с нормальным распределением использовалась оценка направленности и тесноты связи с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

При отличном от нормального распределения количественных показателей, оценка проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

С использованием метода линейной регрессии были разработаны прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Сравнительная оценка течения и исходов беременности у женщин с гипертензивными нарушениями (ретроспективное исследование)

На базе Центра было проведено ретроспективное исследование для сравнения течения и исходов гипертензивных расстройств во время беременности. Был выполнен анализ 358 историй родов пациенток, наблюдавшихся и родоразрешенных в клинике с 2019 по 2023 год.

Заболевание и степень тяжести определялись по критериям, описанным в клинических рекомендациях: «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» [116].

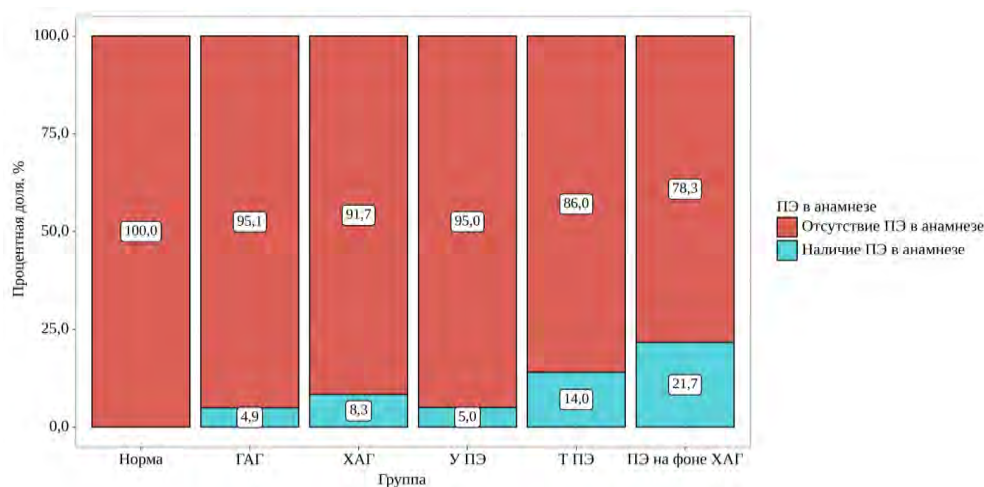
ГАГ диагностировался при впервые зафиксированном повышении АД  $\geq 140/90$  мм.рт.ст. после 20 недели беременности, но без протеинурии ( $< 0,3$  г/л). ХАГ - при повышении АД  $\geq 140/90$  мм.рт.ст. возникающим до или в первые 20 недель беременности и сохраняющемся более 42 дней в послеродовом периоде. УПЭ – при впервые зафиксированном повышении систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм.рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм.рт.ст. после 20 недели беременности, или же на фоне ХАГ, с выявлением протеинурии ( $> 0,3$  г/л). Критериями ТПЭ являются впервые выявленное повышение АД (САД)  $\geq 160$  мм.рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 110$  мм.рт.ст. после 20 недель беременности или же на фоне ХАГ в совокупности с протеинурией и, хотя бы одним из параметров, с помощью которого можно определить присоединение полиорганной недостаточности.

Основные клиничко-анамнестические и антропометрические характеристики пациенток представлены в таблице 6. Женщины с хронической артериальной гипертензией были статистически значимо старше женщин других групп, имели статистически значимо более высокую массу тела и индекс массы тела (ИМТ). По паритету родов различий в группах выявлено не было.

**Таблица 6. Анамнестические и антропометрические характеристики пациенток контрольной группы и групп с различными гипертензивными расстройствами**

<b>Параметр</b>	<b>1 Группа контроля (n=60)</b>	<b>2 ГАГ (n=61)</b>	<b>3 ХАГ (n=60)</b>	<b>4 УПЭ (n=60)</b>	<b>5 ТПЭ (n=57)</b>	<b>6 ПЭ/ХАГ (n=60)</b>	<b>p</b>
<b>Возраст</b>	32 (4)	34 (6)	36 (6)	33 (5)	34 (5)	34 (7)	P <sub>1-3</sub> =0,01  p <sub>3-4</sub> =0,033
<b>Вес</b>	72 (65; 76)	76 (71; 86)	84 (75; 96)	78 (68; 86)	71 (64; 82)	88 (73; 99)	P <sub>1-3</sub> <0,001  p <sub>1-6</sub> <0,001  p <sub>3-4</sub> =0,016  p <sub>3-5</sub> <0,001  p <sub>4-6</sub> =0,010  p <sub>5-6</sub> <0,001
<b>ИМТ</b>	26 (24; 28)	28 (26; 30)	30 (28; 35)	27 (26; 31)	26 (23; 30)	32 (28; 36)	P <sub>1-3</sub> <0,001  p <sub>1-6</sub> <0,001  p <sub>2-3</sub> =0,007  p <sub>2-6</sub>

							=0,005 p3-4 =0,001 p3-5 <0,001 p4-5 =0,001 p5-6 <0,001
<b>Первобеременные</b>	32 (53,3)	36 (59,0)	38 (63,3)	30 (50,0)	26 (45,6)	31 (51,7)	-
<b>Первородящие</b>	34 (56,7)	34 (55,7)	34 (56,7)	41 (68,3)	39 (68,3)	35 (58,3)	-



**Рисунок 12. Анализ частоты ПЭ в анамнезе у пациенток контрольной группы и групп с различными гипертензивными расстройствами**

ПЭ в анамнезе наиболее часто встречалась в группах ПЭ на фоне ХАГ (n=13) (p=0,010 в сравнении с группой умеренной ПЭ и p=0,006 в сравнении с ГАГ) и тяжелой ПЭ (n=8) (p=0,045 в сравнении с группой ГАГ) (рис.12). При анализе частоты гестационного сахарного диабета (ГСД), маловодия, анемии беременных,

истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), ретрохориальной гематомы и угрозы прерывания беременности не было выявлено значимых различий (Табл.7)

**Таблица 7. Осложнения беременности у пациенток контрольной группы и групп с различными гипертензивными расстройствами**

Показатель	1 Группа контро ля (n=60) абс.ч (%)	2 ГАГ (n=61) абс.ч (%)	3 ХАГ (n=60) абс.ч (%)	4 УПЭ (n=60) абс.ч (%)	5 ТПЭ (n=57) абс.ч (%)	6 ПЭ /ХАГ (n=60) абс.ч (%)	Р
<b>ОРВИ во время беременности</b>	13 (21,7)	19 (31,1)	5 (8,3)	6 (10,0)	7 (12,3)	5 (8,3)	$P_{2-4}=0,025$ $P_{2-6}=0,025$
<b>Анемия беременных</b>	29 (48,3)	22 (36,1)	19 (31,7)	21 (35,0)	11 (19,3)	19 (31,7)	$P_{1-5}$ $=0,014$
<b>ИЦН</b>	3 (5,0)	5 (8,2)	7 (11,7)	5 (8,3)	5 (8,8)	4 (6,7)	-
<b>Ретро- хориальная гематома</b>	4 (6,7)	2 (3,3)	8 (13,3)	2 (3,3)	1 (1,8)	5 (8,3)	-
<b>Угроза прерывания беременности</b>	8 (13,3)	22 (36,1)	20 (33,3)	15 (25,0)	22 (38,6)	18 (30,0)	$P_{1-5}$ $=0,026$
<b>ГСД</b>	8 (13,3)	9 (14,8)	15 (25,0)	10 (16,7)	6 (10,5)	17 (28,3)	-
<b>Отеки</b>	3 (5)	29 (48,3)	18 (30,0)	30 (54,5)	31 (55,4)	28 (46,7)	$P_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{1-5}<0,001$ $p_{1-6}<0,001$ $p_{3-4}<0,003$



<b>Маловодие</b>	8 (13,3)	7 (11,5)	9 (15,0)	5 (8,3)	6 (10,5)	5 (8,3)	-
<b>Многоводие</b>	7 (11,7)	9 (14,8)	12 (20,0)	7 (11,7)	2 (3,5)	1 (1,7)	$P_{3-6}=0,019$
<b>Нарушение МПК</b>	0	13 (21,3)	5 (8,3)	31 (51,7)	28 (49,1)	40 (66,7)	$p_{2-4}=0,004$ $p_{2-5}=0,009$ $p_{2-6}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{3-6}<0,001$
<b>Нарушение ФПК</b>	0	1 (1,6)	1 (1,7)	9 (15,0)	17 (29,8)	6 (10)	$p_{2-5}<0,001$ $p_{3-5}<0,001$
<b>СЗРП</b>	0	4 (6,6)	5 (8,3)	10 (16,7)	16 (28,1)	11 (18,3)	$p_{2-5}=0,022$
<b>HELLP- синдром</b>	0	0	0	0	11 (19,3)	1,7 (4,0)	-
<b>Ранняя мани- фестация ПЭ (до 34 нед)</b>	-	-	-	12 (20)	25 (43,9)	16 (26,7)	$p_{4-5}=0,039$

ОРВИ во время беременности наиболее часто встречались в группе ГАГ ( $p=0,025$  в сравнении с группой умеренной ПЭ и  $p=0,025$  в сравнении с ПЭ на фоне ХАГ). Высокая частота анемии имела место в группе контроля, также с высокой частотой данное осложнение беременности встречалось у женщин с гипертензивными нарушениями (практически в каждом третьем наблюдении), за исключением группы тяжелой ПЭ. В этой группе отмечена наиболее высокая частота угрозы прерывания беременности на ранних сроках ( $p=0,026$ ).

Отеки были характерны для всех женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности. Наибольшая частота выявления отеков имела место в группах с ПЭ.

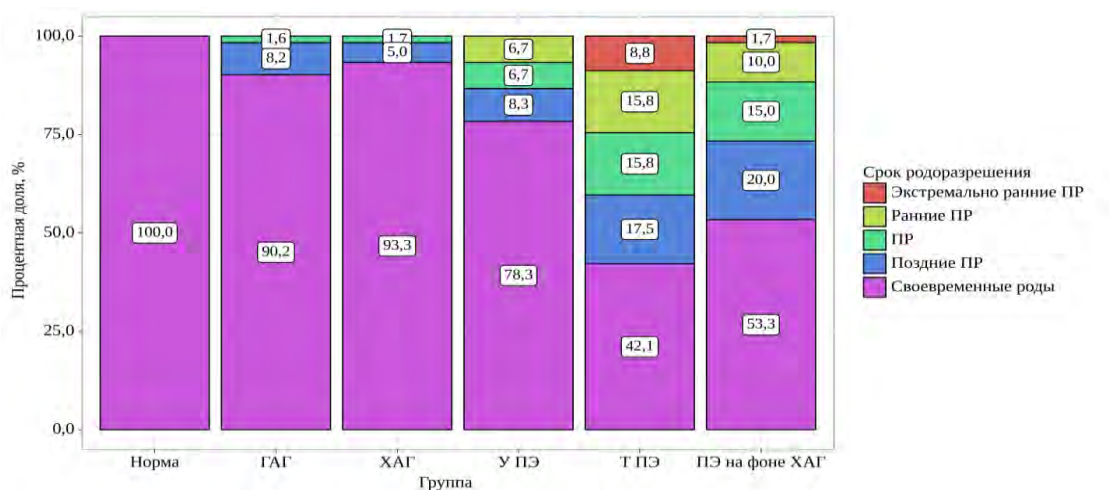
Используя классификацию ПЭ по сроку манифестации, было выявлено, что при умеренной ПЭ раннее начало (<34 недель) было отмечено у 20% пациенток, в группе ПЭ на фоне ХАГ у 26,7%, при тяжелой ПЭ - у 43,9% ( $p=0,039$ ). Анализируя данные доплерометрии, было установлено, что нарушения маточно-плацентарного кровотока (МПК) и фето-плацентарного кровотока (ФПК) встречались наиболее часто при беременностях, осложненных ПЭ. Максимальная частота нарушений МПК (66,7%) встречалась в группе женщин с ПЭ на фоне ХАГ, а ФПК - в группе тяжелой ПЭ (29,8%). Статистически значимой оказалась разница в нарушении МПК по данным доплерометрии при ранней (71,4%) и поздней (25,5%) манифестации ПЭ ( $p < 0,001$ ).

У каждой пятой женщины с умеренной ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, а также у каждой третьей женщины с тяжелой ПЭ была выявлена задержка роста плода (ЗРП).

HELLP-синдром развивался только при тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. При ранней ПЭ HELLP-синдром встречался чаще ( $n=7$ ; 12,5%), чем при поздней ПЭ ( $n=5$ ; 1,7%) ( $p < 0,001$ ).

При изучении маркеров ангиогенеза sFlt-1, PlGF и их соотношения, было выявлено, что в группах женщин с умеренной, тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ соотношение более высокое, а плацентарный фактор низкий ( $184 \pm 198$  (131-237) пг/мл,  $378 \pm 451$  (251-505)) пг/мл и  $206 \pm 185$  (155-258) пг/мл, соответственно. Соотношение данных маркеров в группах ГАГ ( $58 \pm 68$  (35-80)) и ХАГ ( $38 \pm 44$  (22-54)) было ниже, чем при ПЭ ( $p < 0,001$ ), что значимо превышало контрольные значения при физиологически протекающей беременности.

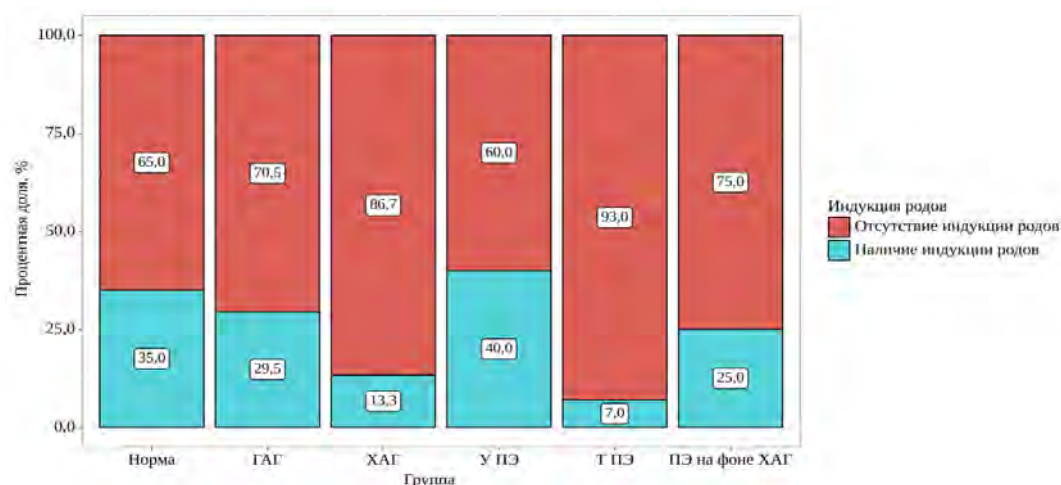
Принимая во внимание тяжесть состояний, стоит отметить, что наиболее ранние сроки родоразрешения отмечались в группах тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ (Рис.13).



**Рисунок 13. Срок беременности на момент родоразрешения в исследуемых группах**

Досрочное родоразрешение у женщин с гипертензивными расстройствами требовалось в большинстве случаев в связи с ухудшением состояния плода или при прогрессировании тяжести состояния пациентки. В сроке 22-27,6 недель беременности родоразрешение понадобилось 5 женщинам из группы тяжелой ПЭ (8,8%) и 1 женщине в группе ПЭ на фоне ХАГ (1,7%). В сроке беременности 28-31,6 недель родоразрешение отмечено в 9 наблюдениях в группе тяжелой ПЭ (15,8%), в 6 наблюдениях в группе ПЭ на фоне ХАГ (10%) и в 4 наблюдениях в группе, умеренной ПЭ (6,7%). В сроке 32-33,6 недель беременности родоразрешение проводилось в группе с тяжелой ПЭ в 15,8%, ПЭ на фоне ХАГ в 15%, а при умеренной ПЭ имело место в 6,7%. В группах ГАГ и ХАГ родоразрешение на этом сроке понадобилось реже (1,6 и 1,7% соответственно). В сроке беременности 34-36,6 недель родоразрешение проводили в группах ПЭ на фоне ХАГ и тяжелой ПЭ (20 и 17,5%). В других группах при данном сроке родоразрешение встречалось в 2-3 раза реже. В группе контроля все роды были своевременными и произошли в сроке 37-41,6. Согласно вышеизложенным данным были выявлены существенные различия между группами ГАГ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p=0,002$ ), ХАГ и тяжелой ПЭ ( $p < 0,001$ ), ГАГ и тяжелой ПЭ ( $p < 0,001$ ), ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ( $p < 0,001$ ).

Особый интерес представлял анализ проведения индукции родов. Индукция родов была использована в 21 наблюдении в доношенном сроке беременности (37-41 неделя). Показаниями для её проведения являлись анатомический узкий таз, крупный плод, перенашивание беременности, многоводие, а также необходимость родоразрешения в связи с наличием и/или прогрессированием гипертензивного осложнения (рис. 14).



**Рисунок 14. Количество наблюдений индукции родов в исследуемых группах**

В контрольной группе индукция родов проведена у 21 женщины (35%). При гипертензивных нарушениях частота индукции родов в среднем составила 23,2% ( $p=0,054$ ). Чаще индукция родов применялась при умеренной ПЭ (40%). В группе тяжелой ПЭ индукция применялась значительно реже (7%). В группах ГАГ, ХАГ и умеренной ПЭ индукцию родов проводили в сроке 37-40 недель беременности, при тяжелой ПЭ в сроке от 34 до 39 недель беременности.

**Таблиц 8. Сравнение метода родоразрешения в зависимости от группы с гипертензивными расстройствами**

Метод родоразрешения	Группа				
	ГАГ	ХАГ	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ	ПЭ/ХАГ
Спонтанные роды	10 (16,4)	7 (11,7)	10 (16,7)	3 (5,3)	5 (8,3)

Индукцированные роды	18 (29,5)	8 (13,3)	24 (40,0)	4 (7,0)	15 (25,0)
Кесарево сечение	33 (54,1)	45 (75,0)	26 (43,3)	50 (87,7)	40 (66,7)

Анализ методов родоразрешения показал, что наиболее высокой частота операции кесарева сечения была в группах тяжелой ПЭ (87,7%), группе ХАГ (75%) и ПЭ на фоне ХАГ (62%). Это было значимо больше, чем в группе умеренной ПЭ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,003$ ,  $p < 0,048$ , соответственно) (Табл. 8). Такие признаки как нарастание тяжести ПЭ, нестабильность гемодинамических показателей на фоне проводимой антигипертензивной терапии, а также ухудшение состояния плода по данным КТГ и отрицательная динамика кровотока в системе мать-плод по данным доплерометрического исследования, являлись основными показаниями к проведению операции КС.

В результате анализа групп беременных с гипертензивными расстройствами было отмечено, что при проведении индукции родов уменьшалось количество операций КС. Из 69 женщин, которым проводилась индукция, лишь у 9 роды завершились КС (13,1%).

Частота осложненного течения неонатального периода по изученным группам составляла 10% при неосложненной беременности, 16% при ГАГ, 18,3% при ХАГ, 31,7% при УПЭ, 49,1% при ТПЭ и 41,7% при ПЭ на фоне ХАГ. Чтобы сравнить неонатальные исходы, новорожденных разделили на недоношенных и своевременно родившихся. При родоразрешении в доношенном сроке беременности масса тела новорожденных существенно не отличалась. При преждевременных родах наиболее низкая масса плода была выявлена в группе тяжелой ПЭ ( $1488 \pm 573$  г). При оценке неонатального периода было выявлено, что у доношенных новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами в 2 раза чаще встречалась анемия (3,6-8,9%), гипербилирубинемия (6,4-8,3%), внутрижелудочковое кровоизлияние (3,6-8,3%). В ходе одного наблюдения пациентки с тяжелой ПЭ у своевременно родившегося ребёнка развилась клиника

некротического энтероколита. Суммарная частота осложнений у новорожденных в группах УПЭ, ТПЭ, ПЭ на фоне ХАГ была значительно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,03$ ;  $p < 0,04$ ;  $p < 0,03$ ). Не было различий в суммарной частоте этих осложнений в группах ГАГ и ХАГ.

Закономерно, что у недоношенных новорожденных, осложнения встречались чаще: анемия (40-75%,  $p < 0,001$ ), гипербилирубинемия (30,8-59,1%,  $p < 0,001$ ), внутрижелудочковое кровоизлияние (32-38,5%,  $p < 0,001$ ), некротический энтероколит (12-18,2%,  $p < 0,01$ ), пневмония (25-68,2%), респираторный дистресс синдром (7,7-50%). Частота неонатальных осложнений в группах ТПЭ и ПЭ на фоне ХАГ была значительно выше, чем в группе ГАГ, но не отличалась от таковой в группе ХАГ и УПЭ.

Неонатальная смерть была зарегистрирована в 2 наблюдениях при тяжелой ПЭ. Данные пациентки были родоразрешены на 26 и 27 неделях, соответственно. Также в группе ПЭ на фоне ХАГ зафиксирована одна неонатальная смерть после экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения на сроке 28 недель беременности. Показанием к досрочному родоразрешению было ухудшение состояния плода по данным тестов функциональной диагностики. Ранняя манифестация ПЭ и СЗРП имела место во всех вышеописанных наблюдениях.

Таким образом, установлено, что чаще всего к серьезным осложнениям и неблагоприятным исходам беременности приводят тяжелая ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ, а также ранняя манифестация этих состояний. В группах тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ наблюдается высокая частота досрочного родоразрешения, что отражается на неонатальных исходах. Женщины с ХАГ представляют собой основу для формирования группы ПЭ на фоне ХАГ и имеют высокую частоту оперативного родоразрешения. В связи с этим они заслуживают особого внимания. Совершенствование тактики ведения женщин этой группы является резервом для снижения частоты нежелательных исходов беременности у женщин с гипертензивными расстройствами.

На основе полученных данных методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель развития ПЭ на основе значимо

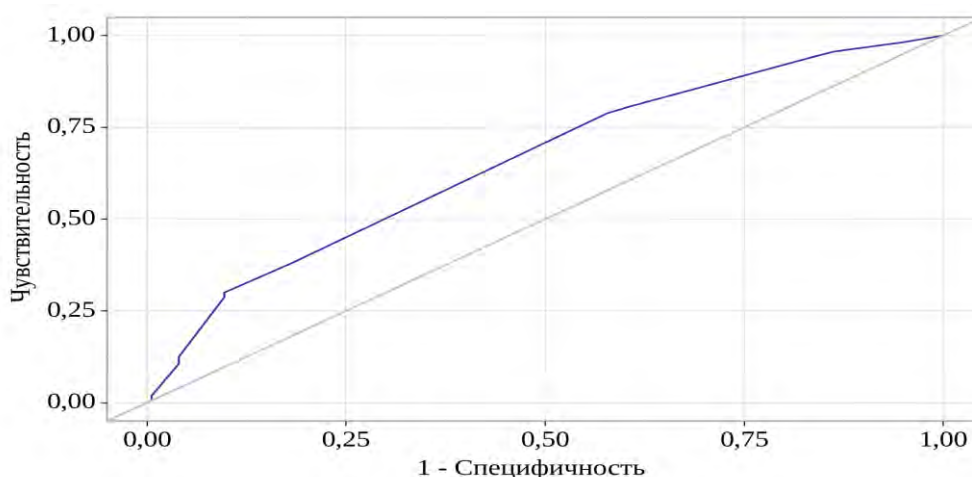
различающихся факторов, которые могут быть определены в I триместре беременности. Такими факторами явились паритет (первые роды), наличие ПЭ в анамнезе, ранний токсикоз и перенесенные ОРВИ во время беременности. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

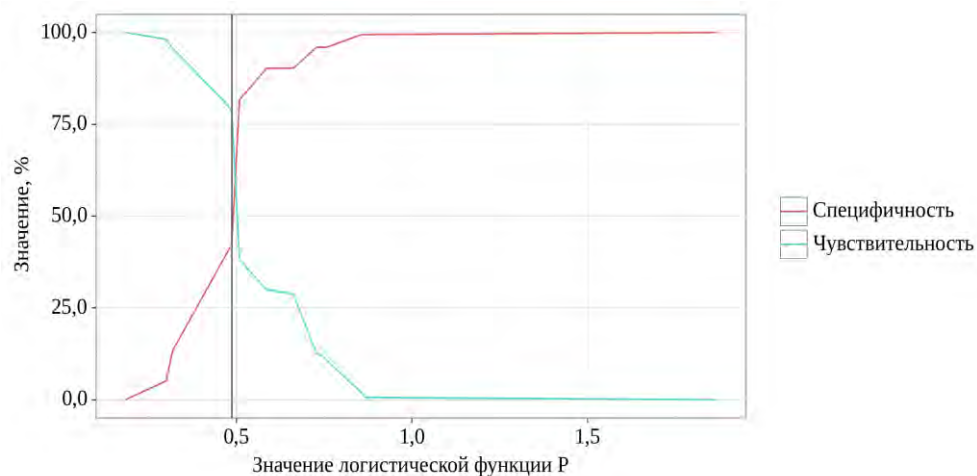
$z = -0,690 + 0,637X_{\text{Первые роды}} + 1,832X_{\text{ПЭ в анамнезе}} + 0,726X_{\text{Ранний токсикоз}} - 0,793X_{\text{ОРВИ во время беременности}}$ , где  $P$  – вероятность ПЭ,  $X_{\text{Первые роды}}$  – Паритет (0 – Повторнородящая, 1 – Первородящая),  $X_{\text{ПЭ в анамнезе}}$  – ПЭ в анамнезе (0 – Отсутствие ПЭ в анамнезе, 1 – Наличие ПЭ в анамнезе),  $X_{\text{Ранний токсикоз}}$  – Ранний токсикоз (0 – Отсутствие раннего токсикоза, 1 – Наличие раннего токсикоза),  $X_{\text{ОРВИ во время беременности}}$  – ОРВИ (0 – Отсутствие ОРВИ, 1 – Наличие ОРВИ).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Кривая, полученная при оценке зависимости вероятности наличия ПЭ от значения логистической функции  $P$  с помощью ROC-анализа представлена на рисунке 15.



**Рисунок 15. ROC-кривая модели логистической регрессии, описывающая вероятность развития преэклампсии в зависимости от факторов риска**



**Рисунок 16. Анализ чувствительности и специфичности модели, описывающей вероятность развития преэклампсии в зависимости от факторов риска**

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,657 \pm 0,030$  с 95% ДИ:  $0,599 - 0,715$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,487. ПЭ прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78,8% и 42,3%, соответственно.

Учитывая полученные данные, была разработана вторая прогностическая модель, которая, кроме вышеперечисленных факторов включала данные, получаемые при инструментальном обследовании во II триместре беременности (ЗРП, нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -1,493 + 0,723X_{\text{Ранний токсикоз}} + 1,649X_{\text{ПЭ в анамнезе}} + 2,028X_{\text{Нарушение МПК}} + 1,215X_{\text{ЗРП}} + 0,422X_{\text{Первые роды}}$$

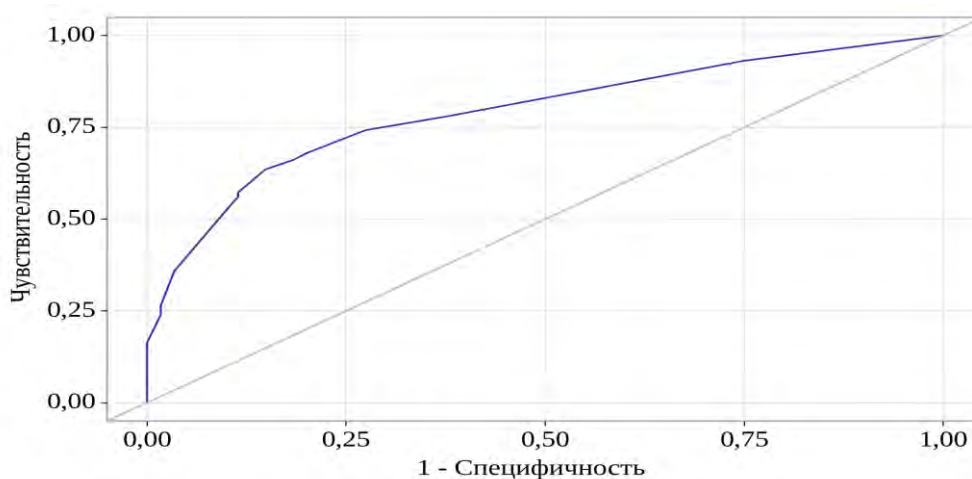
где P – вероятность ПЭ,  $X_{\text{Ранний токсикоз}}$  – Ранний токсикоз (0 – Отсутствие раннего токсикоза, 1 – Наличие раннего токсикоза),  $X_{\text{ПЭ в анамнезе}}$  – ПЭ в анамнезе (0 – Отсутствие ПЭ в анамнезе, 1 – Наличие ПЭ в анамнезе),  $X_{\text{Нарушение МПК}}$  – МПК (0 – Отсутствие нарушения МПК, 1 – Наличие нарушения МПК),  $X_{\text{ЗРП}}$  – ЗРП (0 –



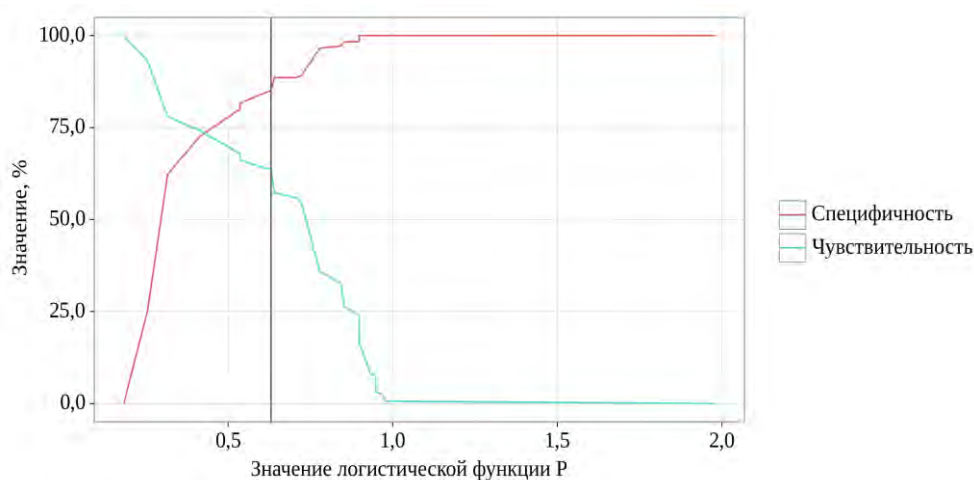
Отсутствие ЗРП, 1 – Наличие ЗРП),  $X_{\text{Первые роды}}$  – Паритет (0 – Повторнородящая, 1 – Первородящая).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

При оценке зависимости вероятности наличия ПЭ от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



**Рисунок 17. ROC-кривая модели логистической регрессии, описывающая вероятность развития преэклампсии в зависимости от факторов риска и наличия ЗРП, нарушения МПК и ФПК**



**Рисунок 18. Анализ чувствительности и специфичности модели, описывающей вероятность развития преэклампсии в зависимости от факторов риска и наличия ЗРП, нарушения МПК и ФПК**

AUC составила  $0,791 \pm 0,025$  с 95% ДИ:  $0,743 - 0,840$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции Р в точке отсечения составило 0,414. При значении логистической функции Р выше или равном 0,414 прогнозировалась ПЭ. Чувствительность и специфичность модели составили 74,2% и 72,6%, соответственно.

Преимуществом первой модели является достаточно высокая чувствительность в прогнозировании ПЭ на основе доступных клинических данных уже в I триместре беременности. Недостатком модели является большой процент ложноположительных результатов. Вместе с тем, данная модель позволяет выделить группу пациенток, которым показано дополнительное обследование во II триместре беременности.

Если при дополнительном обследовании женщин этой группы во 2 триместре беременности (24-25 недель) выявляются нарушения кровотока в маточно/плодово-плацентарном кровотоке и/или ЗРП, то применение второй прогностической модели значительно повышает точность прогнозирования ПЭ, уменьшая процент ложноположительных результатов в 1,8 раза (73,8%).

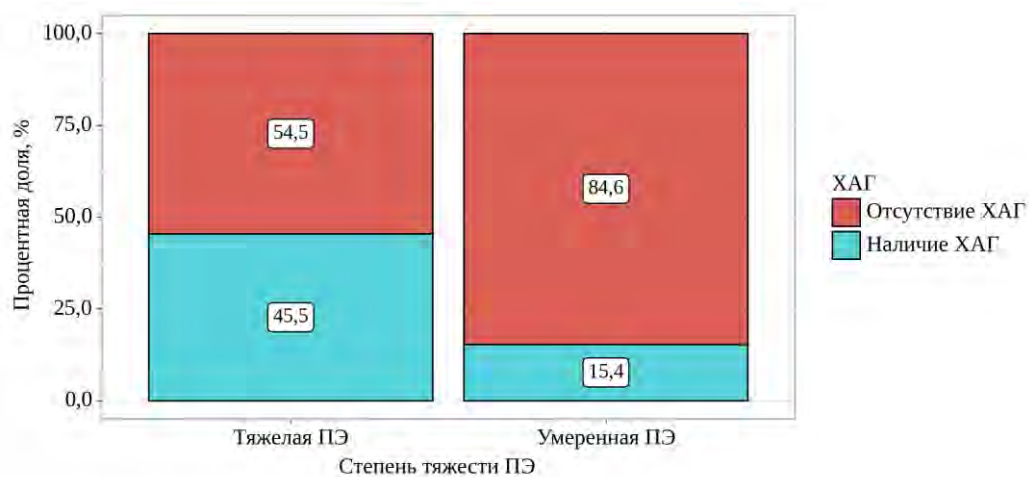
### **3.2. Содержание молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин) в плазме крови у беременных с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии**

Для определения содержания таких растворимых форм молекул клеточной адгезии, как sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин в плазме крови беременных женщин с ПЭ и физиологически протекающей беременностью было проведено исследование у 80 беременных женщин. Женщины были разделены на 2 группы – основную и контрольную. В основную группу вошли 50 беременных с ПЭ. Контрольная группа – 30 беременных с физиологически протекающей беременностью.

Возраст женщин основной группы в среднем составил  $32 \pm 6$  года, а в группе контроля  $31 \pm 4$  года ( $p=0,357$ ). ИМТ в среднем составил  $28 \pm 8$  кг/м<sup>2</sup> у женщин с

ПЭ и  $26 \pm 4$  кг/м<sup>2</sup> в группе контроля ( $p=0,106$ ). Вредные привычки были выявлены у 7 женщин. Из группы ПЭ 4 (8%), в группе контроля – 3 женщины (10%) курили до наступления беременности ( $p=1$ ).

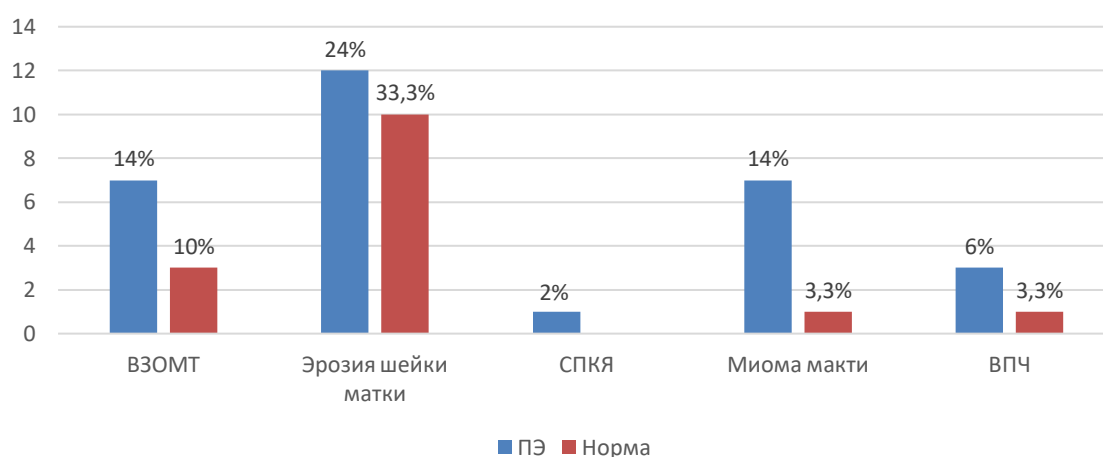
При анализе ранее перенесённой соматической патологии статистически значимых различий между группами выявлено не было, за исключением наличия хронической артериальной гипертензии в 11/50 наблюдениях у беременных с ПЭ (22%) ( $p=0,005$ ). Также было выявлено, что из 11 беременных с тяжелой ПЭ, у 5 (45,5%) была хроническая артериальная гипертензия (ХАГ). Это статистически значимо больше, чем у беременных с умеренной ПЭ, при которой ХАГ была в 6/39 наблюдениях (15,4%) ( $p=0,048$ ) (Рис. 19).



**Рисунок 19. ХАГ в основной группе в зависимости от степени тяжести ПЭ**

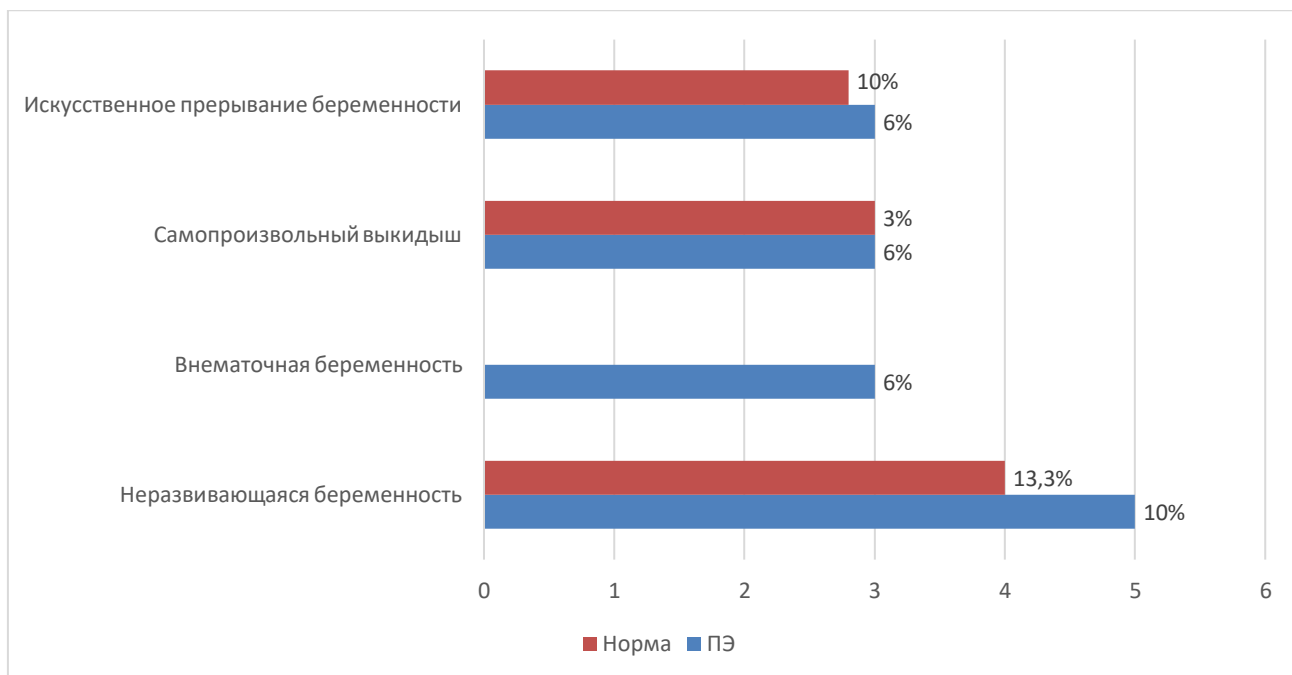
Анализ показал, что заболевания органов дыхания (бронхит, тонзиллит, пневмония) встречались у 6 женщин из основной группы (12%) и у 4 женщин из группы контроля (13,3%) ( $p=1$ ). Заболевания органов зрения (астигматизм, миопия) были выявлены у 21 женщины с ПЭ (42,0%) и у 10 из группы контроля (33,3%) ( $p=0,441$ ). Заболевания мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) имели место в анамнезе у 11 беременных из группы ПЭ (22%) и у 4 из группы контроля (13,3%) ( $p=0,391$ ). Заболевания органов пищеварения (дискинезия желчевыводящих путей, гастрит) в основной группе выявлены в анамнезе у 8 беременных (16%) и у 5 в группе контроля (16,7%) ( $p=1$ ).

При сравнении частоты гинекологических заболеваний не удалось найти статистически значимых различий между группами. ВЗОМТ (микоплазмоз, кандидоз, уреаплазмоз, вульвовагинит) обнаружены в анамнезе у 7 беременных с ПЭ (14%) и у 3 женщин с физиологически протекающей беременностью (10%) ( $p=0,736$ ). У 12 женщин из основной группы (24%) и у 10 из группы контроля (33,3%) в анамнезе встречалась эктопия шейки матки ( $p=0,365$ ). СПКЯ в анамнезе был обнаружен у одной беременной из основной группы. Миома матки встретилась у 7 женщин из группы ПЭ (14%) и у 1 из группы контроля (3,3%) ( $p=0,247$ ). ВПЧ был у 3 женщин с ПЭ (6%) и у 1 из группы контроля (3,3%) ( $p=1$ ) (Рис. 20).



**Рисунок 20. Структура гинекологических заболеваний у женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии**

При анализе акушерского анамнеза было выявлено, что в основной группе было 25 первобеременных (50%) и 32 первородящие (64%) женщины. В группе контроля первобеременных оказалось 13 (43,3%), а первородящих 15 (50%). Среди неблагоприятных исходов в предыдущих беременностях были такие как неразвивающаяся беременность, внематочная беременность, самопроизвольный выкидыш, искусственное прерывание беременности (Рис. 21).



**Рисунок 21. Неблагоприятные исходы предыдущих беременностей у женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии**

Течение данной беременности осложнилось ОРВИ у 9/50 беременных с ПЭ (18%) и у 3/30 беременных с физиологически протекающей беременностью (10%) ( $p=0,520$ ). Анемия беременных статистически значимо чаще встречалась в группе контроля (63,3%), в сравнении с основной группой (30%) ( $p=0,004$ ). Ранний токсикоз встретился в 19/50 наблюдениях при ПЭ (38%) и в 11/30 наблюдениях при физиологически протекающей беременности (36,7%) ( $p=0,905$ ). Угроза прерывания беременности на ранних сроках беременности выявлена у 15/50 беременных из основной группы (30%) и у 7/30 (23,3%) из группы контроля ( $p=0,518$ ). У 5/50 женщин с ПЭ (10%) во время беременности была ретрохориальная гематома, а в группе контроля у 1/30 женщины (3,3%) ( $p=0,402$ ). ИЦН осложнила течение данной беременности в 7/50 наблюдениях (14%) из основной группы и в 1/30 наблюдении в группе контроля (3,3%) ( $p=0,247$ ). В обеих группах было выявлено по 4 наблюдения маловодия (8% и 13,3% соответственно) (Табл. 9).

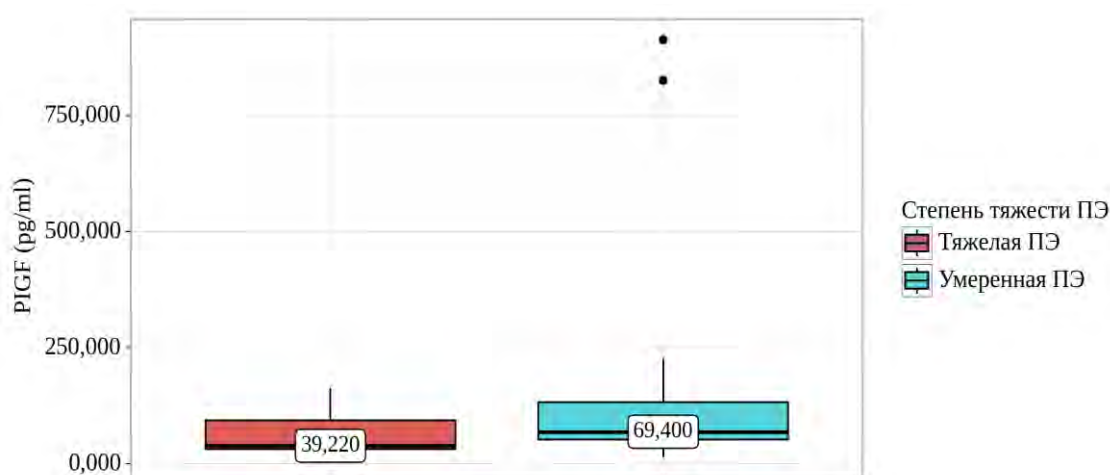
**Таблица 9. Сравнение течения данной беременности у женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии**

Заболевание	ПЭ (n=50) абс.ч (%)	Группа контроля (n=30) абс.ч (%)	P- value
ОРВИ во время беременности	9 (18,0)	3 (10,0)	0,520
Анемия беременных	15 (30)	19 (63,3)	<b>0,004</b>
Ранний токсикоз беременных	19 (38)	11 (36,7)	0,905
Угроза прерывания беременности	15 (30)	7 (23,3)	0,518
Ретрохориальная гематома	5 (10,0)	1 (3,3)	0,402
ИЦН	37 (14,0)	31 (3,3)	0,247
Маловодие	4 (13,3)	4 (8,0)	0,465

HELLP-синдром был диагностирован только при тяжелой ПЭ в 3 наблюдениях (27,3%). Во всех 11 наблюдениях тяжелой ПЭ были выявлены

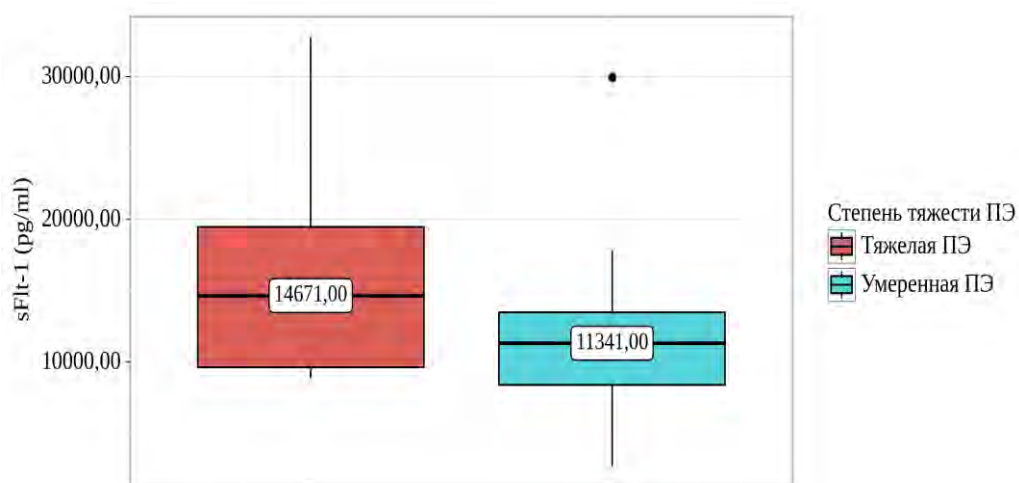
нарушения маточно-плацентарного (МПК) и фето-плацентарного кровотоков (ФПК) (100%), что статистически значимо больше, чем у беременных с умеренной ПЭ, при которой нарушения МПК и ФПК были диагностированы в 19/39 наблюдениях (48,7%) ( $p=0,002$ ). ЗРП при тяжелой ПЭ была в 6/11 наблюдениях (54,5%), а при умеренной ПЭ в 11/39 наблюдениях (28,2%) ( $p=0,104$ ).

Анализ содержания ангиогенных маркеров в плазме крови показал, что при тяжелой ПЭ медиана уровня PlGF составила 39,220 пг/мл (31,785; 94,080) и была достоверно ниже, чем при умеренной ПЭ - 69,4 (53,140 – 133,5) ( $p=0,048$ ) (Рис.22).



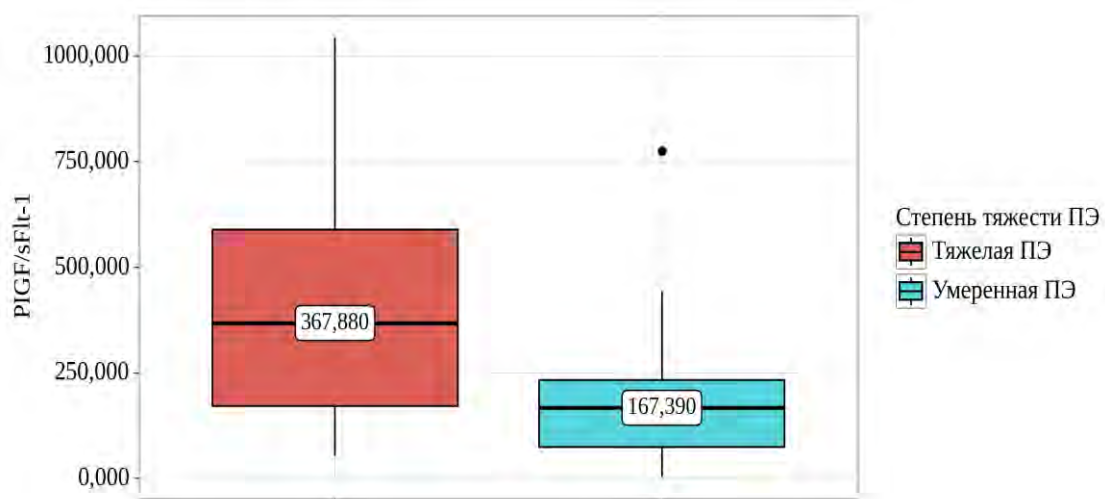
**Рисунок 22. Анализ PlGF в зависимости от степени тяжести ПЭ**

Содержание sFlt-1 при тяжелой ПЭ было 14671,00 (9654,00; 19497,50), а при умеренной ПЭ 11341,00 (8413,00; 13483,00) ( $p=0,068$ ) (Рис. 23).



**Рисунок 23. Анализ sFlt-1 в зависимости от степени тяжести ПЭ**

Соотношение sFlt-1/PlGF было больше при тяжелой ПЭ 367,880 (171,055; 588,925), чем при умеренной ПЭ 167,39 (74,31 – 233,55), что было статистически значимо ( $p= 0,012$ ) (рис. 24).



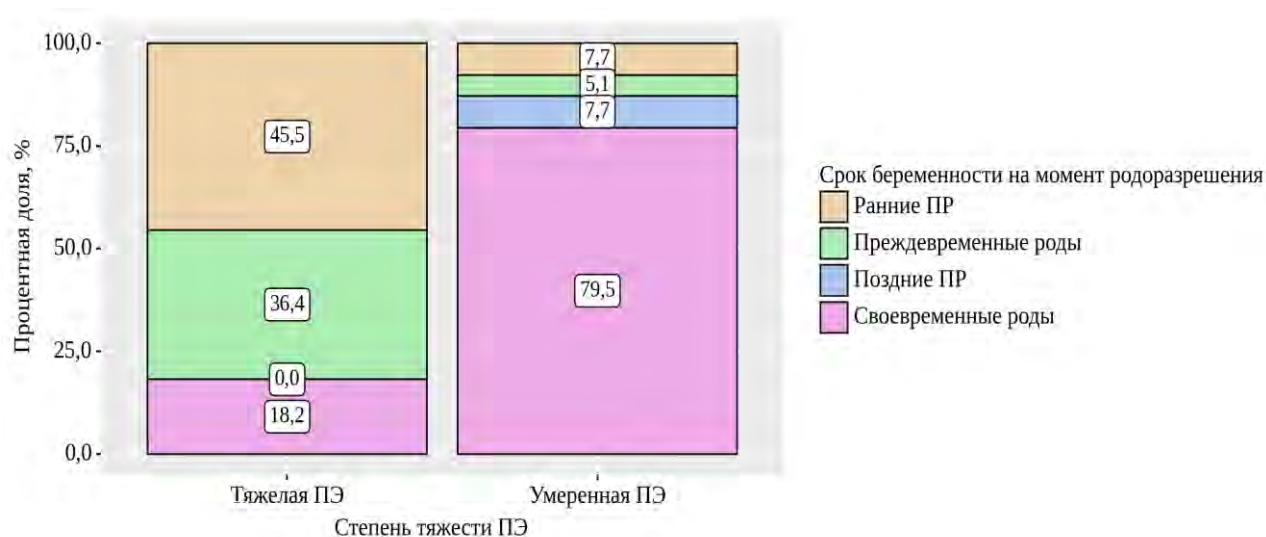
**Рисунок 24. Анализ соотношения sFlt-1/PlGF в зависимости от степени тяжести ПЭ**

**Таблица 10. Содержание ангиогенных маркеров при умеренной и тяжелой преэклампсии**

Ангиогенные маркеры	Умеренная ПЭ (n=39)	Тяжелая ПЭ (n=11)	p-value
PlGF	69,4 (53,14; 133,5)	39,220 (31,785; 94,080)	<b>0,048</b>
sFLT-1	11341,00 (8413,00; 13483,00)	14671,00 (9654,00; 19497,50)	0,068
sFlt-1/PlGF	167,39 (74,31; 233,55)	367,88 (171,055; 588,925)	<b>0,012</b>

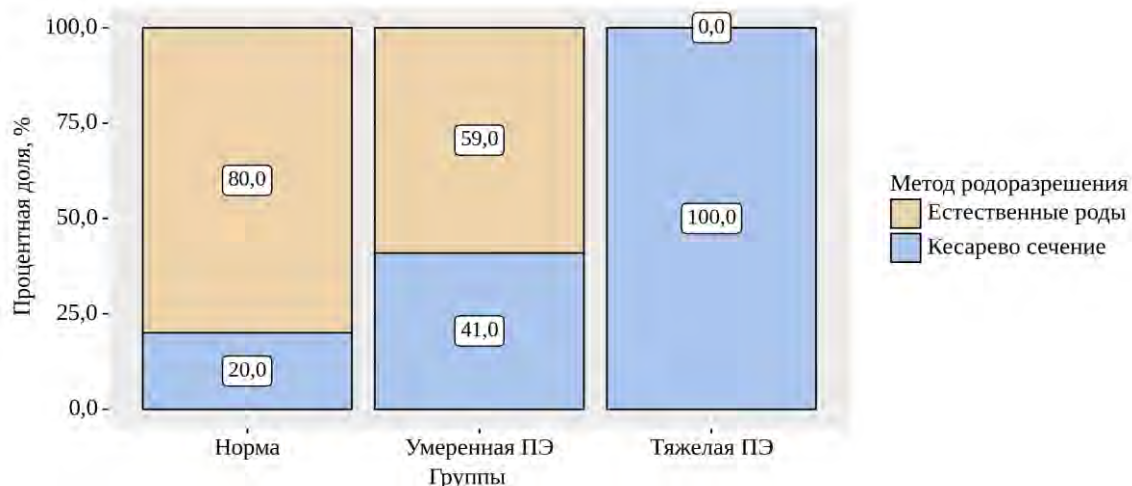


В группе контроля все роды были своевременными. При тяжелой ПЭ в 5/11 наблюдениях произошли ранние преждевременные роды (ПР) (45,5%), в 4/11 наблюдениях преждевременные роды в сроке 32-33 недели беременности (36,4%), и только в 2/11 наблюдениях роды были своевременными (18,2%). При умеренной ПЭ было 3/39 наблюдения ранних ПР (7,7%), 2/39 наблюдения ПР в сроке 32-33 недели (5,1%), 3/39 наблюдения поздних ПР (7,7%). 31/39 наблюдение беременностей с умеренной ПЭ завершилось своевременными родами (79,5%) (Рис. 25). Таким образом, при тяжелой ПЭ чаще наблюдались преждевременные роды, что было связано с тяжестью состояния и более ранней манифестацией.



**Рисунок 25. Срок беременности на момент родоразрешения в зависимости от степени тяжести ПЭ**

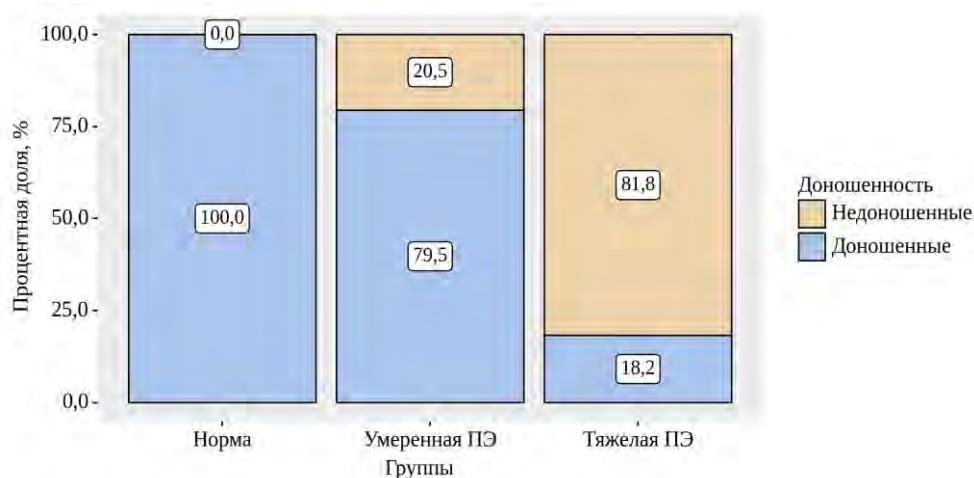
В группе контроля в 6 наблюдениях (20%) было проведено кесарево сечение. Кесарево сечение было проведено во всех 11 наблюдениях при тяжелой ПЭ и в 16 наблюдениях при умеренной ПЭ (41%) ( $p=0,001$ ). В 3 наблюдениях операция кесарева сечения понадобилась при HELLP-синдроме. В 1 наблюдении тяжелой ПЭ имела место полиорганная недостаточность. Во всех случаях операция понадобилась в связи с прогрессирующей тяжестью патологии и ухудшением состояния матери и плода (Рис. 26).



**Рисунок 26. Метод родоразрешения у женщин с физиологически протекающей беременностью и при умеренной и тяжелой преэклампсии**

Таким образом, по основным клинико-anamнестическим и антропометрическим параметрам сравниваемые группы были сопоставимы. Имеющиеся отличия были обусловлены течением ПЭ в основной группе, наличие и тяжесть которой также были подтверждены данными лабораторного обследования с определением маркеров.

В группе контроля все новорожденные были доношенными. Масса детей составила в среднем  $3559 \pm 399$  г. Рост новорожденных -  $53 \pm 2$  см. Оценка по шкале Апгар варьировала на 1-ой минуте от 7 до 8 баллов, а на 5-ой минуте от 8 до 9 баллов. 28 детей (80%) наблюдались в отделении физиологии новорожденных (ОФН). В ОПН поступили – 2 (6,7%).



**Рисунок 27. Частота недоношенности новорожденных при развитии преэклампсии**

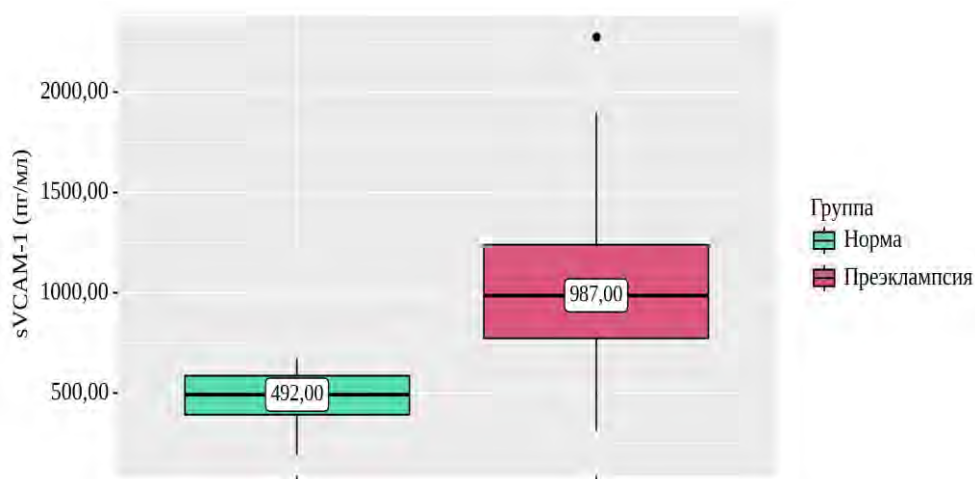
В основной группе родилось 33 доношенных ребёнка, 2 из которых от женщин с тяжелой ПЭ (18,2%). Недоношенных новорожденных в основной группе было 17. Из них 8 от женщин с умеренной ПЭ, а 9 – с тяжелой ПЭ (Рис. 27). Массы тела доношенных детей в основной группе составила  $3018 \pm 489$  г. Рост тела -  $51 \pm 3$  см. Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте варьировала от 6 до 8 баллов, на 5-ой минуте от 8 до 9 баллов. В 23 наблюдениях дети поступили в отделение новорожденных. 6 новорожденных поступили в ОПН (18,2%), 4 – в ОРИТН (12,1%). Из осложнений в раннем неонатальном периоде следует выделить пневмонию у 2 новорожденных (6,1%), анемию у 2 (6,1%), внутрижелудочковое кровоизлияние у 1 (3%) и ДВС синдром у 1 новорождённого (3%).

В основной группе родилось 17 недоношенных детей. Средняя масса новорожденных составила  $1422 \pm 431$  г. Рост новорожденных -  $40 \pm 5$  см. Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте была от 6 до 8 баллов, на 5-ой от 7 до 9 баллов. 11 новорожденных были переведены в ОРИТН (64,7%), 5 – в ОПН (29,4%) и 1 в ОФН (5,9%). Среди неонатальной патологии была отмечена гипербилирубинемия у 2 новорожденных при умеренной ПЭ (25%) и у 7 при тяжелой ПЭ (77,8%) ( $p=0,057$ ). Пневмония у 6 новорожденных при умеренной ПЭ (75%) и у 8 детей при тяжелой ПЭ (88,9%) ( $p=0,576$ ). Анемия была у 4 новорожденных от женщин с умеренной ПЭ (50%) и у 7 – от женщин с тяжелой ПЭ (77,8%) ( $p=0,335$ ). Внутрижелудочковое кровоизлияние было отмечено у 6 новорождённых при умеренной ПЭ (25%) и у 4 при тяжелой ПЭ (44,4%) ( $p=0,335$ ). ДВС синдром новорожденных имел место быть в 2 наблюдениях при тяжелой ПЭ (22,2%). Некротический энтероколит выявлен у 1 новорожденного при умеренной ПЭ и у 3 при тяжелой ПЭ (33,3%) ( $p=0,576$ ). РДС отмечен в 2 наблюдениях при умеренной ПЭ (25%) и в 4 наблюдениях при тяжелой ПЭ (44,4%) ( $p=0,620$ ).

Таким образом, доношенные новорожденные в группах не отличались по массо-ростовым показателям. Отличия имелись в связи с недоношенностью, что обусловлено дизайном формирования основной группы, куда включены женщины с ПЭ.

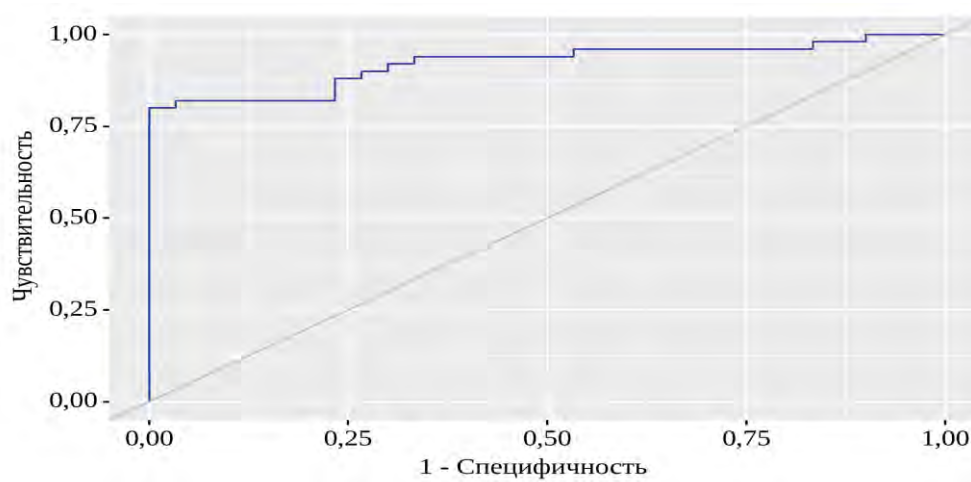
### sVCAM-1

При сравнении содержания растворимой формы молекулы клеточной адгезии sVCAM-1 в плазме крови женщин с физиологически протекающей беременностью и при ПЭ, было выявлено значимое повышение уровня при ПЭ ( $p < 0,001$ ). Содержание sVCAM-1 в контрольной группе составило 492,0 (393,0; 586,125), у женщин с ПЭ 987,0 (772,250; 1239,375) ( $p < 0,001$ ) (Рис. 28).

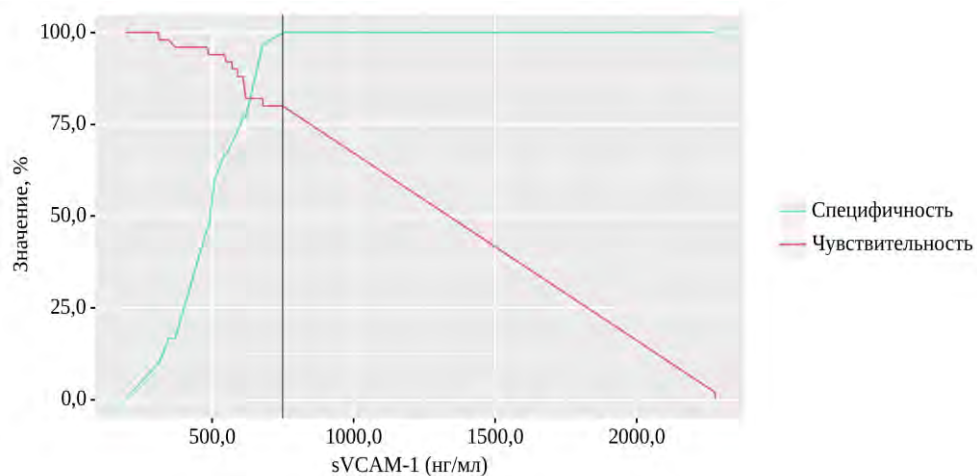


**Рисунок 28. Содержание sVCAM-1 у женщин с физиологически протекающей беременностью и при умеренной и тяжелой преэклампсии**

При оценке вероятности ПЭ в зависимости от уровня sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рис.29).



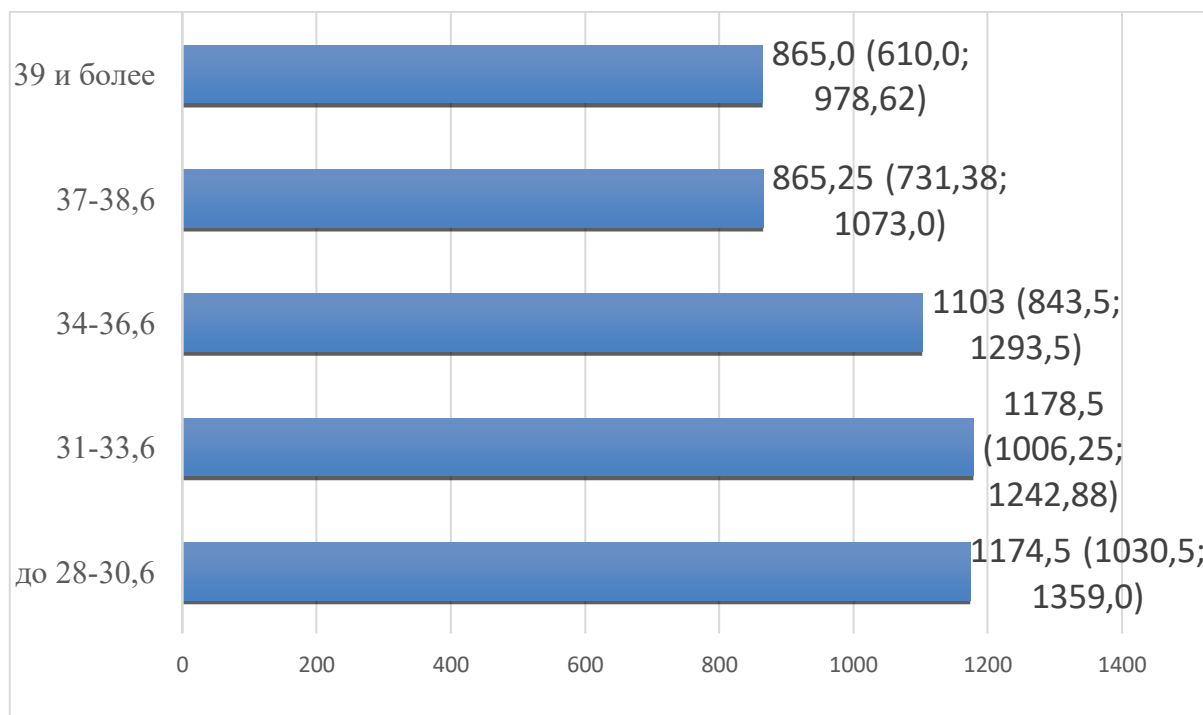
**Рисунок 29. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности преэклампсии от sVCAM-1**



**Рисунок 30. Анализ чувствительности и специфичности модели, характеризующей зависимость вероятности преэклампсии от sVCAM-1**

AUC составила  $0,922 \pm 0,030$  с 95% ДИ: 0,864 – 0,980. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). 749,000 пг/мл являлось пороговым значением sVCAM-1 в точке cut-off. На преэклампсию указывает значение sVCAM-1 выше данной величины или равное ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,0% и 100,0%, соответственно.

Распределение уровня содержания sVCAM-1 в зависимости от срока беременности при ПЭ представлено на рисунке (рис. 31).



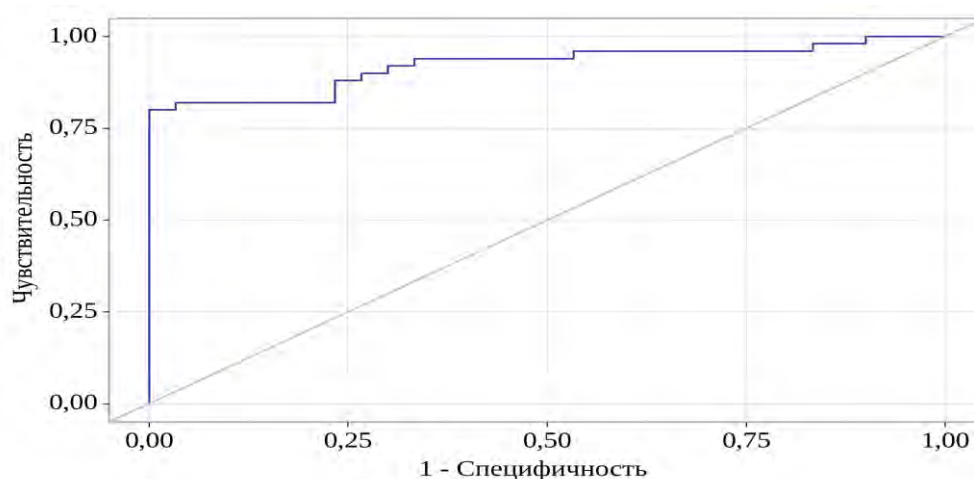
**Рисунок 31. Концентрация sVCAM-1 в плазме крови в разные сроки беременности, осложненной преэклампсией**

С целью улучшения качества диагностики ПЭ была разработана комбинированная модель на основе клинических данных (отёки, нарушение МПК и ФПК) и уровня sVCAM-1. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

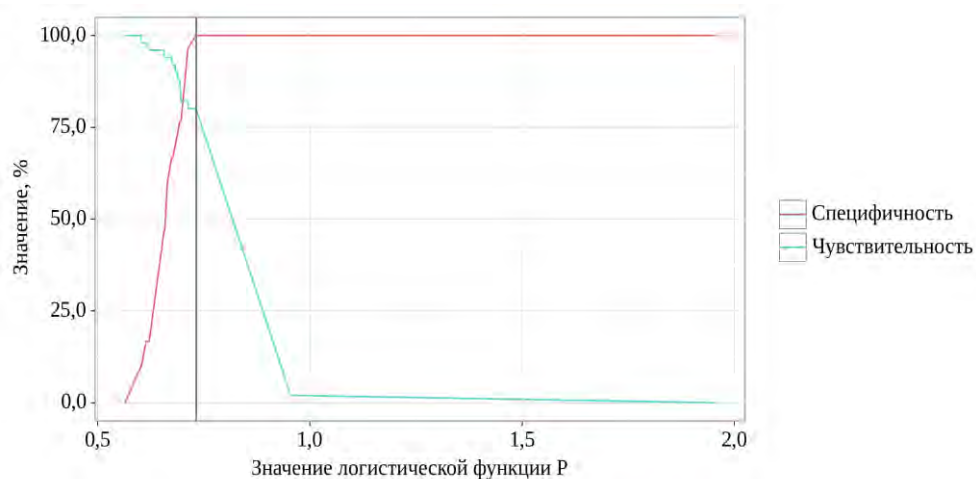
$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -7,255 + 0,010X_{sVCAM-1} + 2,817X_{Отёки} + 3,683X_{Нарушение\ МПК\ и\ ФПК}$$

где P – вероятность ПЭ,  $X_{sVCAM-1}$  – sVCAM-1 (пг/мл),  $X_{Отёки}$  – Отёки (0 – Отсутствие отёков, 1 – Наличие отёков),  $X_{Нарушение\ МПК\ и\ ФПК}$  – Нарушение МПК и ФПК (0 – Отсутствие нарушения МПК и ФПК, 1 – Наличие нарушения МПК и ФПК). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). При оценке зависимости вероятности ПЭ от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



**Рисунок 32. ROC-кривая, характеризующая вероятность ПЭ от значения логистической функции P в комбинированной модели на основе клинических данных**



**Рисунок 33. Анализ чувствительности и специфичности комбинированной модели в зависимости от пороговых значений логистической функции Р**

AUC составила  $0,922 \pm 0,030$  с 95% ДИ:  $0,864 - 0,980$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило  $0,732$ . Наличие ПЭ диагностировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили  $80,0\%$  и  $100,0\%$ , соответственно.

Таким образом, комбинированная модель отличалась незначительно. Улучшение заключалось только в более высокой степени отрицательного прогностического значения ( $83,3\%$  против  $75\%$ ) в модели основанной только на уровне sVCAM-1.

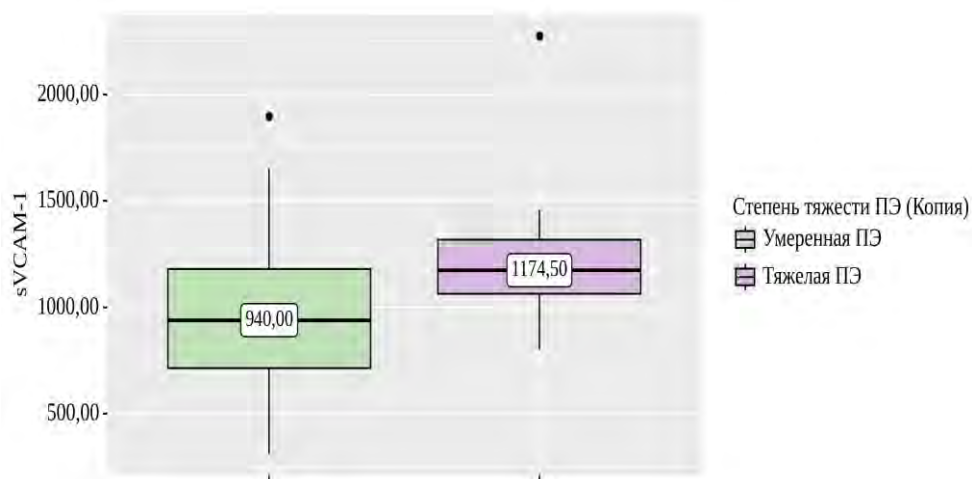
#### *Зависимость концентрации sVCAM-1 и степени тяжести ПЭ*

При сравнении содержания sVCAM-1 в плазме крови женщин с умеренной ( $n=39$ ) и тяжелой ПЭ ( $n=11$ ) было установлено, что содержание sVCAM-1 в группе умеренной ПЭ составило  $940,0$  ( $713,750; 1181,50$ ) пг/мл, а у женщин с тяжелой ПЭ -  $1174,50$  ( $1065,250; 1318,50$ ) пг/мл ( $p=0,014$ ) (Рис.34).



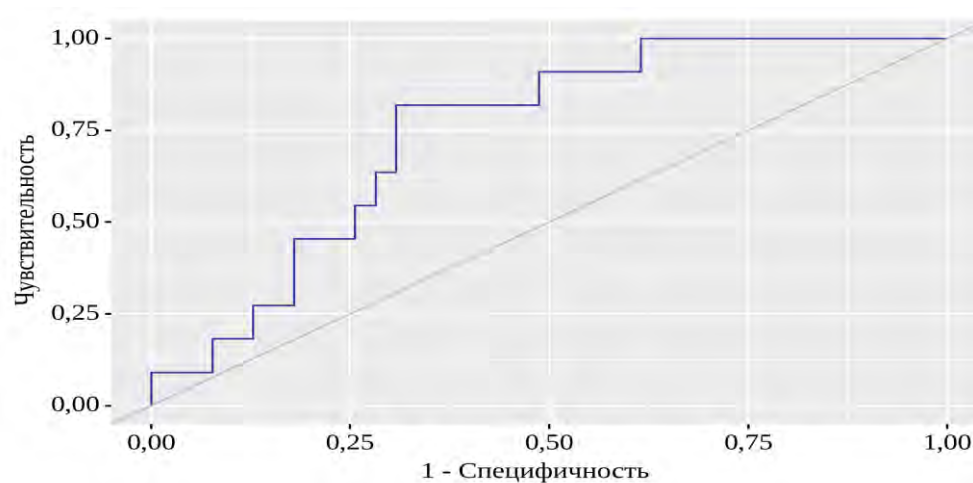
**Таблица 11. Содержание sVCAM-1 в зависимости от степени тяжести ПЭ**

Показатель	Категории	sVCAM-1			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Степень тяжести ПЭ	Умеренная	940,00	713,75 – 1181,50	39	0,014*
	Тяжелая	1174,50	1065,00 – 1318,50	11	



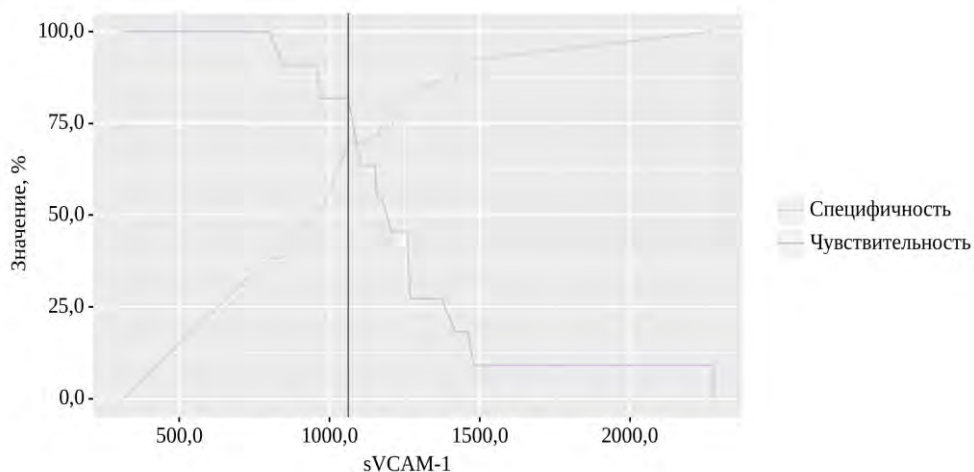
**Рисунок 34. Содержание sVCAM-1 при разной степени тяжести ПЭ**

При оценке вероятности развития тяжелой ПЭ от sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рисунке 35.



**Рисунок 35. ROC-кривая, характеризующая вероятность тяжелой ПЭ от sVCAM-1**





**Рисунок 36. Анализ чувствительности и специфичности модели прогнозирования вероятности развития тяжелой ПЭ в зависимости от пороговых значений sVCAM-1**

AUC составила  $0,744 \pm 0,092$  с 95% ДИ: 0,562 – 0,925. Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,014$ ).

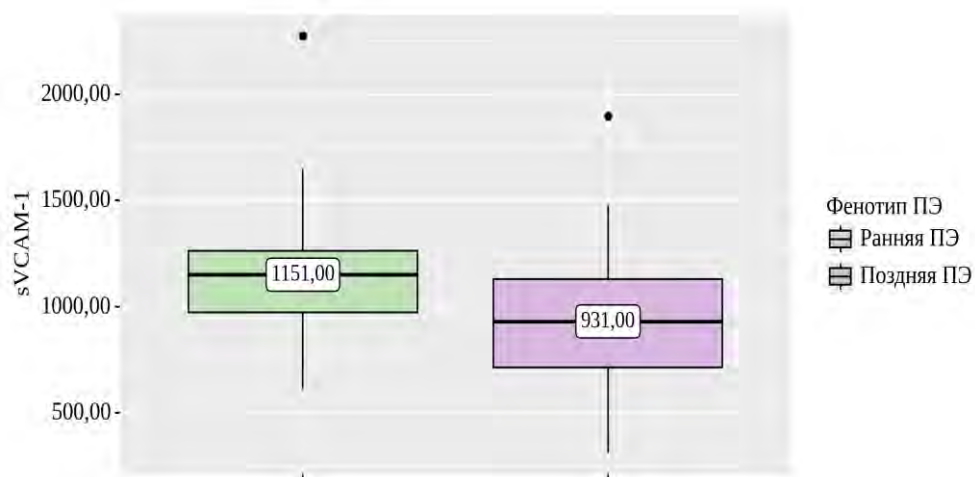
Пороговое значение sVCAM-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1062,000. Чувствительность 81,8%, а специфичность 69,2%. Тяжелая ПЭ прогнозировалось при значении sVCAM-1 выше данной величины или равном ей.

#### *Зависимость концентрации sVCAM-1 и фенотипа ПЭ*

При сравнении содержания sVCAM-1 в плазме крови беременных с ПЭ в зависимости от фенотипа были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,027$ ). При ранней ПЭ содержание sVCAM-1 было 1151,00 (973,75; 1263,00) пг/мл. При поздней ПЭ медиана содержания sVCAM-1 составила 931,00 (713,75; 1130,00) пг/мл ( $p=0,027$ ) (рис. 37).

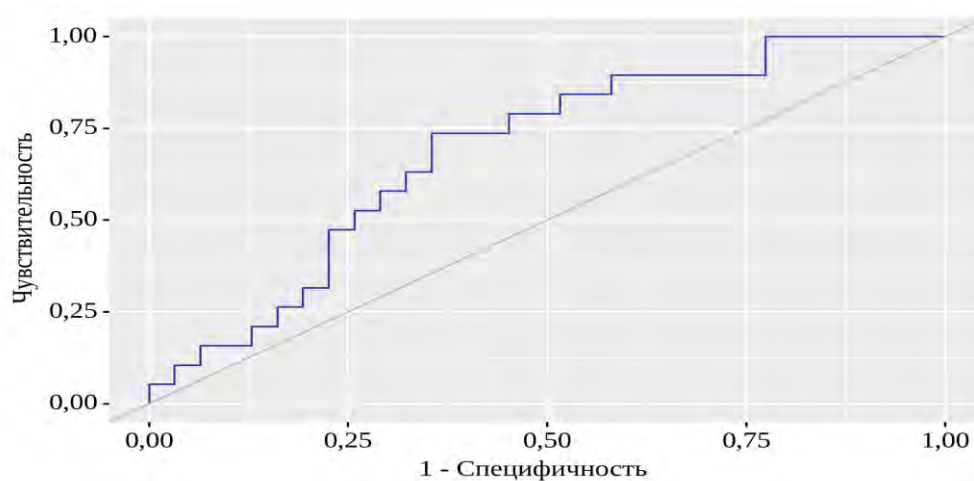
**Таблица 12. СодержанияеVCAM-1 при разных фенотипах ПЭ**

Показатель	Категории	sVCAM-1			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Фенотип ПЭ	Ранняя	1151,00	973,75 – 1263,00	19	0,027*
	Поздняя	931,00	713,75 – 1130,00	31	

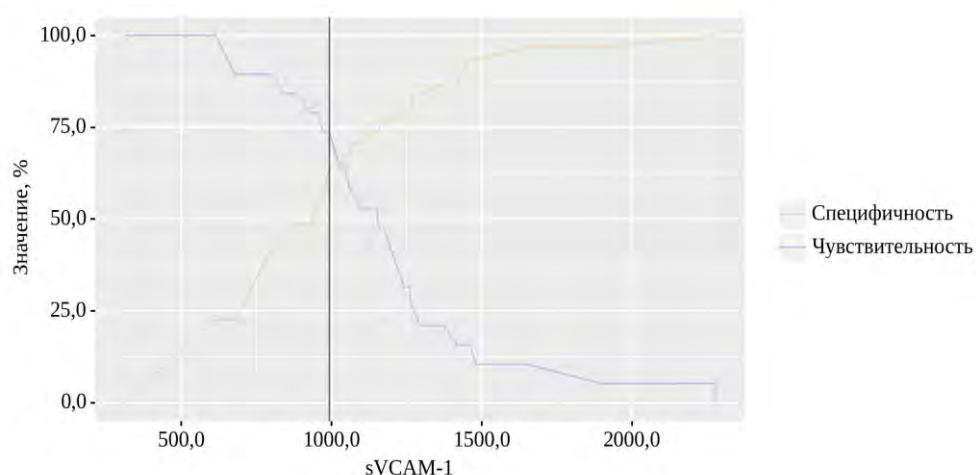


**Рисунок 37. Среднее содержание sVCAM-1 в разные сроки манифестации**

При оценке возможности определения фенотипа ПЭ по уровню sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



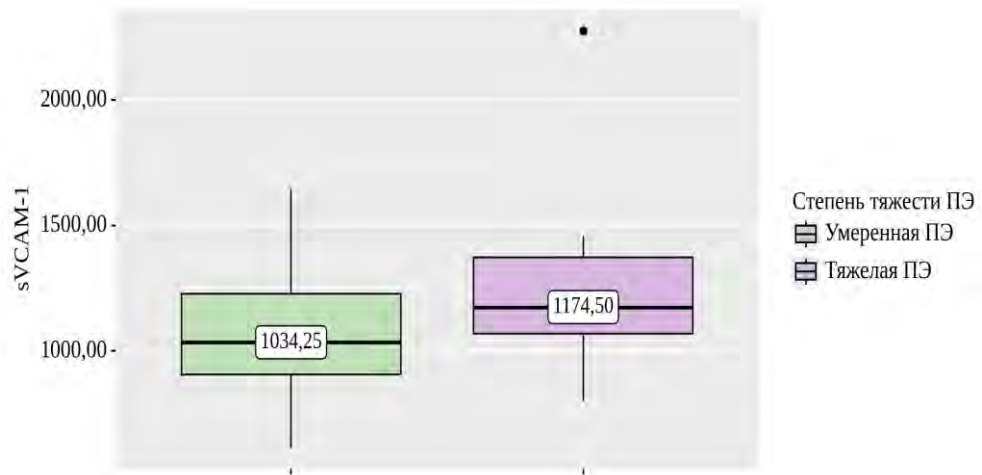
**Рисунок 38. ROC-кривая, характеризующая вероятность фенотипа ПЭ в зависимости от sVCAM-1**



**Рисунок 39. Анализ чувствительности и специфичности модели фенотипа ПЭ в зависимости от пороговых значений sVCAM-1**

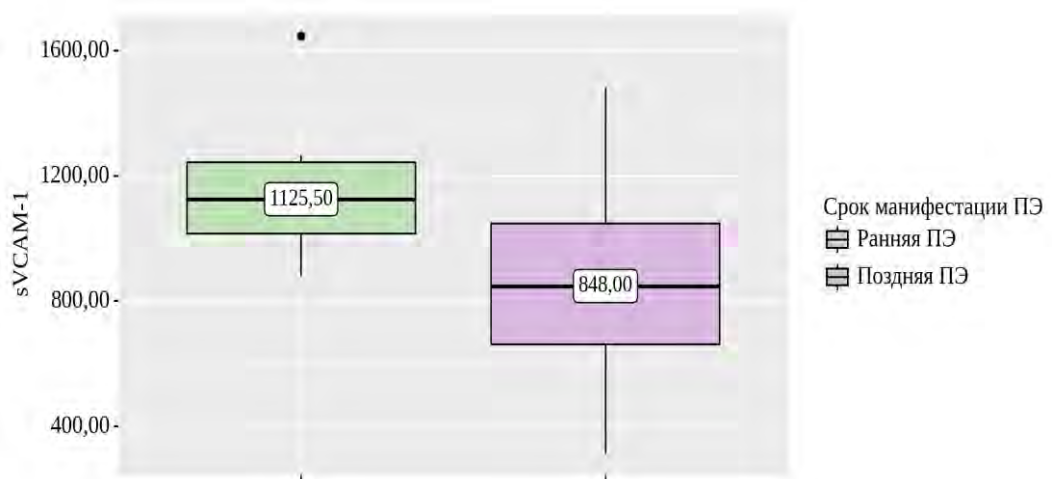
AUC составила  $0,688 \pm 0,080$  с 95% ДИ:  $0,531 - 0,844$  ( $p = 0,027$ ). Пороговое значение sVCAM-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 993,000. Чувствительность 73,7%, специфичность модели 64,5%. Ранней ПЭ соответствуют значения sVCAM-1 выше данной величины или равном ей.

Для исключения вмешивающегося влияния тяжести ПЭ на оценку зависимости уровня sVCAM-1 от ее фенотипа, нами было проведено сравнение уровня sVCAM-1 между женщинами с умеренной и тяжелой ПЭ в группе ранней ПЭ. При тяжелой ПЭ уровень sVCAM-1 был выше, но различия не были значимыми:  $1034,25$  ( $906,75-1227,38$ ) и  $1174,50$  ( $1068,0-1372,0$ ) пг/мл, ( $p=0,253$ ) (рис. 40).



**Рис 40. Концентрация sVCAM-1 в плазме крови при умеренной и тяжелой преэклампсии в группе ранней преэклампсии**

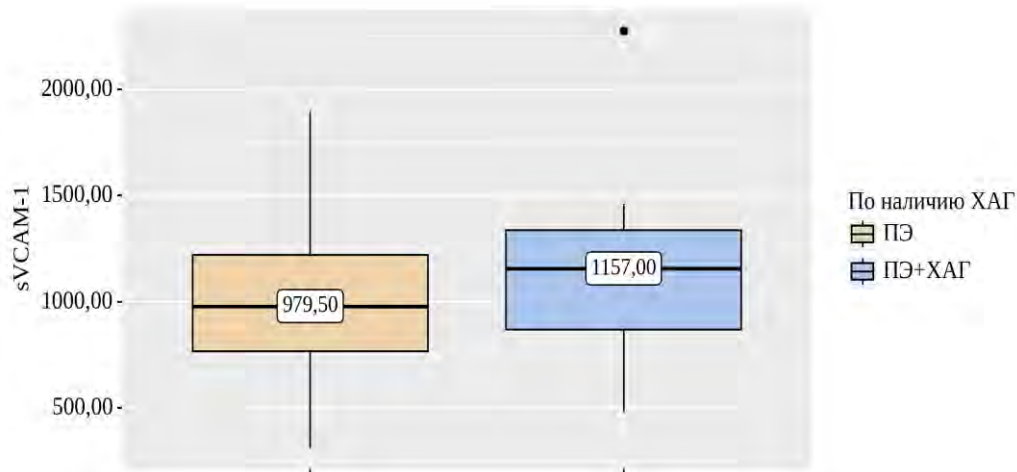
Сравнение уровня sVCAM-1 при умеренной ПЭ в зависимости от фенотипа (ранняя и поздняя ПЭ) обнаружило, что при умеренной ранней ПЭ концентрация sVCAM-1 была значимо выше и составила 1125,5 (1015,88; 1242,88) пг/мл, чем при умеренной поздней ПЭ 848,0 (661,12; 1048,25) пг/мл ( $p=0,018$ ) (рис. 41).



**Рис 41. Концентрация sVCAM-1 в плазме крови при ранней и поздней преэклампсии в группе умеренной преэклампсии**

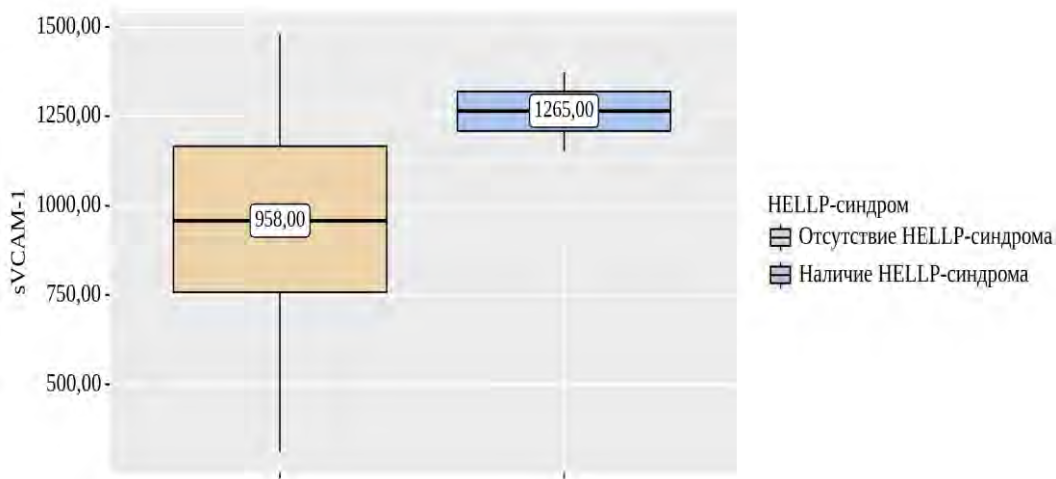
Таким образом, уровень содержания sVCAM-1 позволяет определять тяжесть и фенотип ПЭ с хорошей чувствительностью и удовлетворительной специфичностью.

Был проведен анализ содержания sVCAM-1 в зависимости от наличия ХАГ. ХАГ был зафиксирован в 11/50 наблюдениях. Медиана содержания sVCAM-1 ПЭ на фоне ХАГ составила 1157,00 (869,75; 1338,00), а при ПЭ без ХАГ 979,50 (767,50; 1220,25) ( $p=0,297$ ), различия не значимы (рис. 42).



**Рисунок 42. Содержание sVCAM-1 в группе ПЭ на фоне ХАГ**

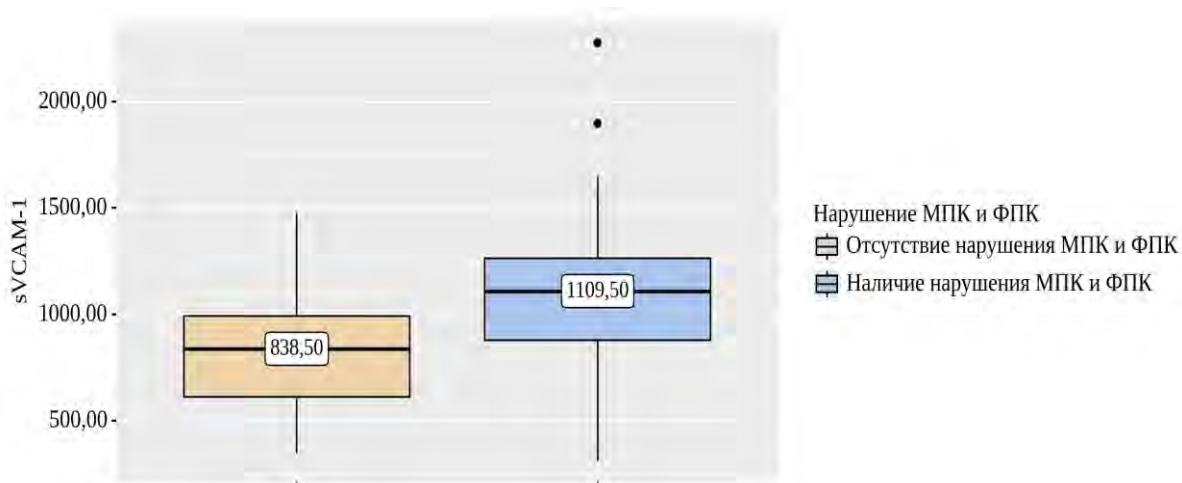
Был проведен анализ sVCAM-1 в зависимости от HELLP-синдрома. Медиана содержания sVCAM-1 у 3/50 беременных с HELLP-синдромом составила 1265,00 (1208,00; 1318,50), а у 47/50 беременных без HELLP-синдрома - 958,50 (758,00; 1165,75). Статистической значимости различий не было ( $p=0,063$ ) (рис. 43).



**Рисунок 43. Содержание sVCAM-1 при HELLP-синдроме**

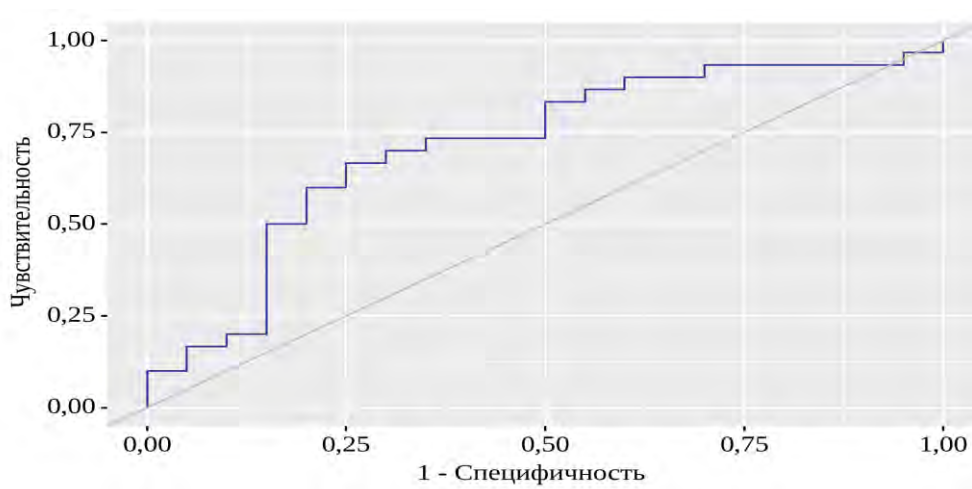
Нами был проведен анализ sVCAM-1 в зависимости от нарушения МПК и ФПК. В результате анализа sVCAM-1 в зависимости от нарушения МПК и ФПК, были выявлены существенные различия ( $p=0,011$ ). Нарушения кровотока были

обнаружены у 30/50 беременных. Медиана sVCAM-1 составила 1109,50 (878,00; 1263,25). У 20/50 беременных с нормальными показателями кровотоков медиана sVCAM-1 была 838,50 (612,00; 993,25) (рис. 44).

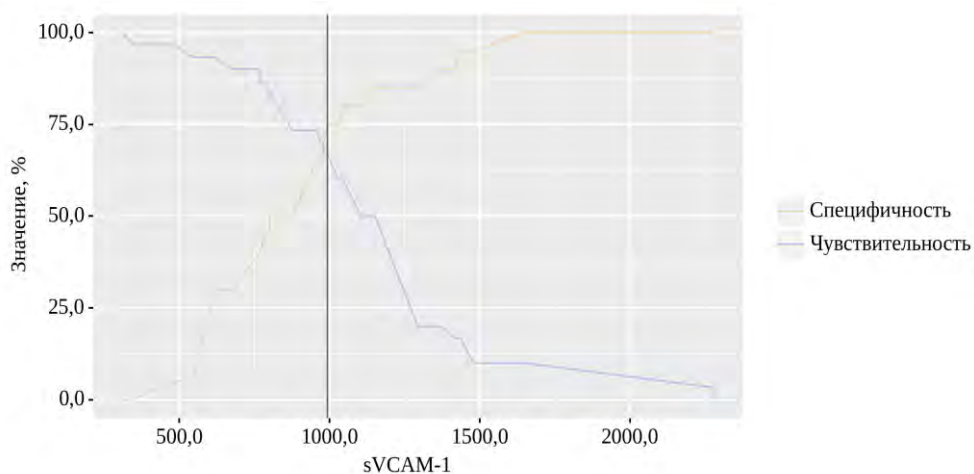


**Рисунок 44. Анализ sVCAM-1 в зависимости от нарушения МПК и ФПК**

При оценке зависимости между нарушением МПК и ФПК и уровнем sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



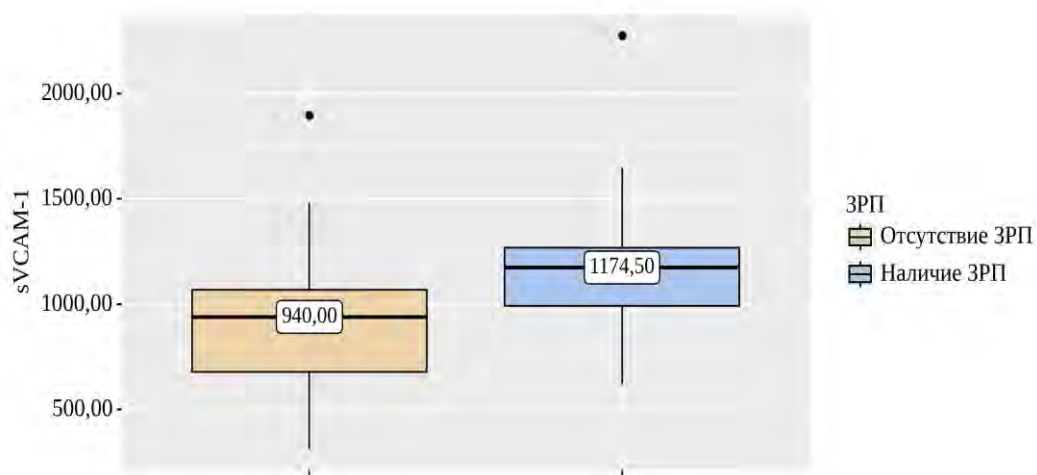
**Рисунок 45. ROC-кривая, характеризующая связь нарушения МПК и ФПК и содержания sVCAM-1**



**Рисунок 46. Анализ чувствительности и специфичности модели зависимости МПК/ФПК и значений sVCAM-1**

AUC составила  $0,713 \pm 0,072$  с 95% ДИ:  $0,571 - 0,855$  ( $p = 0,011$ ). Пороговое значение sVCAM-1 в точке cut-off, составило 979,000. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0% и 70,0%, соответственно. Нарушению МПК и ФПК соответствовало значение sVCAM-1 выше данной величины или равное ей.

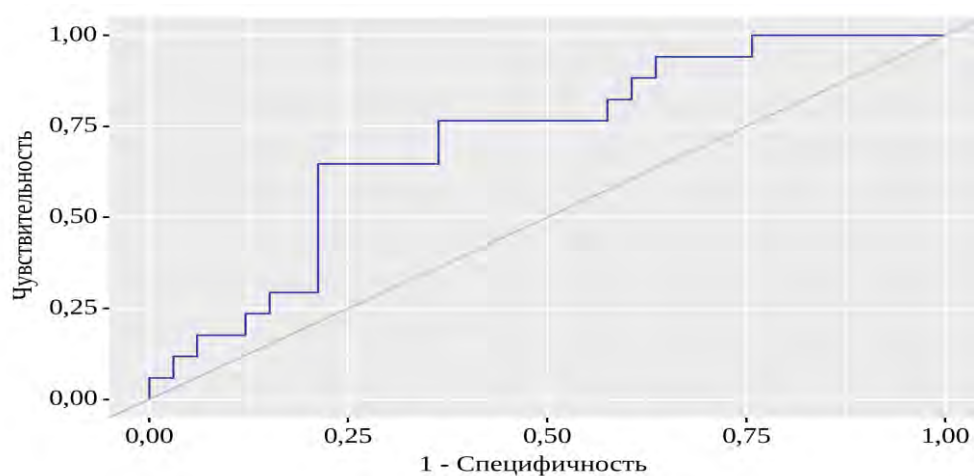
Нами был выполнен анализ sVCAM-1 в зависимости от наличия ЗРП. У 17/50 беременных с зафиксированной ЗРП медиана sVCAM-1 составила 1174,50 (993,00; 1268,00). У беременных без ЗРП содержание sVCAM-1 было 940,00 (678,50; 1068,00) ( $p = 0,016$ ) (рис. 47).



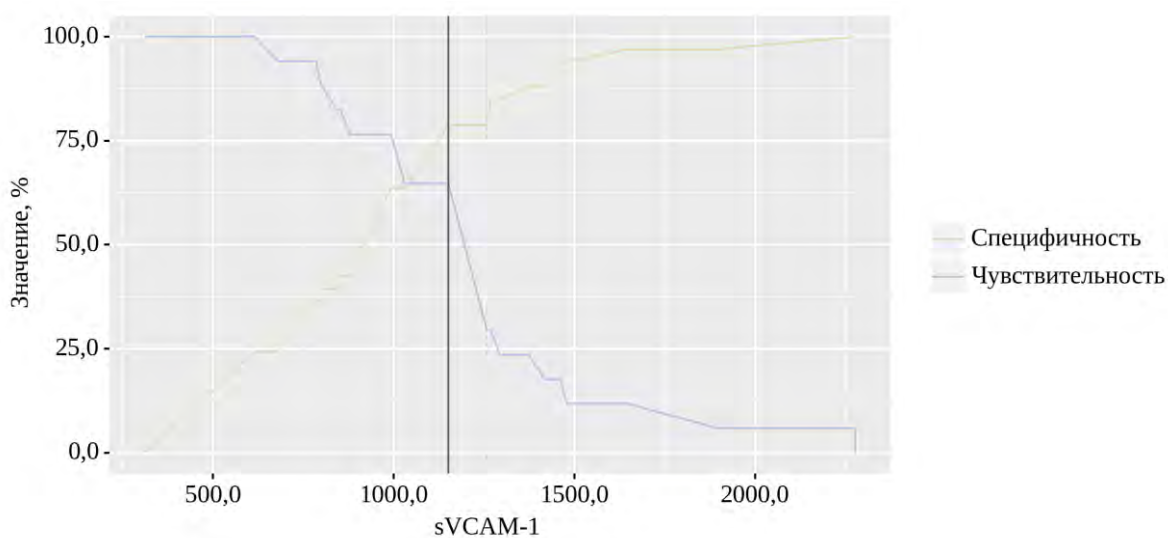
**Рисунок 47. Содержание sVCAM-1 при задержке роста плода**



При оценке зависимости ЗРП и уровня sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



**Рисунок 48. ROC-кривая, характеризующая связь между ЗРП и уровнем sVCAM-1**



**Рисунок 49. Анализ чувствительности и специфичности модели связи ЗРП и значений sVCAM-1**

AUC составила  $0,709 \pm 0,081$  с 95% ДИ: 0,551 – 0,868. Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,016$ ).



Пороговое значение sVCAM-1 в точке cut-off, составило 1151,000. Чувствительность 64,7%, специфичность 78,8%. ЗРП соответствовали значения sVCAM-1 выше данной величины или равные ей.

Был выполнен анализ зависимости неонатальных исходов от уровня sVCAM-1.

**Таблица 13. Анализ содержания sVCAM-1 при различных неонатальных исходах в группе преэклампсии**

Показатели	sVCAM-1			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
РДС	1045,75	1000,62 – 1210,50	6	0,387
Пневмония	1154,00	983,38 – 1240,38	16	0,051
Внутрижелудочковое кровоизлияние	1204,50	944,50 – 1394,00	8	0,131
Гипербилирубинемия	1068,00	954,50 – 1258,00	9	0,202
ДВС-синдром	1258,00	1207,50 – 1359,00	3	0,083
Анемия	1174,50	1068,00 – 1372,00	13	<b>0,011*</b>
Некротический энтероколит	1359,00	1237,12 – 1506,88	4	<b>0,018*</b>

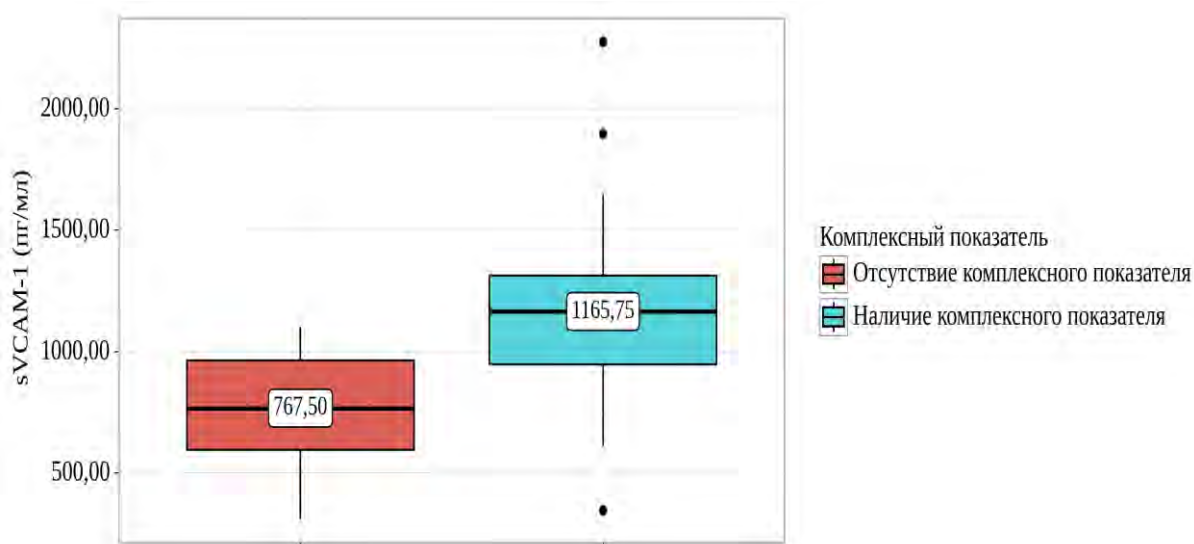
В результате сопоставления sVCAM-1 в зависимости от анемии новорожденных, некротического энтероколита, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,011$ ,  $p = 0,018$  соответственно). При сравнении sVCAM-1 в зависимости от РДС у новорожденного, пневмонии, внутрижелудочкового кровоизлияния, гипербилирубинемии, ДВС-синдрома, асфиксии, не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,387$ ,  $p = 0,051$ ,  $p = 0,131$ ,  $p = 0,202$ ,  $p = 0,083$ ,  $p = 0,119$  соответственно) (Табл. 13).

В 32/50 наблюдениях было выявлено хотя бы одно из осложнений неонатального периода. Нами был проанализирован комплексный показатель вероятности осложненного течения раннего неонатального периода (наличие одного и более осложнения в неонатальном периоде).

**Таблица 14. Анализ уровня sVCAM-1 в зависимости от комплексного показателя осложнений неонатальном периоде**

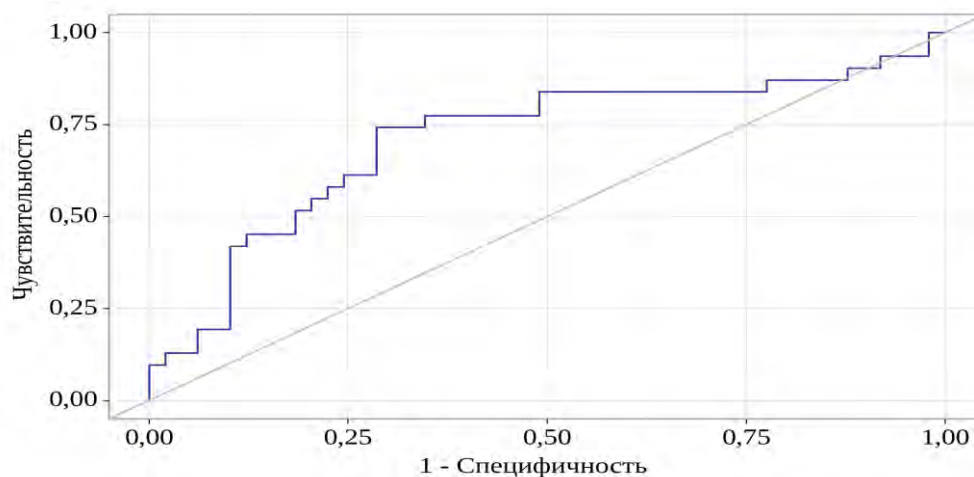
Показатель	Категории	sVCAM-1			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Комплексный показатель	Отсутствие осложнения	767	594 – 963	19	<0,001*
	Наличие осложнения	1165	948 – 1313	32	

В соответствии с представленной таблицей при анализе sVCAM-1 в зависимости от комплексного показателя, нами были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

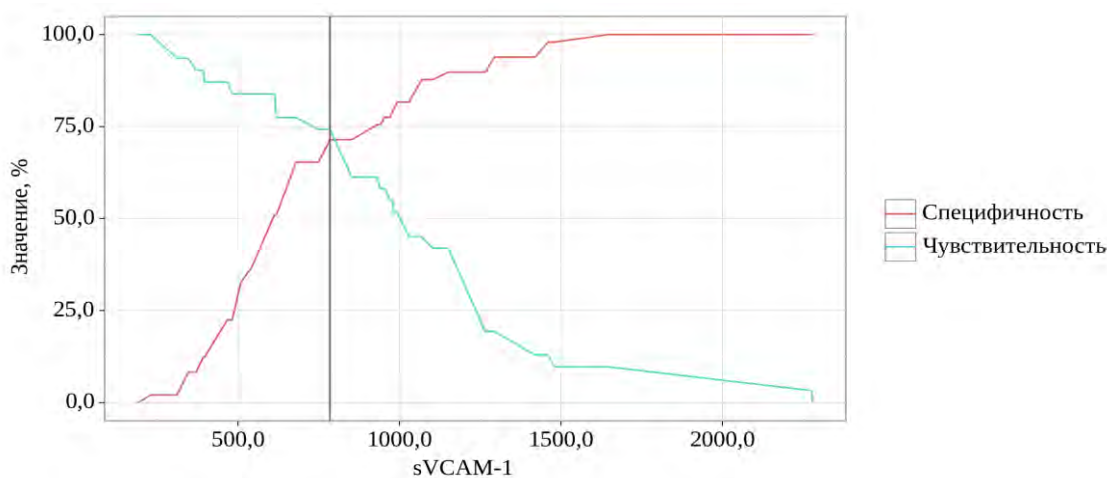


**Рисунок 50. Анализ уровня sVCAM-1 в зависимости от комплексного показателя неонатальных осложнений**

При оценке зависимости вероятности осложненного течения раннего неонатального периода по критерию «комплексный показатель» от sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



**Рисунок 51. ROC-кривая, характеризующая связь комплексного показателя неонатальных осложнений и содержания sVCAM-1**



**Рисунок 52. Анализ чувствительности и специфичности модели связи комплексного показателя неонатальных осложнений и значений sVCAM-1**

AUC составила  $0,832 \pm 0,057$  с 95% ДИ: 0,721 – 0,943. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение sVCAM-1 в точке cut-off, составило 971. Чувствительность 71,9%, специфичность 72,2%. Осложненное течение неонатального периоде прогнозировалось при значении sVCAM-1 выше данной величины или равном ей.

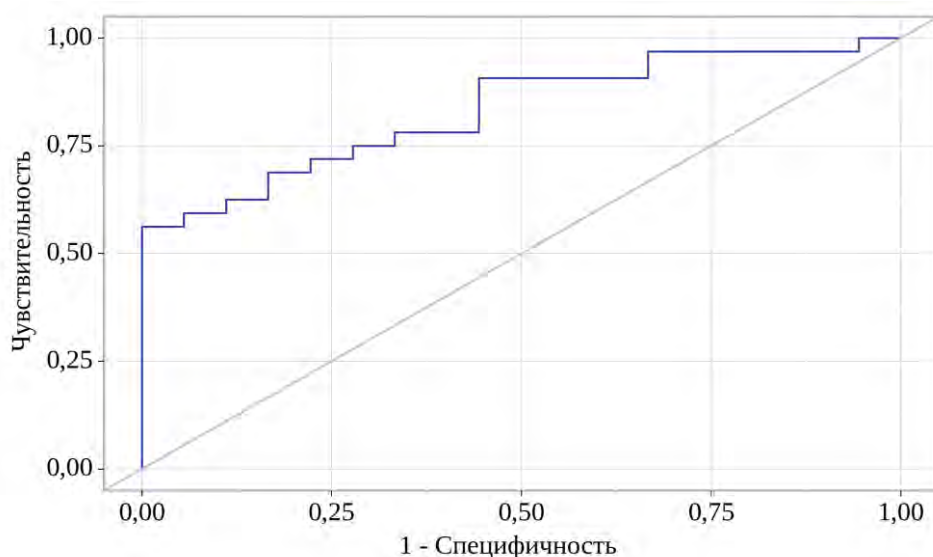
С учетом определения уровня sVCAM-1 была разработана комбинированная (клинические данные - СЗРП, нарушение МПК и ФПК + уровень содержания sVCAM-1) прогностическая модель для определения вероятности развития осложнения в неонатальном периоде по комплексному показателю. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

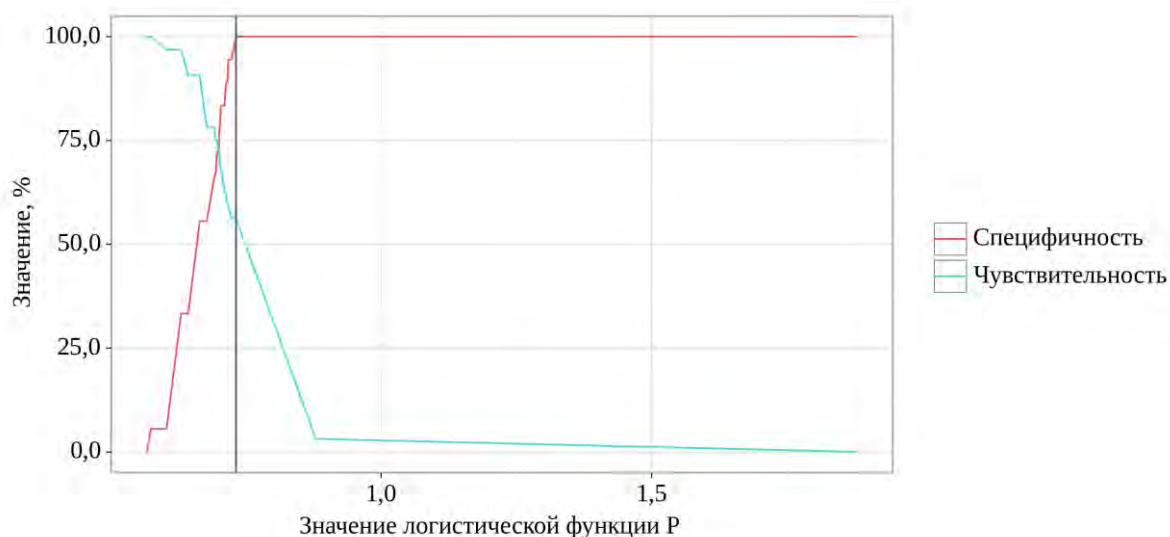
$$z = -3,869 + 0,004X_{sVCAM-1} + 1,946X_{ЗРП} + 1,043X_{Нарушение\ МПК\ и\ ФПК}$$

где P – вероятность наличия комплексного показателя,  $X_{sVCAM-1}$  – sVCAM-1 (нг/мл),  $X_{ЗРП}$  – ЗРП (0 – Отсутствие ЗРП, 1 – Наличие ЗРП),  $X_{Нарушение\ МПК\ и\ ФПК}$  – Нарушение МПК и ФПК (0 – Отсутствие нарушения МПК и ФПК, 1 – Наличие нарушения МПК и ФПК). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

При оценке вероятности наличия комплексного показателя от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



**Рисунок 53. ROC-кривая, характеризующая вероятность осложненного течения раннего неонатального периода по комплексному показателю от значения логистической функции P**



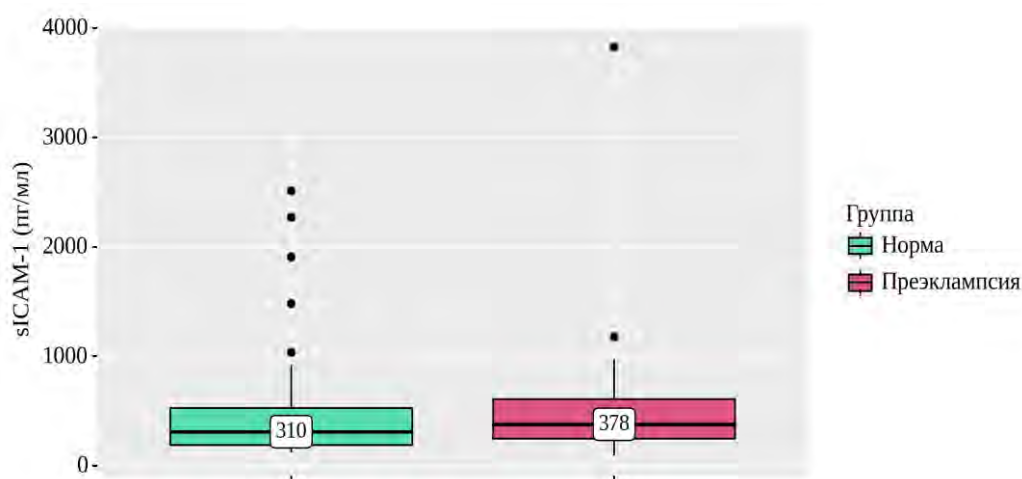
**Рисунок 54. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P**

Согласно проведённому ROC-анализу, площадь под кривой составила  $0,832 \pm 0,057$  с 95% ДИ: 0,721 – 0,943. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, составило 0,697. Чувствительность и специфичность модели составили **71,9%** и **77,8%**, соответственно. Осложненное течение раннего неонатального периода прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей.

По сравнению с неосложненной беременностью уровень молекулы адгезии sVCAM-1 у женщин с ПЭ значительно повышен. В то же время уровень sVCAM-1 в плазме крови при ранней и тяжелой ее формах выше, чем при поздней и умеренной. Повышение уровня sVCAM-1 коррелирует с развитием ЗРП и осложнений в раннем неонатальном периоде. Уровень sVCAM-1 в плазме крови позволяет диагностировать ПЭ, прогнозировать ее тяжесть, фенотип и вероятность осложненного течения раннего неонатального периода.

### sICAM-1

При анализе содержания растворимой формы молекулы клеточной адгезии sICAM-1 в плазме крови женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией (ПЭ) не было выявлено достоверных различий ( $p=0,548$ ). Содержание sICAM-1 в контрольной группе составило 310,50 (190,50; 526,750) пг/мл, у женщин с ПЭ 378,50 (245,250; 610,250) пг/мл (Рис.55).



**Рисунок 55. Анализ sICAM-1 в зависимости от группы**

### sE-селектин

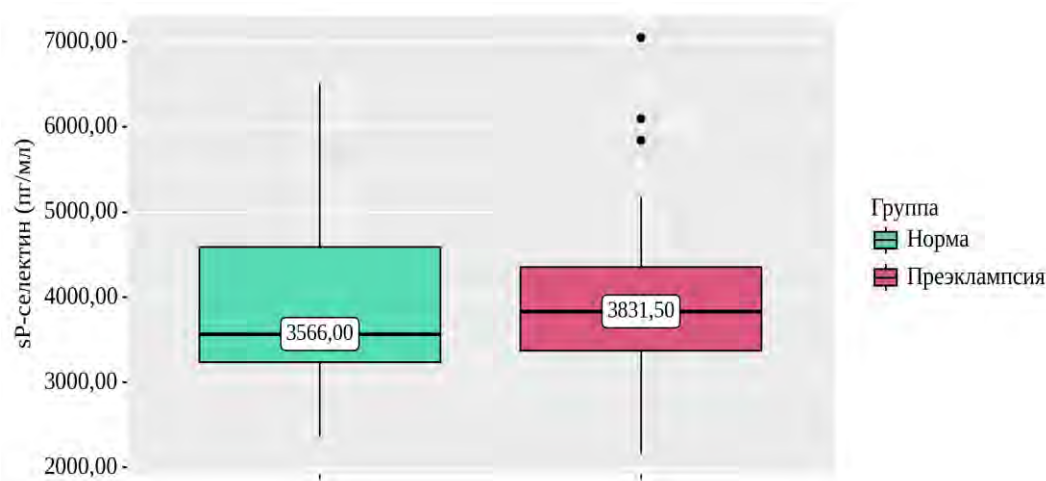
При сравнении содержания растворимой формы молекулы клеточной адгезии sE-селектина в плазме крови женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии (ПЭ) не было значимых различий ( $p=0,077$ ). Содержание sE-селектина в контрольной группе составило 2476,750 (2079,750; 3414,250) пг/мл, у женщин с ПЭ 2939,00 (2456,375; 3564,125) пг/мл (Рис.56).



**Рисунок 56. Анализ sE-селектина в зависимости от группы**

### sP-селектин

При сравнении содержания растворимой формы молекулы клеточной адгезии sP-селектина в плазме крови женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии (ПЭ) не было выявлено достоверных различий ( $p=0,551$ ). Содержание sP-селектина в контрольной группе составило 3566,0 (3236,50; 4587,875) пг/мл, у женщин с ПЭ 3831,50 (3370,50; 4353,750) пг/мл (Рис.57).



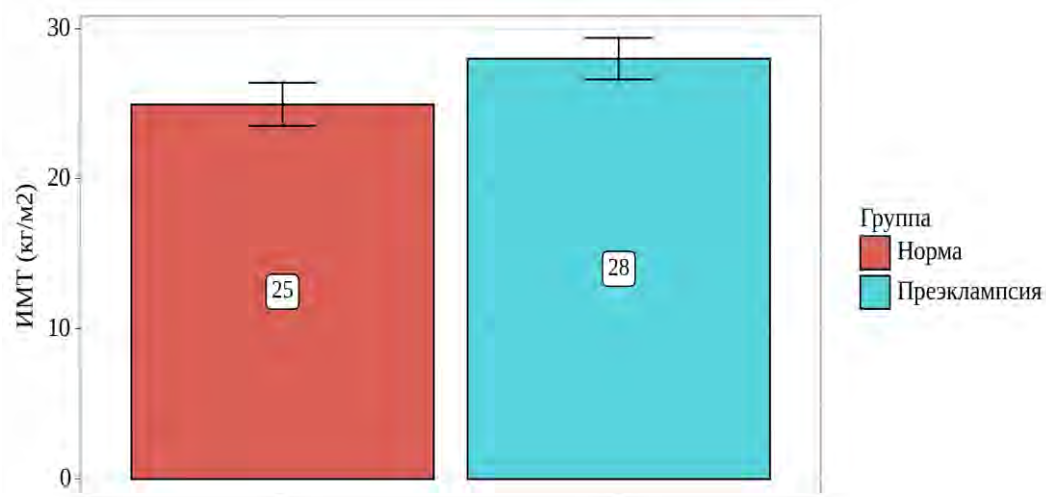
**Рисунок 57. Анализ sP-селектина в зависимости от группы**

### **3.3. Содержание различных форм E-кадгерина в плазме крови и ткани плаценты у беременных с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии**

Для определения содержания sE-кадгерина в плазме крови (sE-cad), а также sE-кадгерина и мембранной формы E-кадгерина (sE-cad и E-cad) в плаценте было проведено исследование образцов крови и плацентарной ткани у 55 женщин. Из 55 женщин в 35 наблюдениях беременность была осложнена ПЭ (они составили основную группу), у 20 здоровых женщин с неотягощенным анамнезом беременность протекала без осложнений (контрольная группа).

Из 35 наблюдений основной группы в 16 (45,7%) имела место ранняя ПЭ, а в 19 (54,3%) поздняя. Умеренная ПЭ зафиксирована в 25 наблюдениях (71,5%), тяжелая - в 10 (28,5%).

В основной группе возраст женщин в среднем составил 35 (6) лет, а в контрольной группе 34 (4) ( $p=0,302$ ). ИМТ у пациенток с ПЭ составил в среднем 28 (4) кг/м<sup>2</sup> и оказался выше, чем у пациенток с физиологическим течением беременности, у которых в среднем составил 25 (3) ( $p=0,005$ ) (рис. 58).



**Рисунок 58. ИМТ в контрольной группе и при преэклампсии**

Структура соматической патологии обеих групп представлена в таблице 15. Статистически значимых различий найдено не было. Следует отметить, что в основной группе было 6 женщин с ХАГ. У 3 из них во время беременности развилась ПЭ умеренной степени тяжести (12%) и у 3 – тяжелая ПЭ (30%).

**Таблица 15. Структура соматической патологии в контрольной группе и при преэклампсии**

Заболевание	ПЭ (n=35) абс.ч (%)	Группа контроля (n=20) абс.ч(%)	P-value
Хроническая артериальная гипертензия	6 (17,1%)	-	
Миопия	13 (38,2)	11 (52,4)	0,304
Хронический гастрит	5	2	0,696



	(14,7)	(9,5)	
Дискинезия желчевыводящих путей	2 (5,9)	-	
Хронический цистит	6 (17,1)	3 (14,3)	0,837
Хронический пиелонефрит	5 (14,7)	3 (14,3)	0,943
Варикозное расширение вен н/к	5 (14,7)	2 (9,5)	0,696
Тромбофилия	7 (20,6)	2 (9,5)	0,457

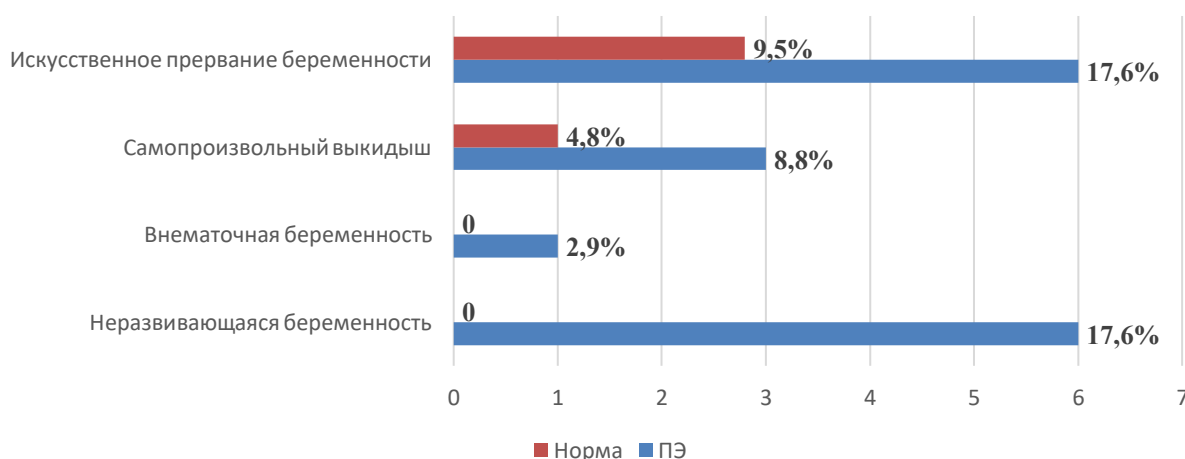
В структуре гинекологических заболеваний также не было выявлено достоверных различий. Эктопия шейки матки в анамнезе была у 3 пациенток с ПЭ (8,8%) и у 6 с физиологически протекающей беременностью (28,6%) ( $p=0,071$ ). ВЗОМТ имели место в анамнезе у 3 женщин из группы ПЭ (8,8%) и у 1 женщины из группы контроля (4,8%) ( $p=1$ ). Миома матки встретилась у 1 пациентки с ПЭ (2,9%) и у 2 пациенток в группе контроля (9,5%) ( $p=0,551$ ). Вирус папилломы человека (ВПЧ) встретился у 2 пациенток из группы ПЭ (5,9%) и у 1 из группы контроля (4,8%) ( $p=1$ ) (Табл. 16).

**Таблица 16. Структура гинекологических заболеваний в группах**

<b>Заболевание</b>	<b>ПЭ (n=35) абс.ч(%)</b>	<b>Группа контроля (n=20) абс.ч(%)</b>	<b>p-value</b>
Эктопия шейки матки	3 (8,8)	6 (28,6)	0,071
ВЗОМТ	3 (8,8)	1 (4,8)	0,624
Миома матки	1 (2,9)	2 (9,5)	0,551
ВПЧ	2 (5,9)	1 (4,8)	0,911

Значимых отличий в gravidности и паритете родов женщин из основной и контрольной групп выявлено не было. В основной группе было 17 первобеременных (50%), в то время как в группе контроля их было 11 (52,4%) ( $p=0,864$ ). Число первородящих из основной группы составило 24 (70,6%), а в группе контроля 14 (66,7%) ( $p=0,760$ ).

При анализе предыдущих беременностей было выявлено, что неразвивающаяся беременность в анамнезе была у 6 женщин из основной группы (17,6%) и ни у одной из группы контроля ( $p=0,072$ ). Внематочная беременность встретилась в предыдущую беременность только у одной женщины в группе ПЭ (2,9%). У 3 женщин из группы ПЭ был самопроизвольный выкидыш (8,8%), а в группе контроля у 1 женщины (4,8%) ( $p=0,624$ ). Искусственное прерывание беременности в анамнезе имело место у 6 женщин из группы ПЭ (17,6%) и у 2 из группы контроля (9,5%) ( $p=0,470$ ) (рис. 59).



**Рисунок 59. Неблагоприятные исходы предыдущих беременностей у женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии**

В течение данной беременности ОРВИ имели место у 7 пациенток из основной группы (20,6%) и у 3 пациенток из группы контроля (14,3%) ( $p=0,725$ ). Анемия осложнила 10 беременностей (29,4%) женщин из группы ПЭ, и 10 (50,0%) – в группе контроля ( $p=0,113$ ). Ранний токсикоз беременных наблюдался у 13 женщин из группы ПЭ (38,2%) и у 7 из группы контроля (33,3%) ( $p=0,714$ ). Угроза прерывания беременности в ранние сроки встретилась в 13 наблюдениях у женщин из основной группы (38,2%) и у 4 женщин из группы контроля (20,0%) ( $p=0,135$ ).

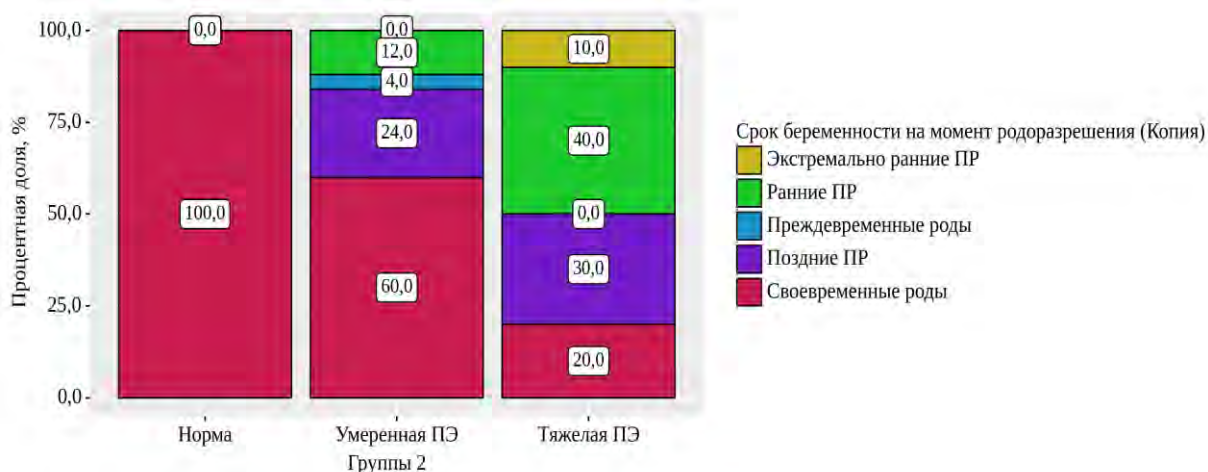
При ПЭ у 4 женщин беременность была осложнена ИЦН (11,4) и у 2 женщин из группы контроля (10,0) (Табл. 17).

**Таблица 17. Осложнения данной беременности у женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии**

<b>Осложнение</b>	<b>ПЭ (n=35) абс.ч(%)</b>	<b>Группа контроля (n=20) абс.ч(%)</b>	<b>p-value</b>
ОРВИ во время беременности	7(20,6)	3(14,3)	0,725
Анемия беременных	10(29,4)	10(47,6)	0,173
Ранний токсикоз	13(38,2)	7(33,3)	0,714
Угроза прерывания беременности	13(38,2)	4(19)	0,135
ИЦН	4 (11,8)	2(10,0)	0,978

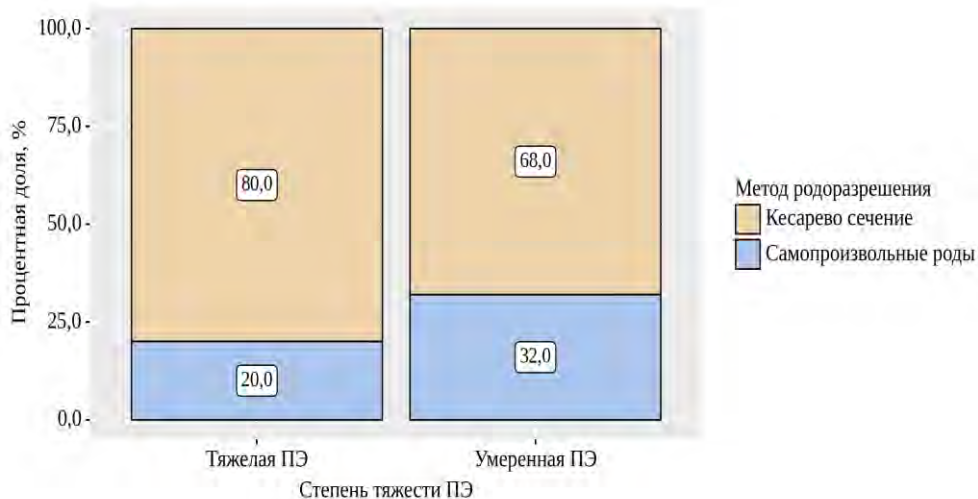
В основной группе 11 беременных с умеренной ПЭ (44%) и 5 женщин с тяжелой ПЭ (50%) имели место нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока. ЗРП был обнаружен в 8 наблюдениях у женщин с тяжелой ПЭ (32%) и у 4 женщин с умеренной ПЭ (40%).

В контрольной группе все роды произошли в срок. При тяжелой ПЭ срок беременности на момент родоразрешения был значимо меньше. Эстремально ранние преждевременные роды (ПР) были отмечены у одной пациентки с тяжелой ПЭ (10%). Ранние ПР при умеренной ПЭ произошли в 3 (12%), а при тяжелой ПЭ в 4 наблюдениях (40%). ПР были зафиксированы только у 1 пациентки с умеренной ПЭ (4%). Поздние ПР имели место у 6 пациенток с умеренной ПЭ (24%) и у 3 (30%) с тяжелой ПЭ (Рис. 60).



**Рисунок 60. Срок беременности на момент родоразрешения у женщин с физиологически протекающей беременностью и при умеренной и тяжелой преэклампсии**

В группе контроля все роды были самопроизвольными. Операция кесарева сечения была выполнена 17 беременным с умеренной ПЭ (68%) и 8 – с тяжелой ПЭ (80%) (Рис. 61).



**Рисунок 61. Метод родоразрешения у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией**

Показаниями к кесареву сечению в большинстве случаев явилась нестабильность артериального давления и нарастание тяжести ПЭ.

Таким образом, женщины сравниваемых групп были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим и антропометрическим характеристикам. Однако имелись различия в частоте ЗРП, методах и сроке родоразрешения, что обусловлено наличием ПЭ в основной группе.

В группе контроля все дети были рождены в срок. Масса новорожденных в группе контроля составила в среднем  $3204 \pm 345$  г. Рост новорожденных составил 51 (50 – 52). Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте была от 7 до 8 баллов, а на 5-ой минуте от 8 до 9 баллов. Все дети поступали в отделение физиологии новорождённых.

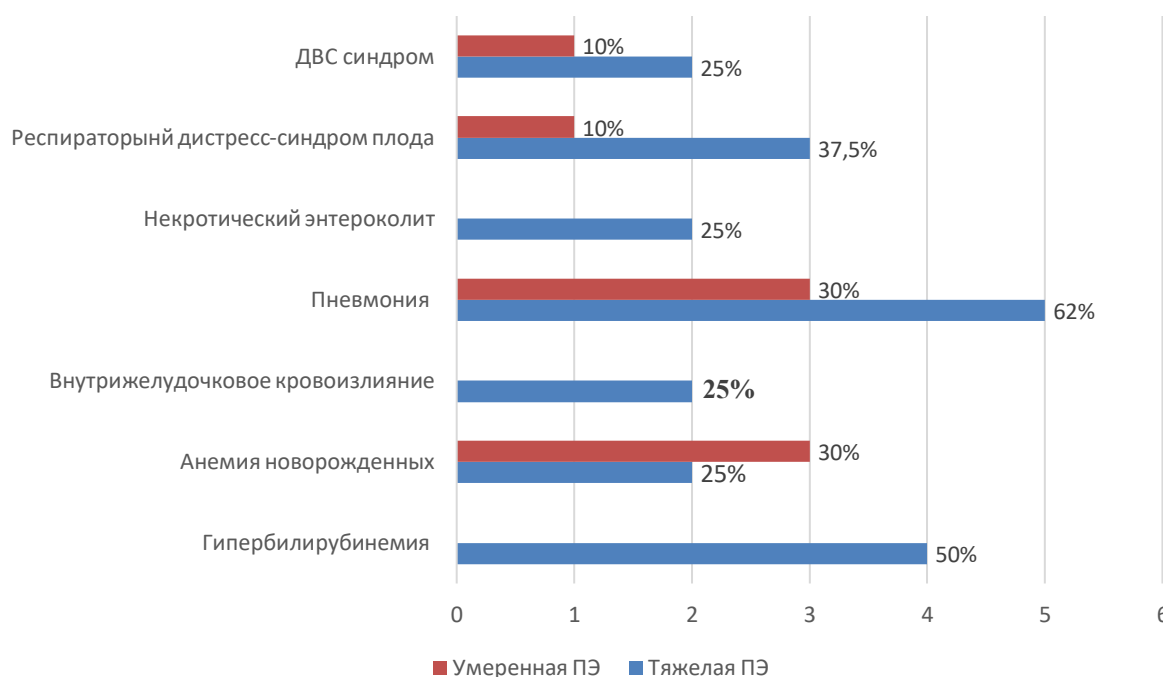
Своевременные роды имели место у 15 пациенток с умеренной ПЭ и 2 - с тяжелой ПЭ. Масса доношенных новорожденных при ПЭ составила  $3100 \pm 373$  г. Рост новорожденных составил 50 (49 – 52) см. Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте варьировала от 7 до 9 баллов, а на 5-ой минуте от 8 до 9. Все доношенные дети этой группы поступали в отделение новорожденных. Осложнений в раннем неонатальном периоде у них не было.

Недоношенные дети при умеренной ПЭ родились в 10 наблюдениях, а при тяжелой ПЭ в 8 наблюдениях. Масса недоношенных детей, рожденных от матерей с умеренной ПЭ, составила  $1747 \pm 650$  г, а от матерей с тяжелой ПЭ  $1606 \pm 738$ . Рост новорожденных составил при умеренной ПЭ 45 (39-46 см), а при тяжелой ПЭ 42 (38-47 см). На 1-ой минуте оценка по шкале Апгар варьировала от 4 до 8 баллов, а на 5-ой минуте от 7 до 9 баллов.

При умеренной ПЭ 3 новорожденных (30%) поступили в отделение патологии новорожденных (ОПН) и 6 (60%) в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). В группе тяжелой ПЭ 2 детей (25%) поступили в ОПН и 5 в ОРИТН (62,5%).

Заболеваемость в раннем неонатальном периоде более выражена при тяжелой ПЭ. Гипербилирубинемия встретилась в 4 наблюдениях только у детей, рождённых от матерей с тяжелой ПЭ ( $p=0,023$ ). Анемия новорожденных при умеренной ПЭ выявлена в 3 наблюдениях (30%), а при тяжелой ПЭ в 2 (25%) ( $p=1$ ). Пневмония новорожденных выявлена при умеренной ПЭ в 3 наблюдениях (30%),

а при тяжелой ПЭ в 5 наблюдениях (62%) ( $p=0,342$ ). Внутрижелудочковое кровоизлияние также, как и некротический энтероколит были зафиксированы в 2 наблюдениях (25%) только после тяжелой ПЭ ( $p=0,183$ ). Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-синдром) у новорожденного было выявлено в 1 наблюдении (10%) при умеренной ПЭ и в 2 наблюдениях при тяжелой ПЭ (25%) ( $p=0,559$ ). Респираторный дистресс-синдром был обнаружен в 1 наблюдении при умеренной ПЭ и в 3 наблюдениях при тяжелой ПЭ (рис. 62).

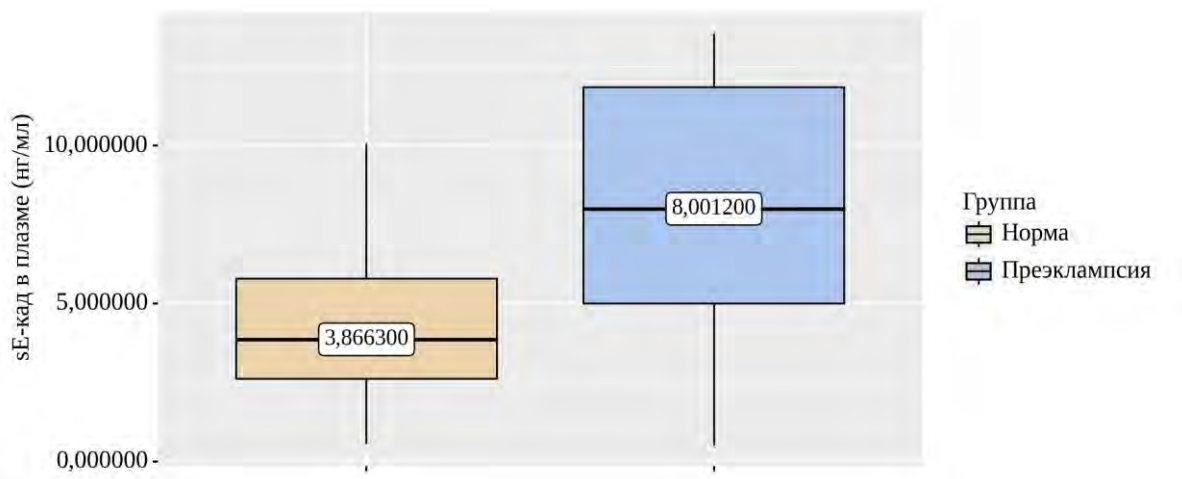


**Рисунок 62. Неонатальные исходы у недоношенных новорождённых при умеренной и тяжелой преэклампсии**

Таким образом, среди доношенных новорожденных обеих групп не имелось отличий по массо-ростовым характеристикам, оценке состояния при рождении и течению раннего неонатального периода. Недоношенные новорожденные имели место только в группе ПЭ, что и обусловило отличия по вышеуказанным показателям, а также наличие осложнений в раннем неонатальном периоде.

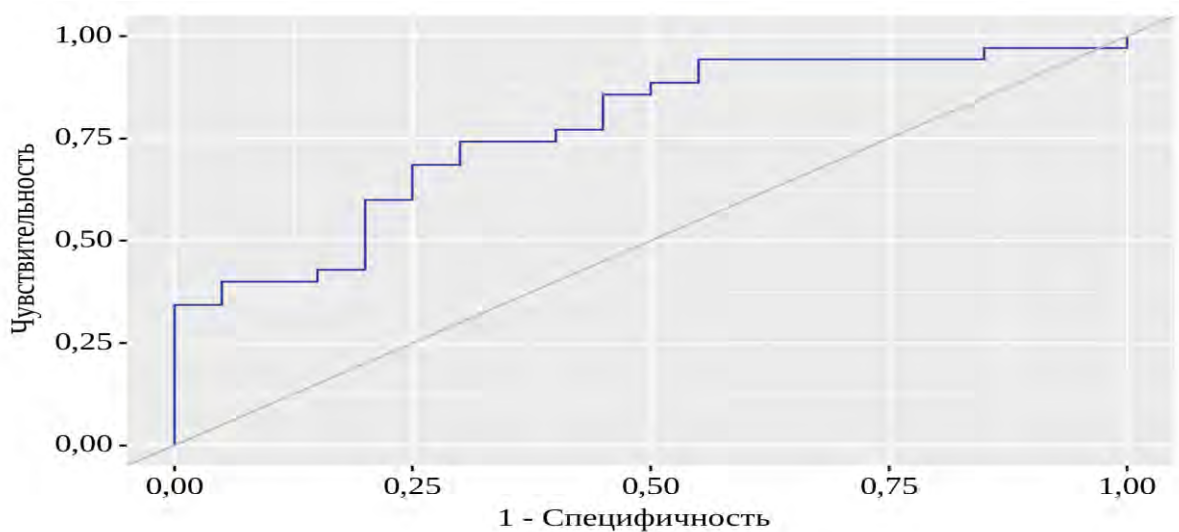
Содержание sE-кадгерина в крови при физиологической беременности и преэклампсии

Содержание sE-кадгерина в периферической крови женщин контрольной группы составило 3,87 (2,61; 5,79) нг/мл, у женщин с ПЭ 8,001 (4,99; 11,85) нг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 63).



**Рисунок 63. Содержание sE-кад в плазме крови при неосложненном течении беременности и преэклампсии**

С целью определения уровня sE-кадгерина, который можно использовать для диагностики ПЭ был проведён ROC-анализ. AUC составила  $0,771 \pm 0,063$  с 95% ДИ: 0,649 – 0,894. При оценке зависимости вероятности преэклампсии от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рис. 64). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, составило 0,575. Чувствительность 74,3%, специфичность 70,0%. На ПЭ указывает значение логистической функции P выше данной величины или равное ей.



**Рисунок 64. ROC-кривая, характеризующая вероятность ПЭ от значения логистической функции P**

Для повышения точности диагностики ПЭ была разработана комбинированная модель на основе суммы клинических и лабораторных данных (sE-кадгерина, отёков, нарушения МПК и ФПК) методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

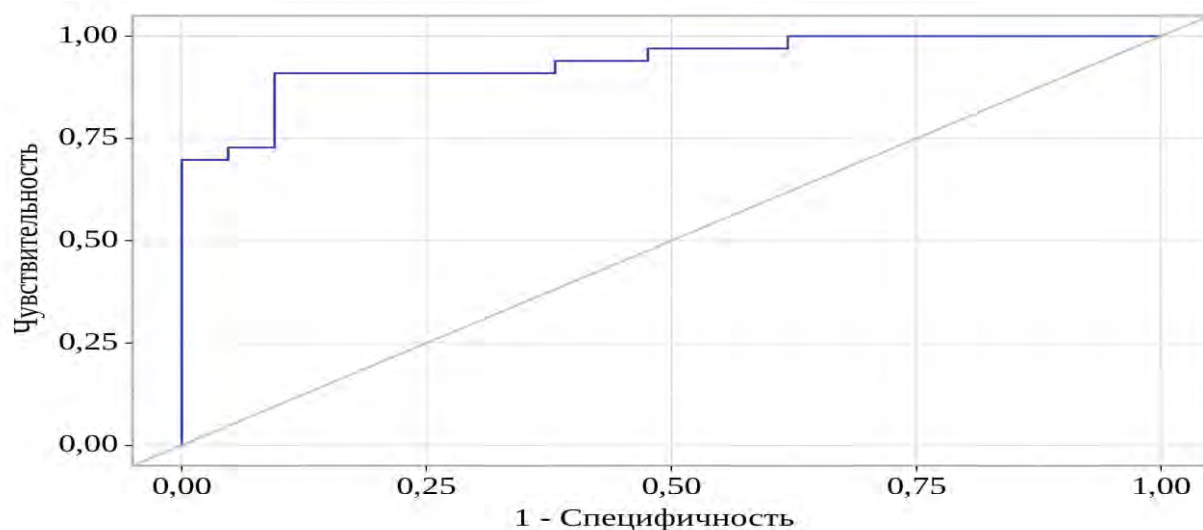
$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -2,596 + 0,168X_{sE-кадгерин} + 2,874X_{Отёки} + 21,839X_{Нарушение\ МПК\ и\ ФПК}$$

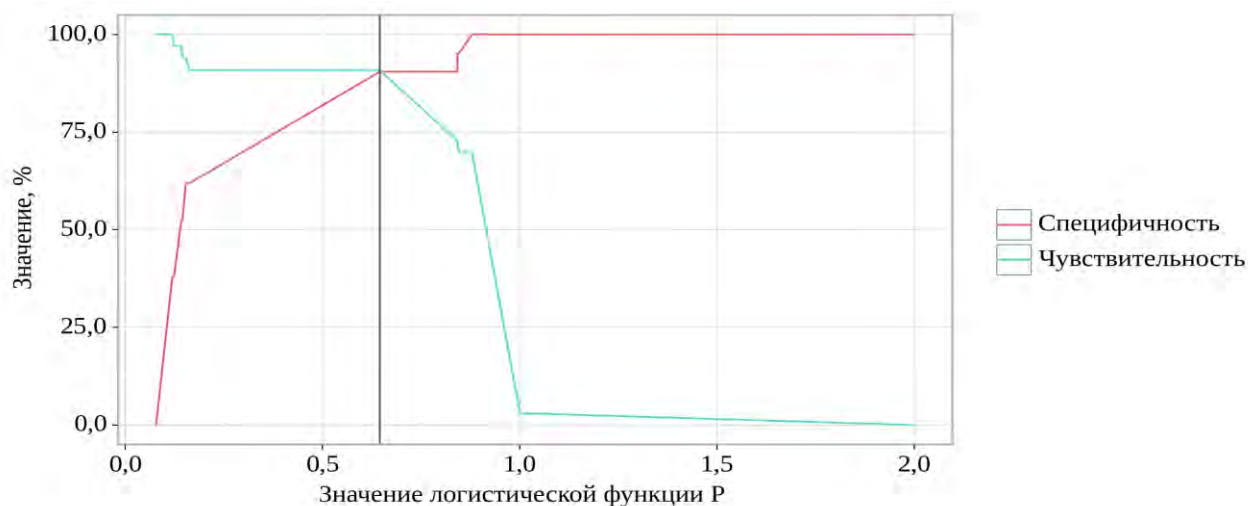
где P – вероятность преэклампсии,  $X_{sE-кадгерин}$  – sE-кадгерин (нг/мл),  $X_{Наличие\ отёков}$  – Отёки (0 – Отсутствие отёков, 1 – Наличие отёков),  $X_{Наличие\ нарушения\ МПК\ и\ ФПК}$  – Нарушение МПК и ФПК (0 – Отсутствие нарушения МПК и ФПК, 1 – Наличие нарушения МПК и ФПК). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

При оценке зависимости вероятности преэклампсии от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.





**Рисунок 65. ROC-кривая, характеризующая вероятность ПЭ от значения логистической функции P комбинированной прогностической модели на основе суммы клинических и лабораторных данных**

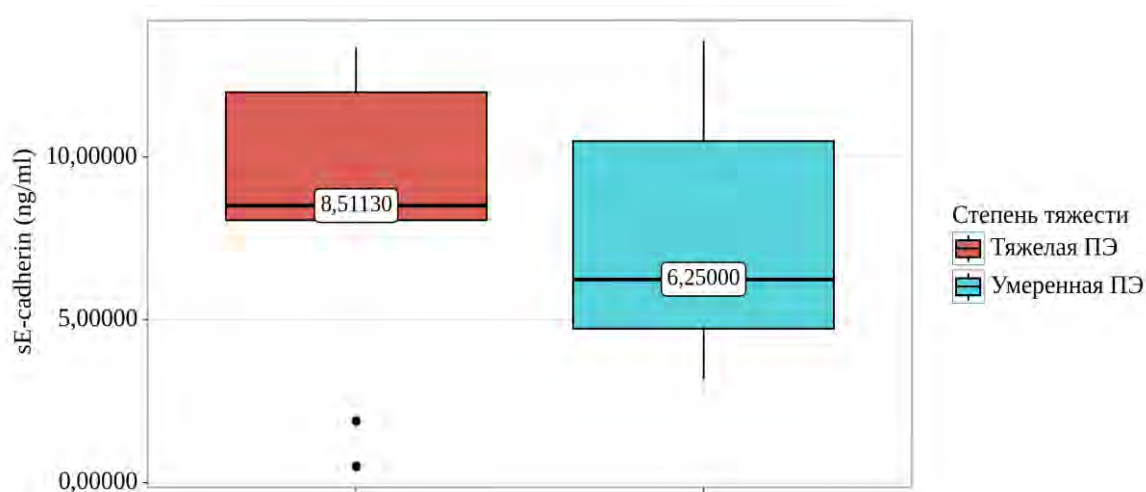


**Рисунок 66. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции комбинированной модели на основе суммы клинических и лабораторных данных**

AUC составила  $0,937 \pm 0,033$  с 95% ДИ: 0,872 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность модели составили 90,9% и 90,5%, соответственно. Пороговое значение

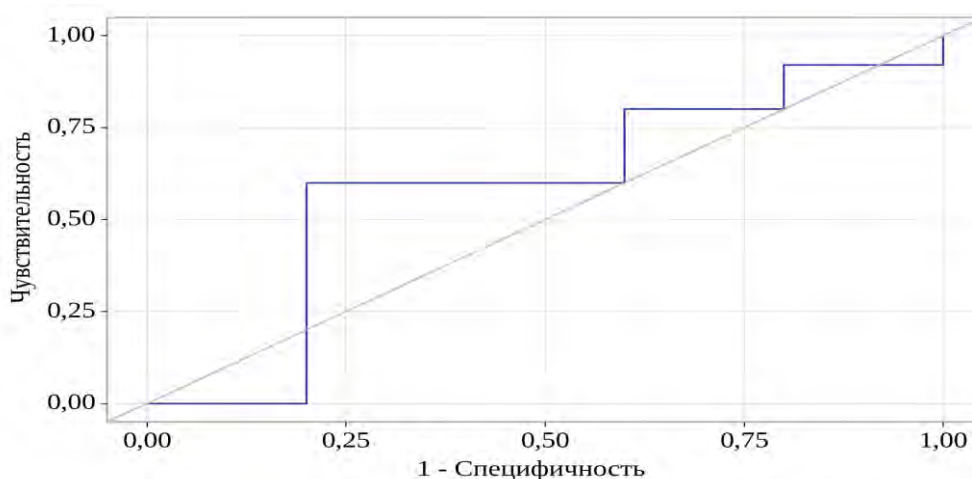
логистической функции  $P$  в точке cut-off, составило 0,645. ПЭ соответствовало значению логистической функции  $P$  выше данной величины или равное ей.

Далее был проведен анализ содержания sE-кадгерина в зависимости от степени тяжести ПЭ. У 10 пациенток с тяжелой ПЭ, медиана содержания sE-кадгерина в плазме крови составила 8,51130 (8,06062; 11,99200) нг/мл. При умеренной ПЭ ( $n=25$ ) эта величина была меньше и составила 6,25000 (4,72760; 10,48900) нг/мл ( $p=0,443$ ).

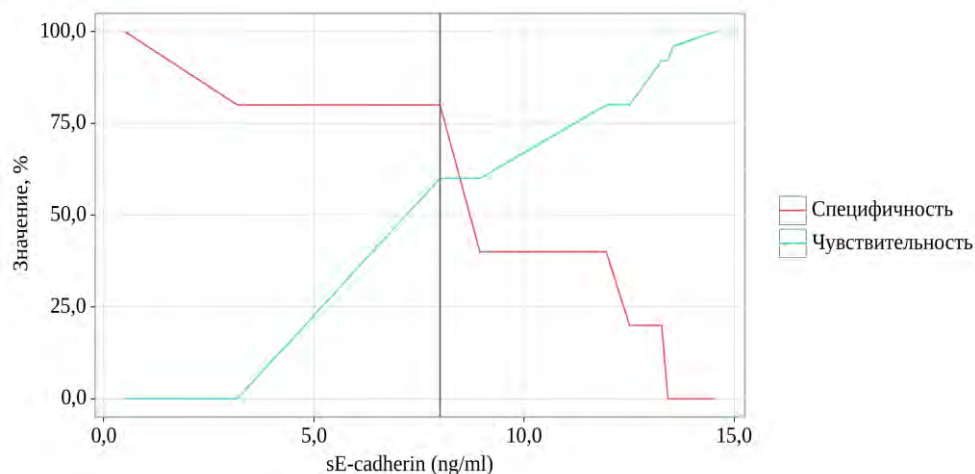


**Рисунок 67.** Анализ sE-кадгерина в зависимости от степени тяжести преэклампсии

С помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.



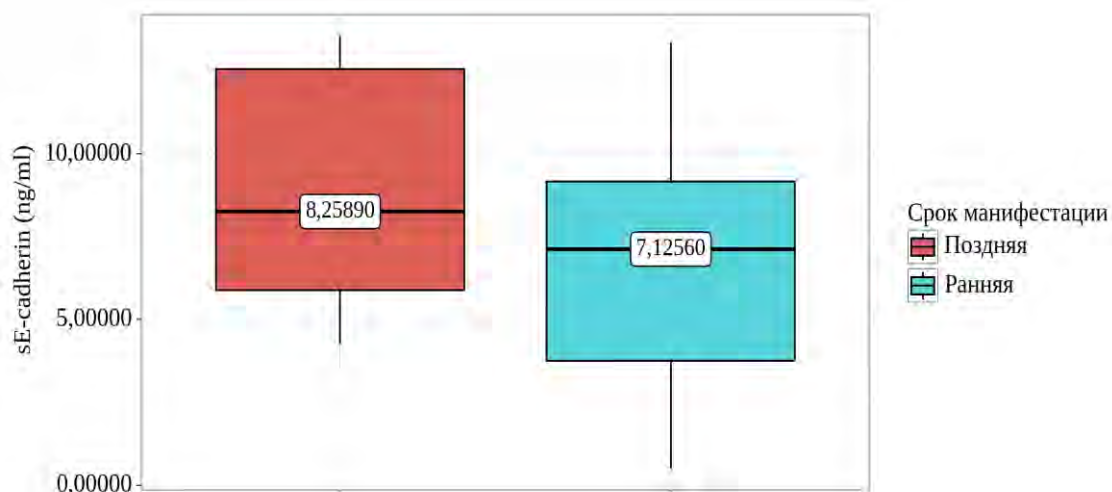
**Рисунок 68.** ROC-кривая, характеризующая вероятность тяжелой ПЭ в зависимости от содержания sE-кадгерина в плазме крови



**Рисунок 69. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений sE-кадгерина**

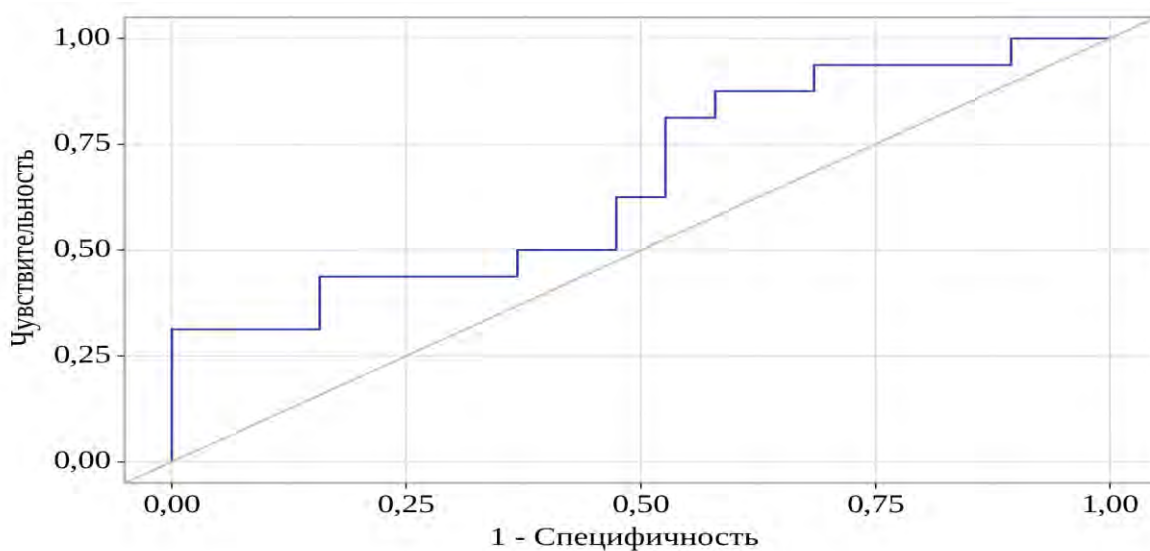
AUC составила  $0,584 \pm 0,110$  с 95% ДИ:  $0,368 - 0,800$ . Чувствительность и специфичность модели составили 60,0% и 80,0%, соответственно. Пороговое значение sE-кадгерина в точке cut-off, составило 8,001 нг/мл. Предполагалось, что умеренная ПЭ будет прогнозироваться при значении sE-кадгерина ниже данной величины. Однако, полученная модель не была статистически значимой ( $p = 0,443$ ).

Так же был проведен анализ содержания sE-кадгерина в зависимости от срока манифестации ПЭ. При раннем развитии ПЭ ( $n=16$ ) содержание sE-кадгерина в плазме крови была 7,12560 (3,75948; 9,16983) нг/мл. В 19 наблюдениях, у пациенток с поздним развитием ПЭ содержание sE-кадгерина составила 8,25890 (5,88430; 12,55650) нг/мл ( $p=0,098$ ) (рис. 70).

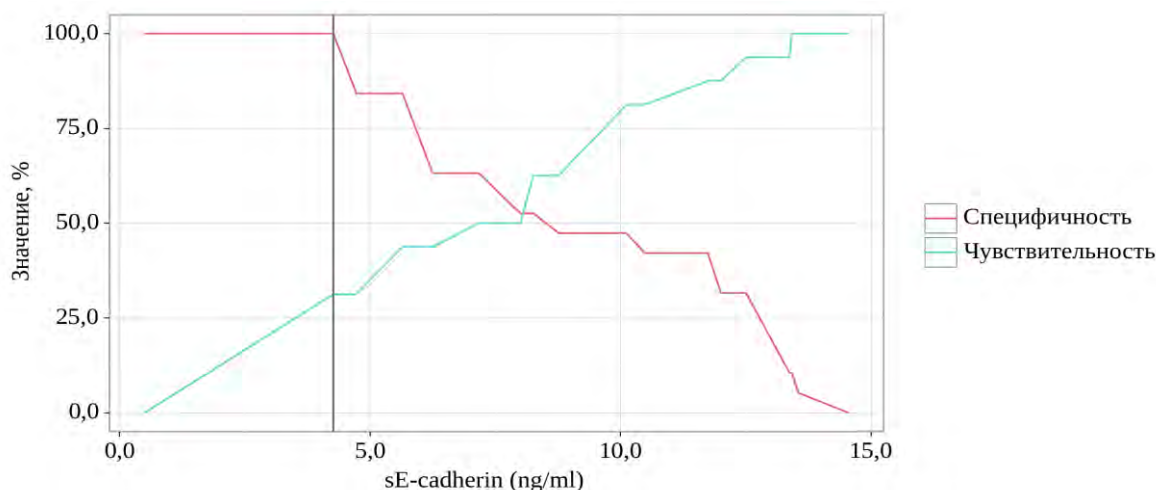


**Рисунок 70. Анализ sE-кадгерина в зависимости от срока манифестации**

При применении ROC-анализа была получена кривая.



**Рисунок 71. ROC-кривая, характеризующая вероятность ранней ПЭ в зависимости от sE-кадгерина**

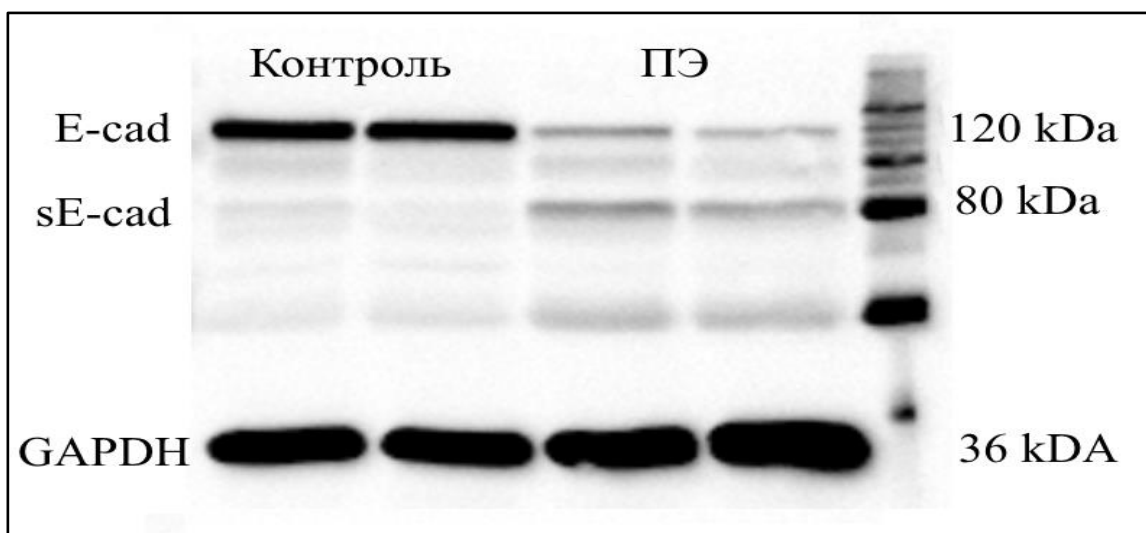


**Рисунок 72. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений sE-кадгерина**

AUC составила  $0,664 \pm 0,092$  с 95% ДИ: 0,484 – 0,845. Чувствительность и специфичность модели составили 31,2% и 100,0%, соответственно. Пороговое значение составило 4,268 нг/мл. Предполагалось, что ранняя ПЭ будет прогнозироваться при значении sE-кадгерина ниже данной величины. Однако, полученная модель не была статистически значимой ( $p = 0,098$ ).

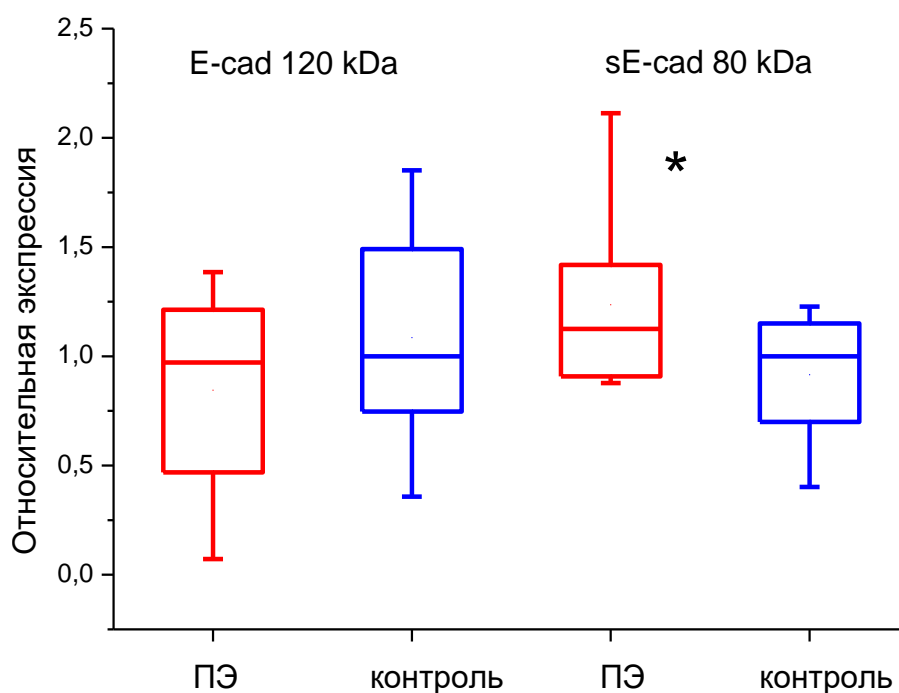
Содержание sE-кадгерина в ткани плаценты при физиологической беременности и ПЭ

Далее мы определили содержание sE-кадгерина и E-кадгерина в плаценте с помощью вестерн-блота. В результате проведённого исследования мы обнаружили, что плаценте женщин группы ПЭ содержание sE-кадгерина выше (1,13(0,91; 1,42) отн.ед.), чем у женщин группы контроля (1(0,7; 1,15) отн.ед.),  $p=0,037$  (Рис. 73).



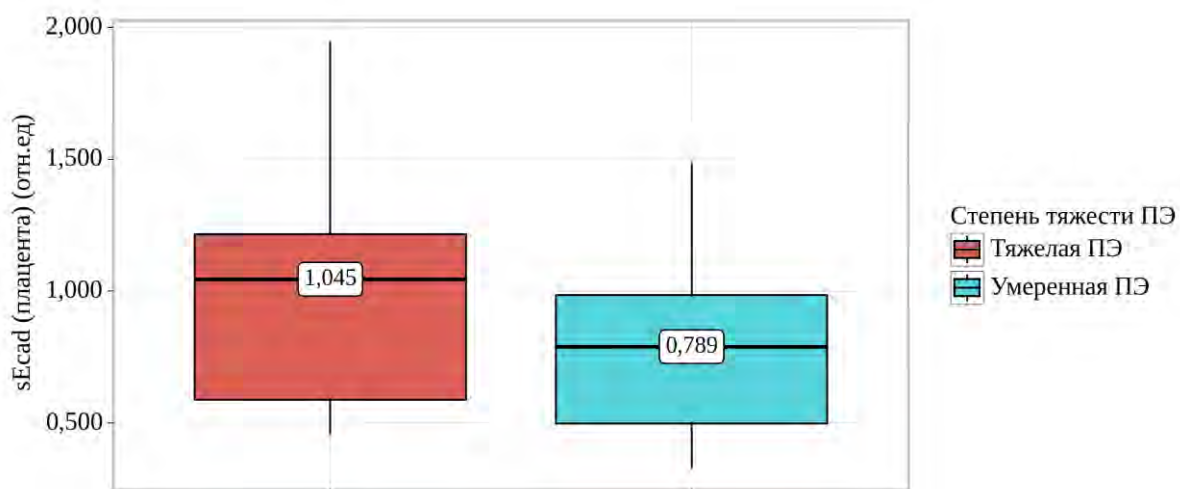
**Рисунок 73. Содержание мембранной формы E-кадгерина и sE-кадгерина в тканях плацент при физиологической беременности и при преэклампсии (Вестерн-блот)**

Экспрессия E-кадгерина в группе ПЭ (0,98 (0,47; 1,21) отн.ед.) при сравнении с группой контроля (1 (0,7; 1,15) отн. ед) статистически не различались.



**Рисунок 74. Сравнение содержания мембранной формы E-кадгерина и sE-кадгерина в тканях плацент при физиологической беременности и при преэклампсии (Вестерн-блот)**

При сравнении содержания sE-кадгерина в плаценте при умеренной и тяжелой ПЭ значимой разницы выявлено не было (рис. 75).



**Рисунок 75. Содержание sE-кадгерина в ткани плаценты в зависимости от степени тяжести ПЭ**

В группе умеренной ПЭ содержание sE-кадгерина в плаценте составило 0,789 (0,498; 0,984) отн.ед., а при тяжелой ПЭ - 1,045 (0,589; 1,215) ( $p=0,249$ ). Не было выявлено значимых различий при сравнении содержания sE-кадгерина в тканях плацент у женщин с ранней и поздней манифестацией ПЭ. При сравнении содержания мембранного E-кадгерина при ранней и поздней, а также при умеренной и тяжелой ПЭ достоверных различий выявлено не было.

Таким образом, в нашем исследовании мы обнаружили увеличение концентрации растворимой формы sE-кадгерина в плазме крови и плаценте во время беременности, осложненной ПЭ. Увеличение уровня sE-кадгерина является следствием разрушения E-кадгерина и указывает на нарушение межклеточных контактов трофобласта, что сопровождается увеличением проницаемости плацентарного барьера. Была обнаружена только тенденция повышения уровня содержания растворимой формы sE-кадгерина в плазме и плаценте при тяжелой форме ПЭ по сравнению с умеренной. Уровень содержания sE-кадгерина позволяет прогнозировать развитие ПЭ с чувствительностью 74,3% и специфичностью 70,0%. При комбинации sE-кадгерина с клиническими данными качество модели возрастает до 90,9 и 90,5%, соответственно. Различий в

содержании указанных молекул в зависимости от фенотипа ПЭ нам выявить не удалось, что, возможно, обусловлено малочисленностью выборки.

### **3.4. Корреляционный анализ связи молекул клеточной адгезии с растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 и плацентарным фактором роста при преэклампсии**

Для изучения содержания про- и антиангиогенных факторов, а также их соотношения нами был проведён анализ 135 беременных, которые были включены в I и II этапы исследования. Группа контроля составила 50 беременных, а группа ПЭ (общее количество) – 85. Умеренная ПЭ имела место в 62 наблюдениях, а тяжелая в 23. При этом ранняя манифестация ПЭ была в 34 наблюдениях, а поздняя в 51. В 2 наблюдениях ПЭ анализ sFlt-1, PlGF и их соотношения не проводился, поэтому анализ проведен в 83 наблюдениях. Полученные данные представлены в таблицах 18-20.

**Таблица 18. Содержание маркеров ПЭ в группе контроля и при ПЭ**

Показатели	Категории	Группа			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
<b>PlGF</b>	Группа контроля	480	362 – 693	50	<0,001*
	Преэклампсия	77	49 – 119	83	
<b>sFlt-1</b>	Группа контроля	1957	1590 – 2624	50	<0,001*
	Преэклампсия	10430	7880 – 13925	83	
<b>sFlt-1/PlGF</b>	Группа контроля	4	3 – 7	50	<0,001*
	Преэклампсия	167	77 – 285	83	



**Таблица 19. Содержание маркеров ПЭ при умеренной и тяжелой ПЭ**

Показатели	Категории	Степень тяжести ПЭ			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
PIGF	Умеренная ПЭ	90	58-128	60	0,009*
	Тяжелая ПЭ	50	32 – 94	23	
sFlt-1	Умеренная ПЭ	10118	7508-12599	60	0,024*
	Тяжелая ПЭ	14035	9136 – 19571	23	
sFlt-1/PIGF	Умеренная ПЭ	114	70-222	60	<0,001*
	Тяжелая ПЭ	351	178 – 589	23	

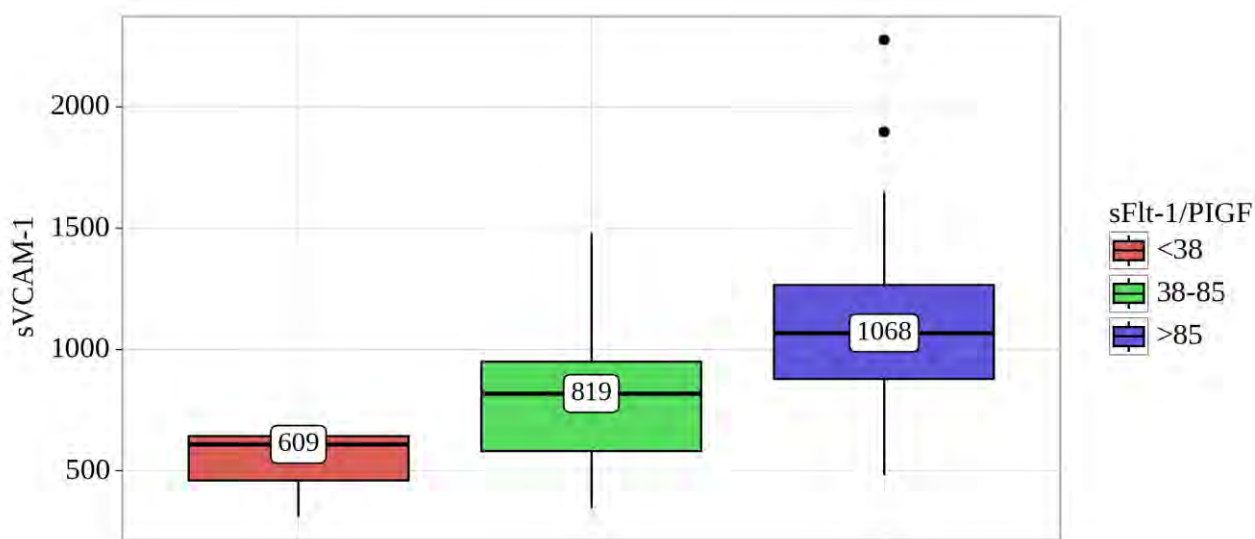
**Таблица 20. Содержание маркеров ПЭ в зависимости от фенотипа ПЭ**

Показатели	Категории	Фенотип ПЭ			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
PIGF	Ранняя ПЭ	94	64 - 148	34	< 0,001*
	Поздняя ПЭ	56	36 - 99	49	
sFlt-1	Ранняя ПЭ	11420	8911 - 15831	34	0,146
	Поздняя ПЭ	10008	7568 – 13184	49	
PIGF/sFlt-1	Ранняя ПЭ	255	106 - 388	34	0,002*
	Поздняя ПЭ	113	66 – 193	49	

**Таблица 21. Соотношение sFlt-1/PlGF при преэклампсии**

	<b>Категория соотношения</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>	<b>Умеренная ПЭ</b>	<b>Тяжелая ПЭ</b>
<b>Соотношение sFlt-1/PlGF</b>	<b>норма &lt;38</b>	6	7,2	4	2
	<b>«серая зона» 38-85</b>	17	20,5	15	2
	<b>преэклампсия &gt;85</b>	60	72,3	41	19

В результате полученных данных нами было выявлено, что у 6 беременных с ПЭ соотношение sFlt-1/PlGF было <38. Из них в 2 наблюдениях имела место тяжелая ПЭ. В 17 наблюдениях ПЭ соотношение sFlt-1/PlGF находилось в диапазоне 38-85 (Табл. 21). Таким образом, в 7,2% наблюдений имело место несовпадение клинических данных и результатов определения соотношения sFlt-1/PlGF, а в 20,5% результаты лабораторного исследования находились в «серой» зоне. Эти данные указывают на то, что у некоторых беременных с ПЭ будет недостаточно определения соотношения sFlt-1/PlGF для диагностики данного осложнения и потребуются применение дополнительных исследований, возможно – молекул клеточной адгезии. Так, нами обнаружено увеличение содержания sVCAM-1 параллельно с увеличением значений соотношения sFlt-1/PlGF (рис.76).



**Рисунок 76. Уровень sVCAM-1 в зависимости от рангового значения соотношения sFlt-1/PlGF**

С целью изучения взаимосвязи соотношения маркеров преэклампсии sFlt/PlGF с содержанием МКА в крови женщин с осложнённой ПЭ беременностью нами был проведён корреляционный анализ. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

*Корреляционный анализ взаимосвязи sVCAM-1 и PlGF.*

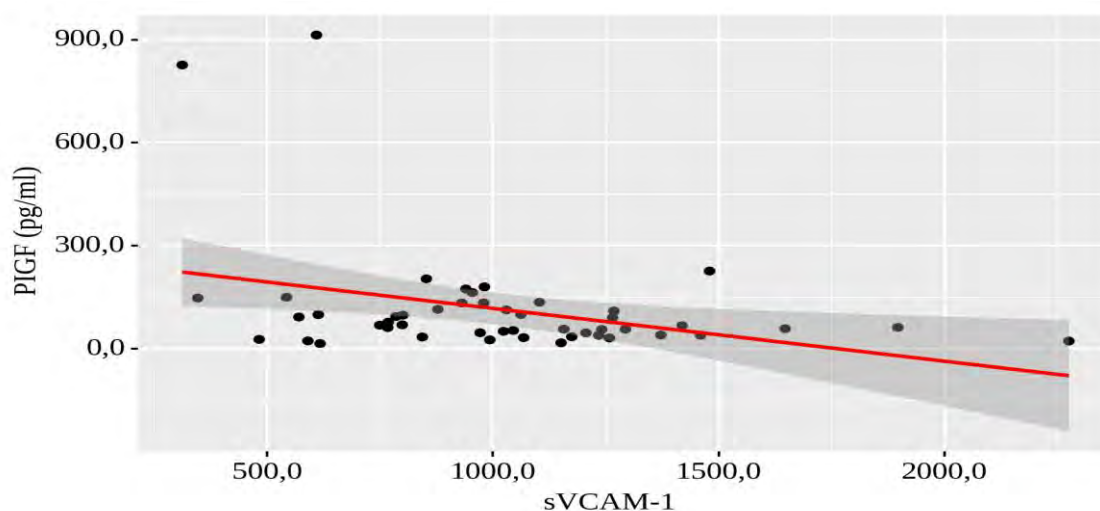
**Таблица 22. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sVCAM-1 и PlGF**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	$p$
sVCAM-1 – PlGF	-0,281	Слабая	0,053

При оценке связи sVCAM-1 и PlGF была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость PlGF от sVCAM-1 описывается следующим уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{PlGF}} = -0,154 \times X_{\text{sVCAM-1}} + 270,986$$

При увеличении sVCAM-1 на 1 следует ожидать уменьшение PlGF на 0,154 пг/мл. Полученная модель объясняет 12,0% наблюдаемой дисперсии PlGF.



**Рисунок 77. График регрессионной функции, характеризующий зависимость PlGF от sVCAM-1**

*Корреляционный анализ взаимосвязи sVCAM-1 и sFlt-1.*

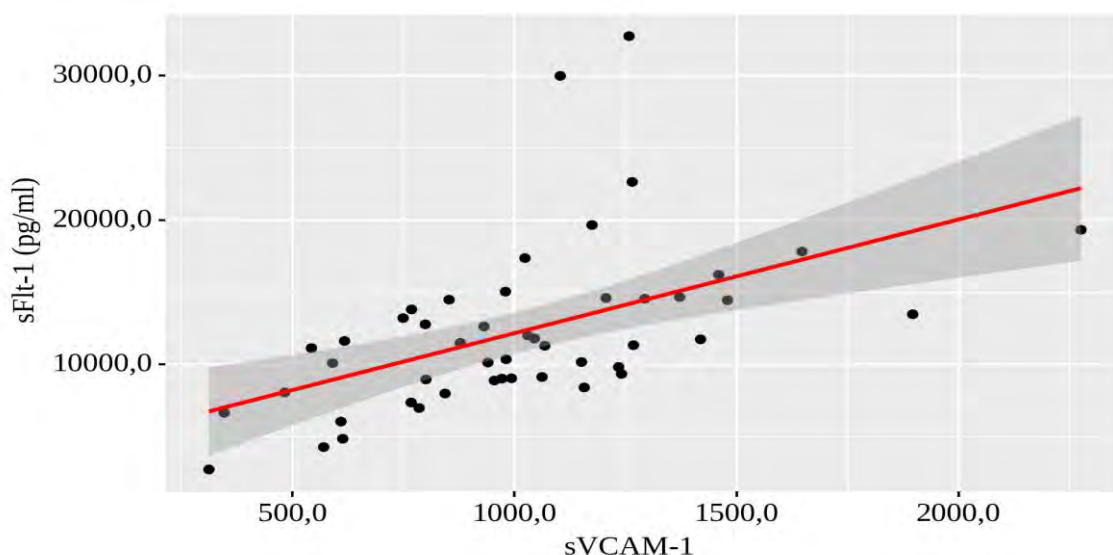
**Таблица 23. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sVCAM-1 и sFlt-1**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sVCAM-1 – sFlt-1	0,633	Заметная	<0,001*

При оценке связи была установлена заметной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость sFlt-1 от sVCAM-1 описывается уравнением:

$$Y_{sFlt-1} = 7,871 \times X_{sVCAM-1} + 4297,937$$

При увеличении sVCAM-1 на 1 следует ожидать увеличение sFlt-1 на 7,871 пг/мл. Полученная модель объясняет 27,1% наблюдаемой дисперсии sFlt-1.



**Рисунок 78. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня sFlt-1 от sVCAM-1 в крови**

*Корреляционный анализ взаимосвязи sVCAM-1 и sFlt-1/PlGF.*

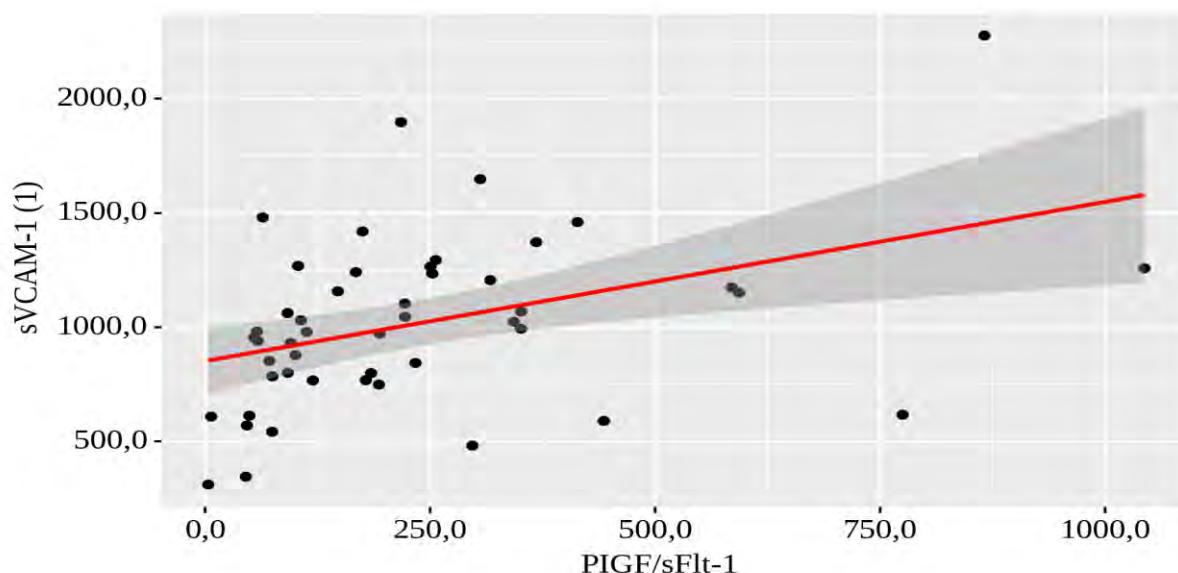
**Таблица 24. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня sVCAM-1 и соотношения sFlt-1/PlGF в крови при преэклампсии**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sVCAM-1 – sFlt-1/PlGF	0,470	Умеренная	<0,001*

При оценке связи sVCAM-1 и соотношения sFlt-1/PlGF была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость sVCAM-1 от sFlt-1/PlGF описывается уравнением:

$$Y_{sVCAM-1} = 0,696 \times X_{sFlt-1/PlGF} + 851,85$$

При увеличении sFlt-1/PlGF на 1 следует ожидать увеличение sVCAM-1 на 0,696 1. Полученная модель объясняет 16,8% наблюдаемой дисперсии sVCAM-1.



**Рисунок 79. График регрессионной функции, характеризующий зависимость sVCAM-1 от sFlt-1/PIGF**

*Корреляционный анализ взаимосвязи sICAM-1 и sFlt-1/PIGF.*

**Таблица 25. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sICAM-1 и соотношения sFlt-1/PIGF**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sICAM-1 – sFlt-1/PIGF	0,074	Нет связи	0,618

При оценке связи sICAM-1 и sFlt-1/PIGF связь отсутствовала.

*Корреляционный анализ взаимосвязи sICAM-1 и PIGF.*

**Таблица 26. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sICAM-1 и PIGF**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sICAM-1 – PIGF	-0,032	Нет связи	0,827

При оценке связи sICAM-1 и PlGF связь отсутствовала.

*Корреляционный анализ взаимосвязи sICAM-1 и sFlt-1.*

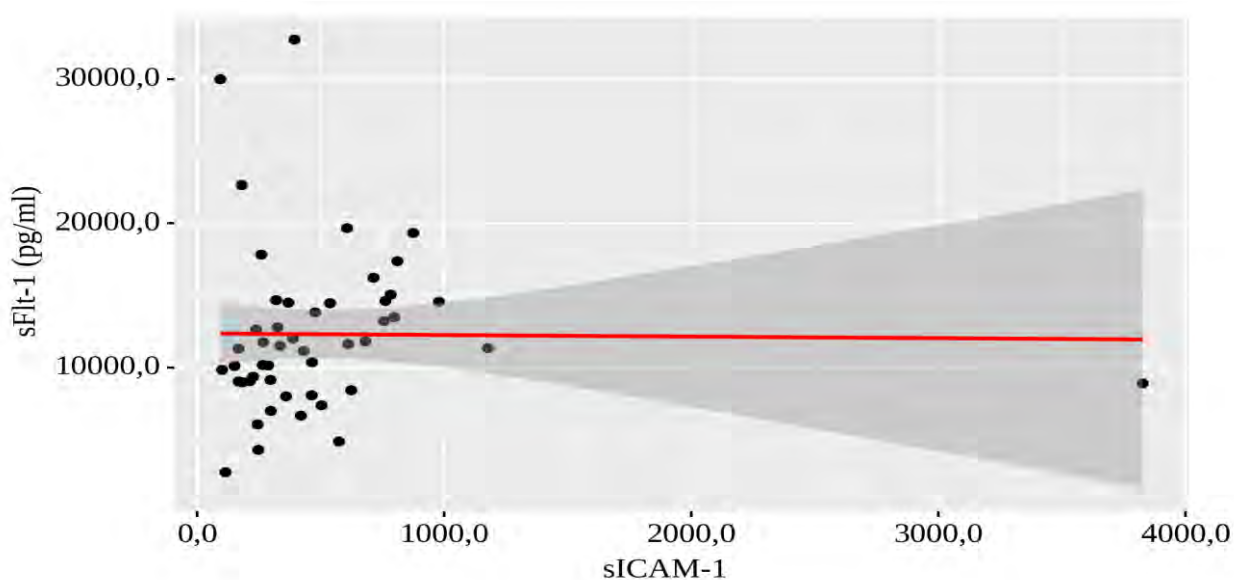
**Таблица 27. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sICAM-1 и sFlt-1**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	$p$
sICAM-1 – sFlt-1	0,275	Слабая	0,058

При оценке связи sICAM-1 и sFlt-1 была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость sICAM-1 от sFlt-1 описывается уравнением:

$$Y_{sICAM-1} = -0,001 \times X_{sFlt-1} + 520,257$$

При увеличении sFlt-1 на 1 следует ожидать уменьшение sICAM-1 на 0,001.



**Рисунок 80. График регрессионной функции, характеризующий зависимость sFlt-1 от sICAM-1**

*Корреляционный анализ взаимосвязи sE-селектина и sFlt-1/PIGF.*

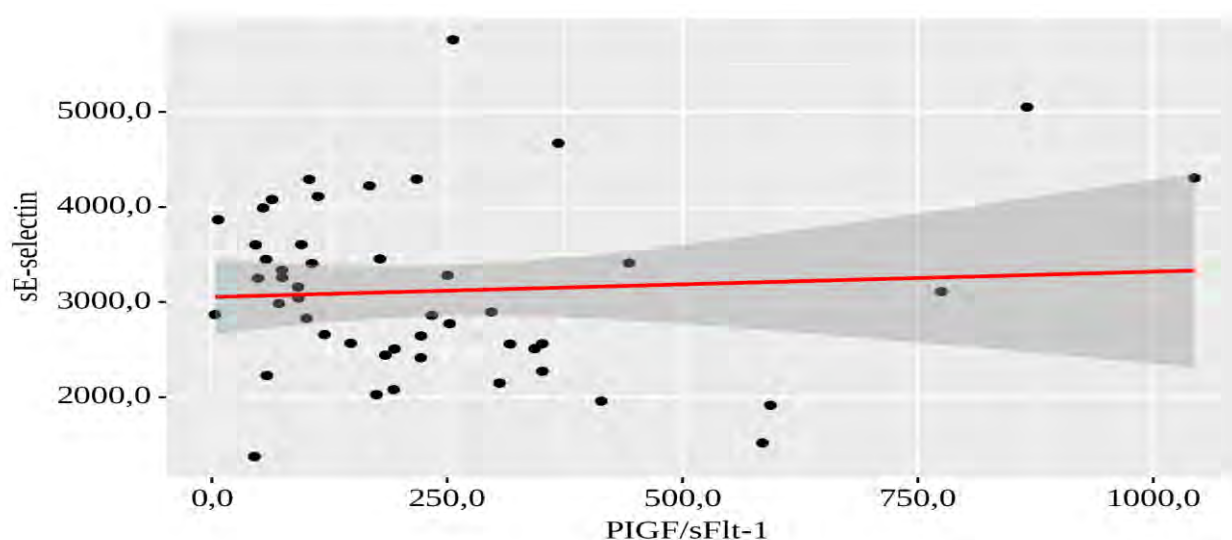
**Таблица 28. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sE-селектина и sFlt-1/PIGF**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	$p$
sE-селектин – sFlt-1/PIGF	-0,156	Слабая	0,291

При оценке связи sE-селектина и sFlt-1/PIGF была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость sE-селектина от sFlt-1/PIGF описывается уравнением:

$$Y_{sE-selectin} = 0,266 \times X_{sFlt-1/PIGF} + 3052,204$$

При увеличении sFlt-1/PIGF на 1 следует ожидать увеличение sE-селектина на 0,266. Полученная модель объясняет 0,4% наблюдаемой дисперсии sE-селектина.



**Рисунок 81. График регрессионной функции, характеризующий зависимость sE-селектина от sFlt-1/PIGF**



*Корреляционный анализ взаимосвязи sE-селектина и PlGF.*

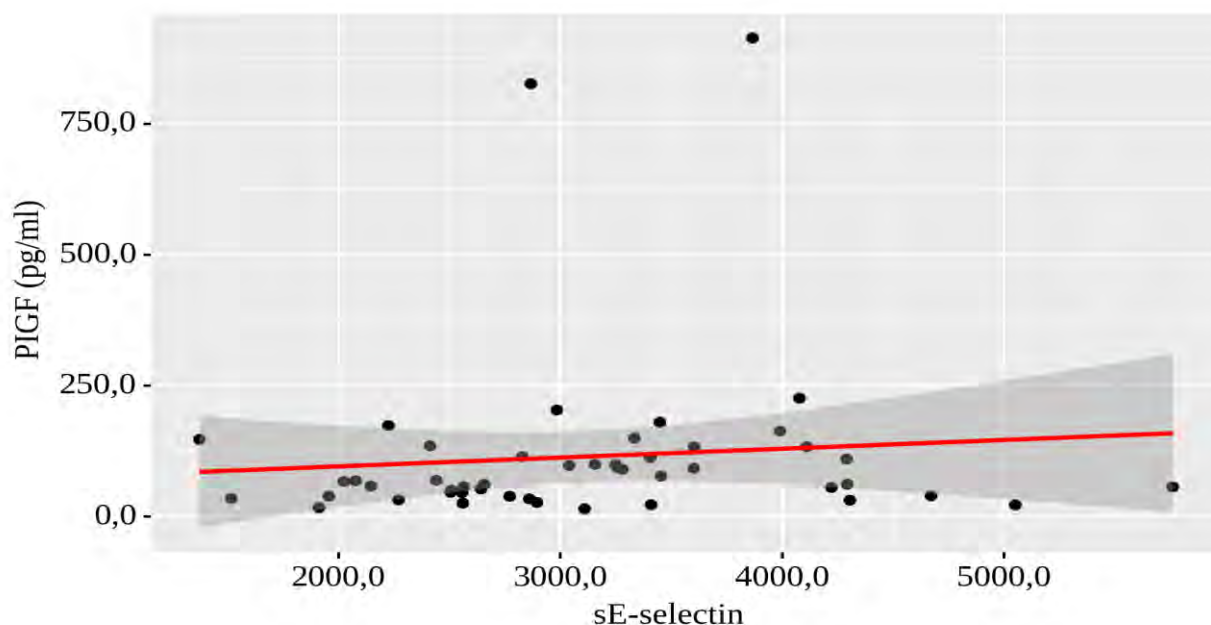
**Таблица 29. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня sE-селектина и PlGF в крови**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sE-селектин – PlGF	0,171	Слабая	0,245

При оценке связи sE-селектина и PlGF была установлена слабой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость PlGF от sE-селектина описывается уравнением:

$$Y_{\text{PlGF}} = 0,017 \times X_{\text{sE-selectin}} + 62,367$$

При увеличении sE-селектина на 1 следует ожидать увеличение PlGF на 0,017 пг/мл. Полученная модель объясняет 0,8% наблюдаемой дисперсии PlGF.



**Рисунок 82. График регрессионной функции, характеризующий зависимость PlGF от sE-селектина**

*Корреляционный анализ взаимосвязи sE-селектина и sFlt-1.*

**Таблица 30. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sE-селектина и sFlt-1**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sE-селектин – sFlt-1	0,052	Нет связи	0,726

При оценке связи sFlt-1 и sE-селектина связь отсутствовала.

*Корреляционный анализ взаимосвязи sP-селектина и sFlt-1/PlGF.*

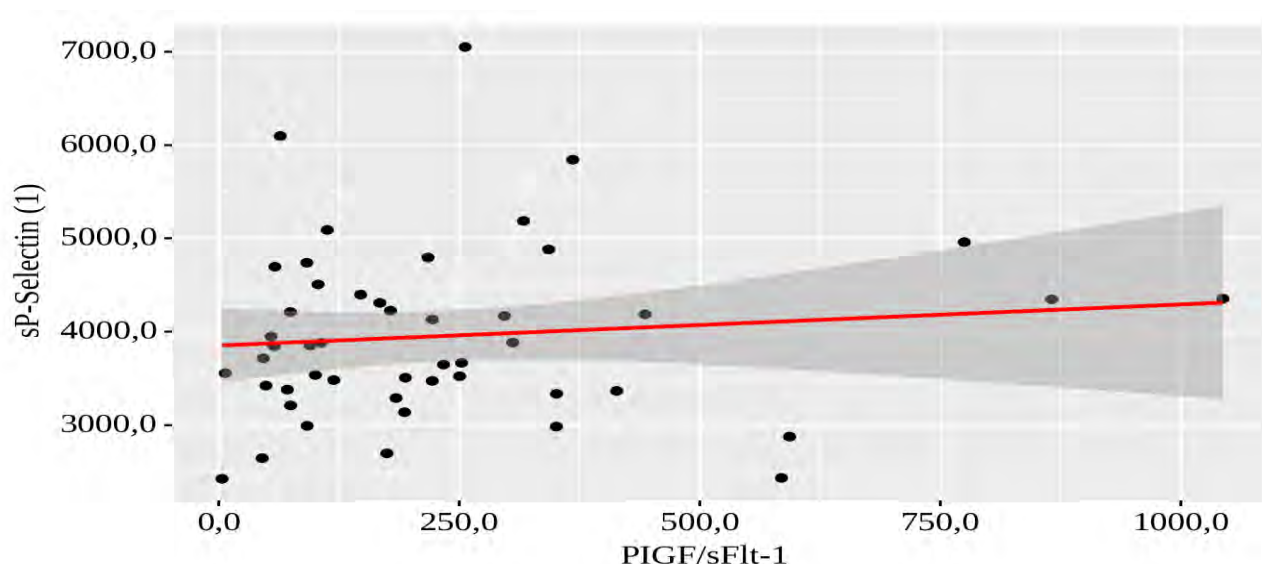
**Таблица 31. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sP-селектина и sFlt-1/PlGF**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sP-селектин – sFlt-1/PlGF	0,145	Слабая	0,325

При оценке связи sP-селектина и sFlt-1/PlGF была установлена слабой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость sP-селектина от sFlt-1/PlGF описывается уравнением:

$$Y_{sP-Selectin} = 0,441 \times X_{sFlt-1/PlGF} + 3852,578$$

При увеличении sFlt-1/PlGF на 1 следует ожидать увеличение sP-селектина на 0,441 1. Полученная модель объясняет 1,1% наблюдаемой дисперсии sP-селектина.



**Рисунок 83. График регрессионной функции, характеризующий зависимость sP-селектина от sFlt-1/PIGF**

*Корреляционный анализ взаимосвязи sP-селектина и PIGF.*

**Таблица 32. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sP-селектина и PIGF**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	$p$
sP-селектин – PIGF	-0,062	Нет связи	0,673

При оценке корреляционной связи sP-селектина и PIGF связь отсутствовала.

*Корреляционный анализ взаимосвязи sP-селектина и sFlt-1.*

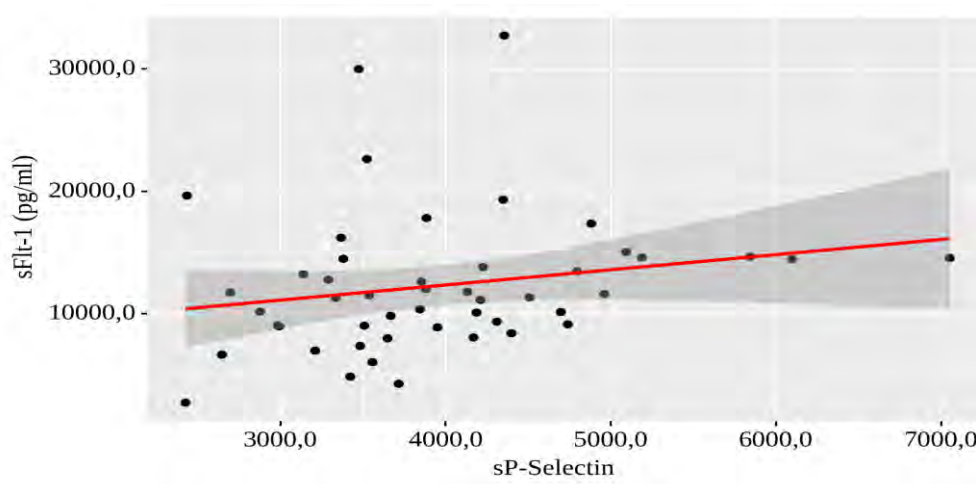
**Таблица 33. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sP-селектина и sFlt-1**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	$p$
sP-селектин – sFlt-1	0,310	Умеренная	0,032*

При оценке связи sP-селектина и sFlt-1 была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость sFlt-1 от sP-селектина описывается уравнением:

$$Y_{sFlt-1} = 1,239 \times X_{sP-Selectin} + 7396,343$$

При увеличении sP-селектина на 1 следует ожидать увеличение sFlt-1 на 1,239 пг/мл. Полученная модель объясняет 4,1% наблюдаемой дисперсии sFlt-1.



**Рисунок 84. График регрессионной функции, характеризующий зависимость sFlt-1 от sP-селектина**

*Корреляционный анализ взаимосвязи E-кадгерина и sFlt-1/PlGF.*

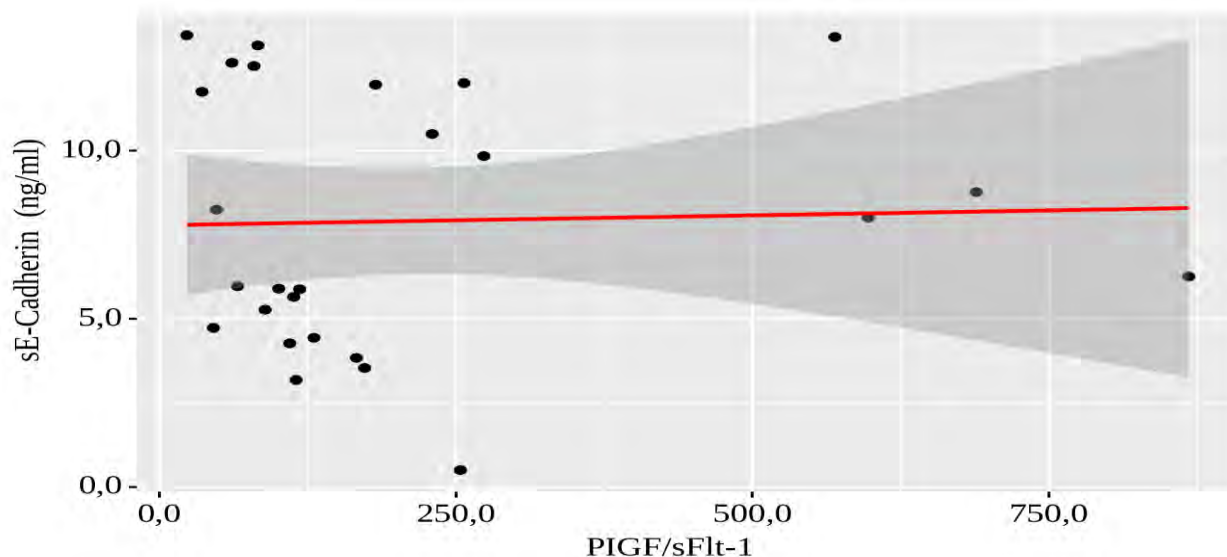
**Таблица 34. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sFlt-1/PlGF и E-кадгерина**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sE-кадгерин – sFlt-1/PlGF	-0,108	Слабая	0,598

При оценке связи E-кадгерина и sFlt-1/PlGF была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость sE-кадгерина от sFlt-1/PlGF описывается уравнением:

$$Y_{sE-Кадгерин} = 0,001 \times X_{sFlt-1/PlGF} + 7,777$$

При увеличении sFlt-1/PlGF на 1 следует ожидать увеличение sE-кадгерина на 0,001 пг/мл. Полученная модель объясняет 0,1% наблюдаемой дисперсии E-кадгерина.



**Рисунок 85. График регрессионной функции, характеризующий зависимость E-кадгерина от sFlt-1/PlGF**

*Корреляционный анализ взаимосвязи E-кадгерина и PlGF.*

**Таблица 35. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи E-кадгерина и PlGF**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
E-кадгерин – PlGF	0,022	Нет связи	0,917

При оценке связи PlGF и E-кадгерина связь отсутствовала.

*Корреляционный анализ взаимосвязи E-кадгерина и sFlt-1.*

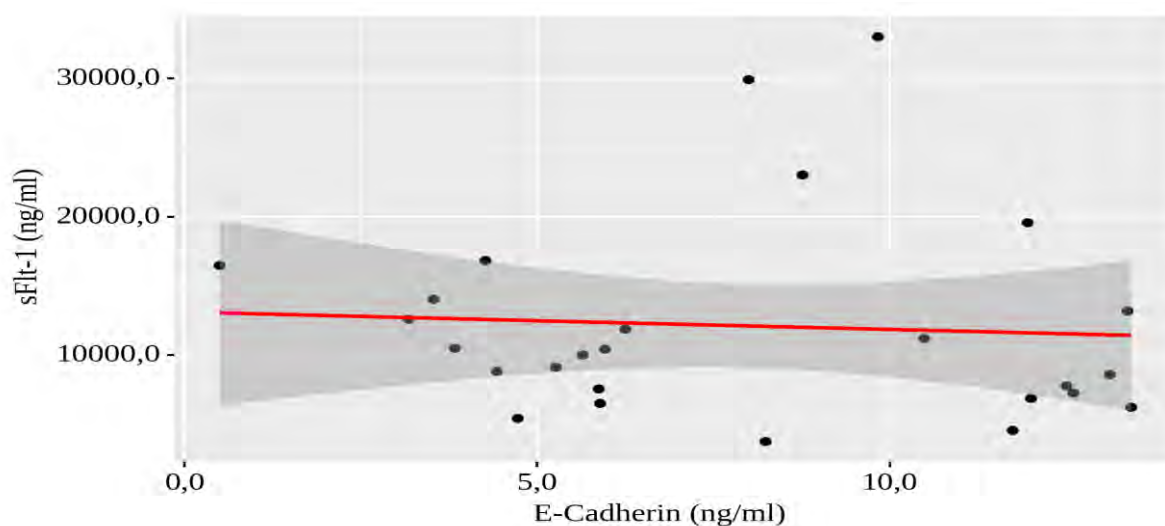
**Таблица 36. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи E-кадгерина и sFlt-1**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	P
E-кадгерин – sFlt-1	-0,237	Слабая	0,244

При оценке связи E-кадгерина и sFlt-1 была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость sFlt-1 от E-кадгерина описывается уравнением:

$$Y_{sFlt-1} = -125,869 \times X_{E-кадгерин} + 13116,058$$

При увеличении E-кадгерина на 1 пг/мл следует ожидать уменьшение sFlt-1 на 125,869 пг/мл. Полученная модель объясняет 0,4% наблюдаемой дисперсии sFlt-1.



**Рисунок 86. График регрессионной функции, характеризующий зависимость sFlt-1 от E-кадгерина**

Суммирующий результат изучения связи между ангиогенными маркерами ПЭ и содержанием молекул клеточной адгезии представлен в таблице 37.

**Таблица 37. Корреляционный анализ взаимосвязи ангиогенных маркеров ПЭ и молекул клеточной адгезии**

Исследуемые параметры	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (шкала Чеддока)	p
sE-кадгерин – sFlt-1/PlGF	-0,108	Слабая	0,598
sE-кадгерин – PlGF	0,022	Нет связи	0,917
sE-кадгерин – sFlt-1	-0,237	Слабая	0,244
<b>sVCAM-1 – sFlt-1/PlGF</b>	<b>0,470</b>	<b>Умеренная</b>	<b>&lt;0,001*</b>
sVCAM-1 – PlGF	-0,281	Слабая	0,053
<b>sVCAM-1 – sFlt-1</b>	<b>0,633</b>	<b>Выраженная</b>	<b>&lt;0,001*</b>
sE-селектин – sFlt-1/PlGF	-0,156	Слабая	0,291
sE-селектин – PlGF	0,171	Слабая	0,245
sE-селектин – sFlt-1	0,052	Нет связи	0,726
sP-селектин – sFlt-1/PlGF	0,145	Слабая	0,325
sP-селектин – PlGF	-0,062	Нет связи	0,673
<b>sP-селектин – sFlt-1</b>	<b>0,310</b>	<b>Умеренная</b>	<b>0,032*</b>
sICAM-1 – sFlt-1/PlGF	0,074	Нет связи	0,618
sICAM-1 – PlGF	-0,032	Нет связи	0,827
sICAM-1 – sFlt-1	0,275	Слабая	0,058

Таким образом, в результате анализа выявлена корреляционная связь между уровнем содержания антиангиогенного маркера sFlt-1 и молекулами клеточной адгезии, наиболее значимая с sVCAM-1.

## ГЛАВА 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипертонические расстройства, осложняющие беременность, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью как матери, так и новорожденного и встречаются примерно у 10% беременных во всем мире [143]. Исход беременности и отдаленные последствия для матери и ребёнка во многом зависят от тяжести перенесённого гипертензивного состояния [144]. Своевременная идентификация и правильная дифференциальная диагностика этих заболеваний является сложной и важной задачей, которая позволяет выбрать оптимальный план ведения и способ родоразрешения таких пациенток.

Наша работа включила в себя ретроспективное изучение и сравнение особенностей течения, родоразрешения, а также анализ исходов беременности у женщин с ГАГ, ХАГ, умеренной ПЭ, тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Анализ клиничко-анамнестических данных показал, что женщины были старше и имели наибольшую массу тела в группе ХАГ. В группах с ПЭ также отмечалась высокая масса тела. Данные, полученные отечественными и зарубежными исследователями, показывают, что избыточная масса тела женщин как до беременности, так и чрезмерное повышение массы во время беременности, приводит к повышенному риску развития различных осложнений, в том числе ПЭ [145, 146]. ПЭ в анамнезе часто встречалась у женщин с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Это подтверждает данные о том, что при перенесённой ПЭ увеличивается риск её повторного развития [121, 147].

В современной практике для диагностики и прогнозирования ПЭ используют определение соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов [148, 149]. Наше исследование показало, что самый низкий показатель соотношения sFlt-1/PlGF был в группе ХАГ, а самый высокий в группе тяжелой ПЭ. Закономерным было выявление в группах с ПЭ нарушений МПК и ФПК. Нарушения МПК встречались с наибольшей частотой в группе ПЭ на фоне ХАГ. Нарушения ФПК превалировали в группе тяжелой ПЭ. Значительно чаще нарушения кровотока в маточных артериях по данным доплерометрии



выявлялись при ранней ПЭ ( $p < 0,001$ ), что согласуется с исследованиями других авторов [150]. Допплерография маточных артерий является важным методом диагностики ПЭ [151, 152]. Тяжелая ПЭ наиболее часто сопровождалась ЗРП и развитием HELLP-синдрома. У каждой третьей беременной тяжелая ПЭ сопровождалась ЗРП. При этом при умеренной ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ совокупность этих состояний выявлялась у каждой пятой беременной. На сегодняшний день патогенез ПЭ и ЗРП изучен не полностью. Также остаётся дискуссионным вопрос о взаимосвязи ПЭ и ЗРП. Однако множество исследований показывают, что ПЭ часто сопровождается ЗРП [153, 154].

Срок родоразрешения был наименьшим в группах тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Раннее досрочное родоразрешение обусловлено тяжестью состояния и необходимостью минимизировать риски неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Операция кесарева сечения чаще всего применялась в группах ХАГ, тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, что связано с необходимостью экстренного родоразрешения таких пациенток. При проведении индукции родов снижалась частота кесарева сечения. Эти данные согласуются с ранее проводимыми исследованиями [117]. При применении индукции родов у беременных с гипертензивными расстройствами выявлены более благоприятные исходы, что, вероятно, объясняется изначально менее тяжелым течением заболевания. Это, в свою очередь, говорит о том, что для беременных с гипертензивными расстройствами роды через естественные родовые пути являются наиболее предпочтительным и щадящим методом, поскольку он исключает операционный стресс и повышенную кровопотерю. Использование индукции родов повышает шансы естественного родоразрешения, что подтверждается исследованием Nagans M.J. et al. (2022) [155].

Ранняя манифестация состояния и высокая частота преждевременных родов наиболее часто наблюдалась при тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Это, в свою очередь, приводило к серьёзным осложнениям и нежелательным исходам беременности. Такие неонатальные осложнения как пневмония новорождённых,

гипербилирубинемия, некротический энтероколит и респираторный дистресс-синдром наиболее часто наблюдались при тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ.

Хотя результаты нашего исследования показали, что наиболее тяжелое течение и исходы наблюдались у женщин с тяжёлой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, женщины с ХАГ также заслуживают особого внимания из-за высокого риска присоединения ПЭ в этой группе и, соответственно, высокой частоты кесарева сечения.

На основе полученных данных, нами была разработана модель прогнозирования ПЭ на основании факторов риска (паритет, наличие ПЭ в анамнезе, ранний токсикоз и простудные заболевания), выявленных в первом триместре беременности с чувствительностью 78,8% и специфичностью 42,4%. Хотя данная модель показывает достаточно низкую специфичность и имеет большой процент ложноположительных результатов, она позволяет определить группу беременных, которым необходимо дополнительное обследование во II триместре.

Также разработана прогностическая модель определения ПЭ во втором триместре, которая включила в себя помимо вышеперечисленных факторов данные, получаемые при инструментальном обследовании (наличие ЗРП, нарушение МПК и ФПК). Данная модель имеет чувствительность 74,2% и специфичность 72,6%, что значительно повышает точность прогнозирования ПЭ.

Наиболее опасным состоянием, не только среди гипертензивных расстройств, но и среди всех осложнений беременности, является ПЭ. Большие трудности возникают при оценке степени тяжести ПЭ [156]. В настоящее время не существует высокоточного диагностического и прогностического маркера ПЭ. Возможно, что сочетание различных биомаркеров будет обладать наилучшими диагностическими и прогностическими показателями. МКА рассматриваются как потенциальные диагностические и прогностические маркеры ПЭ. В связи с этим активно ведётся изучение их роли в патогенезе ПЭ. Однако, несмотря на работы, проводимые в этом направлении, однозначного и единого

мнения об участии МКА в патогенезе и изменении их экспрессии и концентрации при ПЭ нет. Наша работа была посвящена данному вопросу.

На первом этапе исследования мы провели проспективное исследование случай-контроль, в которое было включено 50 беременных с ПЭ и 30 женщин с физиологическим течением беременности. Предметом изучения стали МКА (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин).

Нами обнаружено значительное повышение sVCAM-1 в плазме крови при ПЭ ( $p < 0,001$ ). VCAM-1 является МКА, которая может опосредовать адгезию между клетками, образуя структурную целостность тканей и органов. Также VCAM-1 участвует в привлечении клеток иммунной системы к месту воспаления и повреждения [157, 158]. Эта МКА экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных капилляров, опосредуя межклеточную адгезию. Помимо этого, её экспрессия происходит в трофобластах плацентарных ворсинок, участвуя в перестройке сосудистого русла плаценты. Интерпретировать изменение концентрации данной молекулы при ПЭ можно по-разному. С одной стороны, VCAM-1 опосредует лейкоцитарно-эндотелиальную адгезию и играет важную роль во взаимодействии лейкоцитов с эндотелием сосудов при воспалительной реакции, что характерно для ПЭ [13]. С другой стороны, VCAM-1 участвует в процессе инвазии трофобласта в спиральные артерии матки, что необходимо для дальнейшего правильного прогрессирования беременности [89]. Повышение sVCAM-1 в материнской крови и уменьшение мембранной формы VCAM-1 в тканях плаценты при ПЭ свидетельствуют об участии этой молекулы в патогенезе ПЭ. Определённое количество VCAM-1 может поддерживать стабильное состояние кровеносных сосудов, индуцируя или усиливая инфильтрацию клеток трофобласта в децидуальный, мышечный слой и в кровеносные сосуды. Это обеспечивает прочную связь плаценты с материнским организмом и благоприятные условия для обмена кислородом и питательными веществами между матерью и плодом. Сниженная экспрессия VCAM-1 в ткани плаценты свидетельствует об ослаблении иммунных процессов, необходимых для достаточной инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий.

Адекватная инвазия клеток трофобласта во время беременности является ключевым этапом для обеспечения кровотока и нормального течения беременности. Аномальная инвазия клеток трофобласта приведет к патологии плаценты [159]. В обоих случаях происходит протеолиз VCAM-1 с образованием sVCAM-1.

Мы предполагаем, что уменьшение экспрессии VCAM-1 приводит к снижению адгезии и трансформационных процессов, происходящих между клетками трофобласта и эндотелиальными клетками сосудов. Таким образом, ослабляется инвазивная способность клеток трофобласта, что приводит к неполной перестройке плацентарных сосудов и неглубокой имплантации плаценты. При этом растворимая форма VCAM-1 является антагонистом её мембранной формы, что усугубляет вышеизложенный процесс и приводит к возникновению ПЭ.

Исходя из полученных данных была разработана прогностическая модель, основанная на выявлении уровня sVCAM-1, которая позволяет прогнозировать ПЭ с чувствительностью 80% и специфичностью 100%. Для улучшения качества прогноза была разработана модель на основе определения таких показателей, как нарушение МПК и ФПК, а также определения уровня sVCAM-1 в плазме периферической крови. Отличия между данными моделями незначительны, и заключаются в повышении степени отрицательного прогностического значения.

Помимо этого, нами было обнаружено статистически значимое повышение уровня sVCAM-1 при тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной ПЭ ( $p=0,014$ ). При ранней манифестации ПЭ уровень концентрации sVCAM-1 был значимо выше, чем при поздней ПЭ ( $p=0,027$ ). Увеличение концентрации sVCAM-1 при ПЭ согласуется с данными, полученными Farzadnia et al. [160], Docheva et al. [12] и Pasaribu et al. [161]. Исследование Kim et al. [13] показывают и повышение концентрации sVCAM-1 при тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной ПЭ. В исследовании Weibe et al. [90] было показано снижение мембранной формы VCAM-1 в ткани плаценты при ПЭ. Однако, в других исследованиях, изучающих содержание МКА не обнаружено повышения sVCAM-1 при ПЭ [162].

Анализ зависимости концентрации sVCAM-1 от нарушения МПК и ФПК показал существенные различия ( $p=0,011$ ). У беременных с нарушением кровотоков концентрация sVCAM-1 была значительно выше. Также статистически значимые различия концентрации sVCAM-1 были выявлены между беременными с ЗРП и без ЗРП ( $p=0,016$ ).

Повышение sVCAM-1 наблюдалось при таких неонатальных осложнениях как анемия новорожденных и некротический энтероколит ( $p=0,011$  и  $p=0,018$  соответственно). Однако, достоверных различий при сравнении зависимости концентрации sVCAM-1 от РДС новорожденного, пневмонии, внутрижелудочкового кровоизлияния, гипербилирубинемии, ДВС-синдрома и асфиксии выявить не удалось. Чтобы прогнозировать неонатальные осложнения, нами была проанализирована концентрация sVCAM-1 в зависимости от комплексного показателя (наличие 1 или более неонатального осложнения) и найдены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). На основе этих данных была разработана комбинированная модель прогнозирования вероятности развития неонатальных осложнений. Она включила в себя анализ клинических данных (ЗРП и нарушение маточных кровотоков), а также определение уровня концентрации sVCAM-1. Чувствительность и специфичность модели составили 71,9% и 77,8%, соответственно.

Таким образом определение концентрации sVCAM-1 в плазме периферической крови, взятой у матери, позволяет диагностировать ПЭ, а также прогнозировать степень тяжести, фенотип и вероятность осложнений в неонатальном периоде.

Концентрации в плазме крови sICAM-1, sE-селектина, sP-селектина и в основной и контрольной группе статистически не различались ( $p=0,077$ ;  $p=0,551$ ;  $p=0,548$ ). Однако, в отличие от нашего исследования, во многих работах было выявлено повышение концентрации sICAM-1, sE-селектина, sP-селектина при ПЭ. Считается, что ICAM-1 играет функцию, аналогичную VCAM-1, а именно участвуют в притягивании лейкоцитов к эндотелию при воспалительных процессах. Takacs et al. [163] обнаружили повышенный уровень sICAM-1 при ПЭ

и предположили, что данная молекула является маркером активации эндотелия. Похожее заключение сделал Hobson et al. [164].

Исследование Mehrabian et al. показало значительное повышение уровня sE-селектина у беременных с ПЭ [165]. Селектины представляют собой трансмембранные гликопротеины I типа, экспрессируемые как на лейкоцитах, так и в эндотелиальных клетках. E-селектин и P-селектин участвуют в имплантации, а также в иммунной толерантности материнского организма и инвазии трофобластов в спиральные артерии. Считается, что ПЭ ассоциирована с широко распространенной активацией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией, при которых изменяется экспрессия селективов [166]. sE-селектин является циркулирующей молекулой адгезии из семейства селективов, которая специфически экспрессируется на поверхности активированных эндотелиальных клеток. Концентрация sE-селектина в плазме крови может быть маркером эндотелиальной дисфункции или активации эндотелия. Некоторые исследователи утверждают, что концентрация sE-селектина повышается во время беременности, а также ещё сильнее её повышение происходит при некоторых осложнениях беременности, таких как ПЭ. Однако, наши данные отличаются от данных других авторов и не могут подтвердить их результаты [167].

Повышение не только sE-селектина, но и sP-селектина было обнаружено в исследовании Palalioglu et al. [168]. В исследовании, проведенном Asar et al. было обнаружено, что уровни sP-селектина в плазме крови были выше в группе с ПЭ, чем у здоровых беременных женщин, в то время как уровни sE-селектина существенно не различались между двумя группами. Они предположили, что высокие уровни селективов были неспецифическими последствиями повреждения эндотелия, а не причиной его повреждения [169]. Другое исследование показало более высокие уровни sE-селектина в плазме крови матери при ПЭ, но низкие уровни sE-селектина и sP-селектина у плода. Повышенные уровни sE-селектина отражают эндотелиальную дисфункцию, которая является характерной чертой ПЭ. И наоборот, снижение уровня sP-селектина в плодовой крови при ПЭ может быть защитным механизмом для ограничения эндотелиальной дисфункции [170].

Исследование, проведенное Зиганшиной М.М. и соавт. показало динамику растворимых форм МКА при нормальной беременности и при ПЭ. При нормальной беременности концентрация sVCAM-1 оставалась примерно на одинаковом уровне, вплоть до 32-36 недели, но далее выявилось повышение и перед родами становилась достоверно более высокой, чем в 20-26 недель беременности. Содержание sICAM-1 в сыворотке крови при нормальной беременности колебалась незначительно вплоть до 21-26-й недели, после чего происходило достоверное повышение на 27-31 неделе. К сроку беременности близкому к родам концентрация sICAM-1 постепенно снижалась. Концентрация sE-селектина в сыворотке крови была достоверно выше перед родами по сравнению с началом 2 триместра [9].

Учитывая возможное влияние тяжести ПЭ на результаты исследования, нами проведен анализ отдельно при ранней и поздней ПЭ умеренной степени, который подтвердил выявленную зависимость. В то же время анализ в группе ранней ПЭ не выявил значимых различий в зависимости от тяжести. Таким образом, при ПЭ с ранней манифестацией выделение умеренной и тяжелой степени носит условный характер, так как уровень эндотелиальной дисфункции одинаково высокий.

Нами не было найдено исследований, в которых сравниваются концентрации растворимых форм молекул клеточной адгезии в зависимости от фенотипа ПЭ. Однако есть исследование, проведенное Liu et al., в котором показано уменьшение содержания мембранной формы VCAM-1 в плацентарной ткани при ранней ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [90]. Учитывая обратную корреляцию между VCAM-1 и sVCAM-1, выявленная зависимость укладывается в современные представления о патогенезе эндотелиальной дисфункции при ПЭ.

При этом, выявленное повышение sVCAM-1 при ранней манифестации ПЭ, указывает на то, что данный фенотип имеет более высокую вероятность неблагоприятных материнских и перинатальных исходов в связи с более выраженным течением эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, выявление sVCAM-1 может быть использовано в качестве диагностики ПЭ. В нашем исследовании была обнаружена корреляция концентрации sVCAM-1 в плазме крови с тяжестью и фенотипом ПЭ, а также с развитием неонатальных осложнений. Исходя из этого возможно использование данной молекулы для оценки тяжести ПЭ, что поможет в выборе тактики ведения и родоразрешения беременных с данной патологией. Дифференциальная диагностика степени тяжести ПЭ очень важна, так как при тяжелой ПЭ могут развиваться такие осложнения как HELLP-синдром, отёк легких, острая почечная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты и эклампсия [187].

Одним из этиологических факторов ПЭ может быть чрезмерный иммунный ответ материнского организма на беременность, приводящий к нарушению плацентации и её ишемия [171]. Плацента обеспечивает связь между матерью и плодом, выполняя различные функции. К таким функциям относятся транспортная, эндокринная и барьерная функции. В поддержании целостности плацентарного барьера участвуют МКА, в том числе E-кадгерин. Нарушение межклеточных контактов, которые образуются с участием E-кадгерина, приводит к его разрушению и образованию sE-кадгерина [108]. При этом sE-кадгерин препятствует образованию новых адгезионных связей за счёт взаимодействия с доменом E-кадгерина. При повышенной проницаемости плацентарного барьера в кровь начинают проникать антитела, внеклеточная ДНК плода, что приводит к системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции [172]. Кроме того, к эндотелиальной дисфункции приводит избыточное выделение ишемизированной плацентой антиангиогенных факторов. Одним из клинических проявлений повреждения эндотелия является протеинурия. Это происходит в результате нарушенной адгезии между подоцитами и эндотелиальными клетками клубочковых капилляров, что приводит к повреждению фильтрационного барьера [173]. Вероятно, что дополнительным механизмом является разрушение плацентарного барьера, отражающегося в нарушении структуры E-кадгерина. Это приводит к проникновению в материнский кровоток фетальных антигенов и



гемоглобина, после чего происходит усиление окислительного стресса и повреждение почечных клубочков [174].

На следующем этапе исследования мы посмотрели содержание растворимой формы Е-кадгерина в плазме крови и мембранную форму Е-кадгерина в ткани плацент у женщин с физиологическим течением беременности и с ПЭ. Помимо того, что Е-кадгерин участвует в имплантации и инвазии трофобласта в спиральные артерии матки, он также поддерживает целостность плацентарного барьера, регулируя его проницаемость. Активный протеолиз мембранной формы Е-кадгерина и высвобождение растворимой циркулирующей формы Е-кадгерина в кровотоки свидетельствует о нарушении плацентарного барьера и увеличении его проницаемости.

Полученные нами результаты показали повышенный уровень содержания sЕ-кадгерина в плазме крови и ткани плаценты при ПЭ. Определение концентрации sЕ-кадгерина в плазме периферической крови матери прогнозирует возможность развития ПЭ с чувствительностью и специфичностью 74,3, а также 70%, соответственно. При этом отсутствовали различия экспрессии мембранной формы Е-кадгерина в плаценте.

Нами не было обнаружено работ, сравнивающих концентрацию растворимой формы Е-кадгерина в плазме периферической крови беременных с ПЭ и без. Однако, было проведено множество исследований, изучающих содержание мембранной формы Е-кадгерина в плацентах беременных с ПЭ. В работе Blechschmidt et al. [175] изучали связь между неполной инвазией ВВЦТ и такими осложнениями беременности как HELLP-синдром и ПЭ. Результаты, полученные авторами, показали, что при ПЭ в плацентарной ткани наблюдается значительное снижение экспрессии Е-кадгерина. Недостатком исследования является малый объем выборки. Эти данные согласуются с другим исследованием, в котором также описано снижение экспрессии мембранной формы Е-кадгерина в трофобластах [108]. Аналогичные результаты получил в своём исследовании Peksa et al., обнаружив снижение экспрессии Е-кадгерина в ткани плаценты при ПЭ [174]. Противоположные результаты получены Li et al. [15] и Li H [176], в

исследованиях которых показано, что экспрессия E-кадгерина значимо повышена в плацентах при ПЭ. Однако с тяжестью заболевания увеличение экспрессии не коррелировало.

Разработанная нами диагностическая модель ПЭ включила в себя клинические (наличие отеков, нарушение МПК и ФПК) и лабораторные (определение sE-кадгерина) показатели. Чувствительность модели составила 90,9%, а специфичность 90,5%. Не было выявлено существенных различий между группами при анализе содержания sE-кадгерина в зависимости от тяжести и срока манифестации ПЭ.

Таким образом, основным механизмом, приводящим к развитию ПЭ, является нарушение плацентации и повреждение плацентарного барьера. Значимую роль в этом процессе играют МКА. Растворимые формы МКА попадают в кровотоки при разрушении их мембранных форм, что является признаком патологических процессов. При ПЭ увеличено содержание sVCAM-1 и sE-кадгерина в крови и уменьшено содержание E-кадгерина в ткани плаценты. Повышение sVCAM-1 в материнской крови сигнализирует о нарушении плацентации и эндотелиальной дисфункции. При этом данные процессы начинают происходить уже на ранних сроках беременности. Снижение содержания мембранной формы E-кадгерина и повышение sE-кадгерина в материнской крови при ПЭ свидетельствует о разрушении плацентарного барьера, что приводит к высвобождению в кровотоки повреждающих факторов, системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. Полученные данные показывают, что данные молекулы можно использовать в качестве диагностического маркера ПЭ в дополнение к уже известным методам диагностики.

Отдельного внимания заслуживает анализ про- и антиангиогенных факторов. Процессы васкулогенеза и ангиогенеза, происходящие при беременности требуют тонкого баланса молекул, которые регулируют ангиогенез и ремоделирование сосудов. При нормальной беременности плацентация происходит в условиях относительной гипоксии, которая усиливает выработку проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и понижает выработку

другого проангиогенного фактора – PlGF [177]. Источником продуцирования VEGF является децидуальная оболочка, плацента и гладкая мускулатура материнских сосудов. Выработка трофобластом антиангиогенного sFlt-1 в первом триместре беременности является физиологической реакцией на противодействие избыточному выбросу VEGF в кровотоки матери [178, 188]. С увеличением срока беременности и улучшением оксигенации плаценты выработка VEGF и, следовательно, sFlt-1 остается низкой, но выработка PlGF увеличивается. При ПЭ некоторые ангиогенные факторы вырабатываются в отличном от нормальной беременности количестве и попадают в кровотоки. Некоторые исследователи считают, что именно дисбаланс проангиогенных и антиангиогенных факторов в кровообращении приводит к микроангиопатии и развитию ПЭ [179–181]. Изменение соотношения sFlt-1/PlGF при беременности является важным диагностическим и прогностическим маркером ПЭ [189]. Измерение соотношения sFlt-1/PlGF позволяет с достаточно высокой вероятностью исключить развитие ПЭ в течение следующей недели. Однако, уровень данного показателя  $>38$  недостаточно точно прогнозирует развитие ПЭ в течение четырех недель и имеет положительную прогностическую ценность 36,7% чувствительность 66,2% [126]. Известно, что у пациенток с ПЭ циркулирующие уровни PlGF ниже, а sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF выше, чем при неосложнённой беременности [182–184]. Наше исследование подтвердило эти данные. Содержание PlGF при тяжелой ПЭ оказалось значительно ниже, чем при умеренной ПЭ ( $p=0,048$ ). Содержание sFlt-1 при тяжелой ПЭ было выше, чем при умеренной ПЭ ( $p=0,068$ ). Соотношение sFlt-1/PlGF значимо выше при тяжелой ПЭ, чем при умеренной ( $p=0,012$ ).

Вместе с тем, практически в каждом четвертом наблюдении (27,7%), результаты определения соотношения sFlt-1/PlGF не позволяли уверенно подтвердить или исключить ПЭ, так как находились ниже общепризнанного уровня 85-110. Следовательно, соотношение sFlt-1/PlGF не может являться окончательным критерием данного осложнения, что определяет необходимость

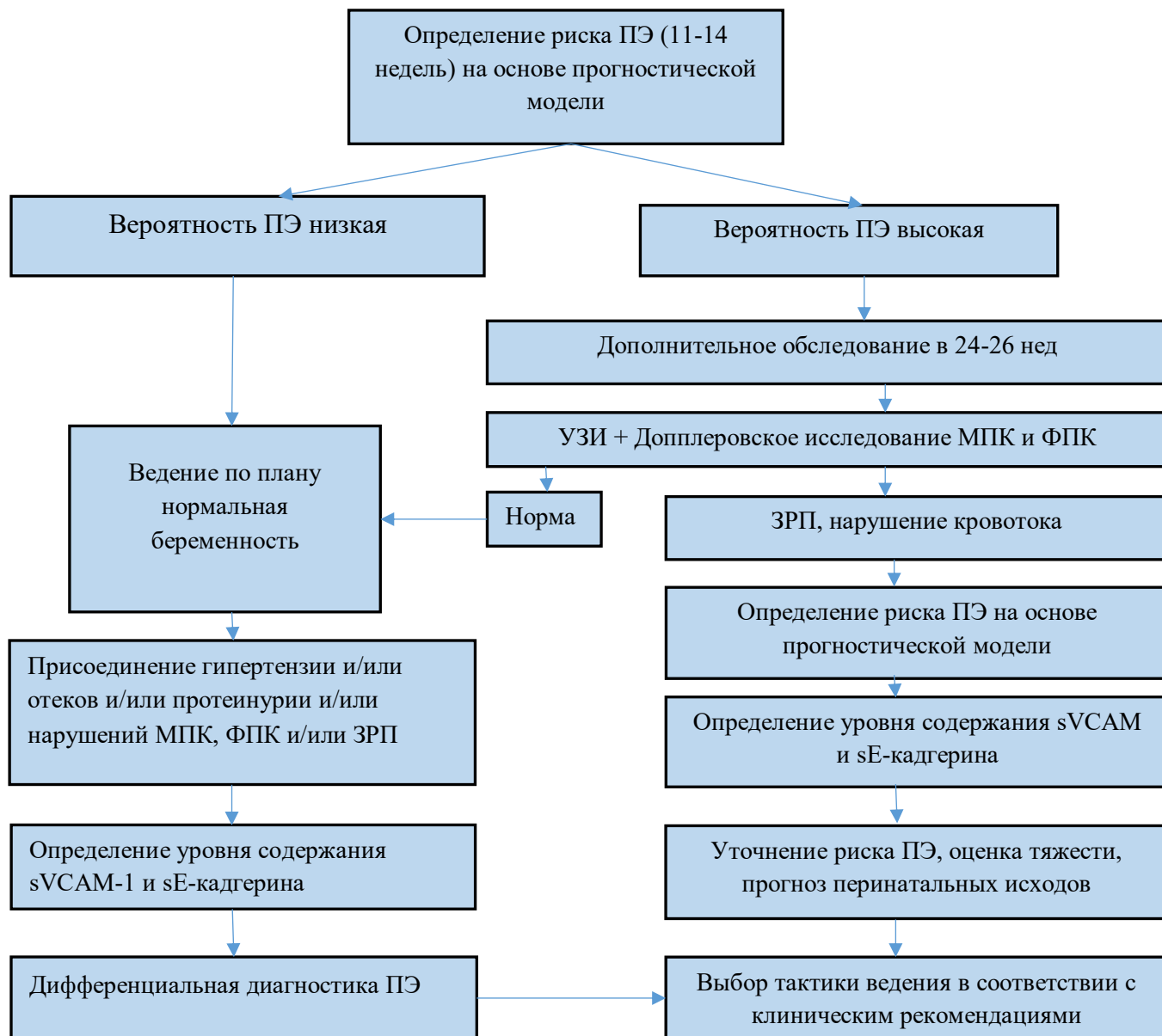
использования дополнительных маркеров, которыми могут служить молекулы клеточной адгезии.

В связи с этим нами проведена оценка корреляционной связи между ангиогенными маркерами и МКА. Результаты показали умеренной тесноты прямую связь зависимости между sVCAM-1 и соотношением sFlt-1/PlGF ( $p < 0,001$ ). Также обнаружена заметной тесноты прямая корреляционная связь зависимости между концентрацией sVCAM-1 и sFlt-1 ( $p < 0,001$ ). Механизм развития ПЭ отражается в прямой зависимости между изменением концентрации sFlt-1, а также соотношением sFlt-1/PlGF и sVCAM-1. Повышение sVCAM-1 может указывать на разрушение VCAM-1, что совместно с повышением sFlt-1 ведёт к нарушению плацентации и последующим проявлениям ПЭ.

Таким образом, во время беременности, осложненной ПЭ, происходит изменения уровней ангиогенных и антиангиогенных факторов в совокупности с изменением уровней sVCAM-1 и sE-кадгерина, что свидетельствует о их участии в патологическом процессе. При ПЭ происходит повышение концентрации sVCAM-1, что выражено коррелирует с повышением sFlt-1 и умеренно с повышением соотношения sFlt-1/PlGF. Это показывает, что при ПЭ происходит нарушение плацентации с последующим развитием эндотелиальной дисфункции. Увеличение концентрации sE-кадгерина в плазме материнской крови свидетельствует о нарушении целостности плацентарного барьера.

Полученные нами данные позволили построить прогностические модели, которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью и помогут в диагностике и прогнозировании тяжести ПЭ и неблагоприятных неонатальных исходов. Для оценки тяжести и прогнозирования неонатальных исходов при ПЭ оптимально использовать определение уровня sVCAM-1, тогда как sE-кадгерин может использоваться как диагностический маркер ПЭ. На основании полученных данных был разработан алгоритм обследования и ведения беременных группы риска ПЭ.

## Алгоритм обследования и ведения беременных группы риска ПЭ



## ВЫВОДЫ

1. В каждом втором наблюдении ранней манифестации и тяжелого течения преэклампсии имеют место осложнения беременности (кровотечения на ранних сроках 40,4%, отеки 55,4%, нарушение МПК 49,1% и ФПК 29,8%, ЗРП 28,1%, HELLP 19,3%) и неблагоприятные перинатальные исходы (49,1%). Частота оперативного родоразрешения в этой группе достигает 87,7%.

2. Второе место по частоте осложненного течения беременности (кровотечения на ранних сроках 40,4%; отеки 46,7%; нарушение МПК 66,7% и ФПК 10,0%; ЗРП 18,3%; HELLP 4,0%) и неблагоприятных перинатальных исходов (41,7%) занимает группа преэклампсии на фоне ХАГ. Частота оперативного родоразрешения в этой группе составляет 66,7%.

3. Среди женщин с гипертензивными нарушениями во время беременности выделяется группа исходной ХАГ, для которой характерен более старший возраст (36,6), ИМТ (30,0), высокая частота преэклампсии в анамнезе (21,7%), кровотечений на ранних сроках беременности (46,6%) и оперативного родоразрешения (75%).

4. Частота индукции родов у женщин с гипертензивными нарушениями колеблется от 7,0% (группа тяжелой ПЭ) до 40,0% (группа умеренной ПЭ) и в среднем составляет 23,2%. Индукция родов предупреждает прогрессирование осложнения и способствует снижению частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения в группе умеренной преэклампсии до 13,1%.

5. Прогностическая модель на основе клинических данных первого триместра прогнозирует развитие преэклампсии с чувствительностью 78,8% и специфичностью 42,3%, что позволяет выделить группу женщин, которым показано дополнительное обследование во 2 триместре беременности (ультразвуковая оценка динамики роста плода и доплеровское исследование кровотока). Прогностическая модель с учетом результатов исследования во 2 триместре прогнозирует преэклампсию с чувствительностью 74,6% и специфичностью 72,6%.

6. При преэклампсии в плазме крови повышается уровень молекулы клеточной адгезии sVCAM-1 (987,0 (772,250; 1239, 375) пг/мл против 492,0 (393,0; 586,125) пг/мл при неосложненной беременности,  $p < 0,001$ ), что позволяет диагностировать преэклампсию с чувствительностью 80,0% и специфичностью 100%, PPV=100%, NPV=75,0%. При этом комбинация уровня sVCAM-1 с клиническими данными улучшает качество модели незначимо (чувствительность 80,0% и специфичность 100%, PPV=100%, NPV=83,3%).

7. Различия в уровне sVCAM-1 позволяют дифференцировать форму, прогнозировать тяжесть преэклампсии и вероятность осложненного течения раннего неонатального периода с высокой чувствительностью и умеренной специфичностью, соответственно 73,7% и 64,5%; 81,8% и 69,2%; 71,9% и 77,8%.

8. Уровень растворимой формы sE-кадгерина в плазме крови и плаценте у женщин с преэклампсией значимо выше такового при неосложненной беременности (8,001 нг/мл (4,99; 11,85) против 3,87 нг/мл (2,61; 5,79) и 1,13 отн.ед. (0,91; 1,42) против 1 отн.ед. (0,7; 1,15),  $p < 0,037$ ). Уровень sE-кадгерина в 3 триместре беременности позволяет диагностировать преэклампсию с чувствительностью 74,3% и специфичностью 70,0%. Комбинация уровня sE-кадгерина и клинических факторов повышает чувствительность до 90,9%, специфичность до 90,5%.

9. Выявлена выраженная прямая зависимость между sFlt-1 и sVCAM-1 ( $p < 0,001$ ) у беременных с преэклампсией, что указывает на тесную корреляцию антиангиогенной активности и нарушения межклеточных связей в патогенезе эндотелиальной дисфункции при данном осложнении.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выделения группы риска по развитию преэклампсии, при обследовании женщин в 1 триместре беременности рекомендовано использовать прогностическую модель (I) с порогом отсечки 0,487, чувствительностью 78,8% и специфичностью 42,3%:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,690 + 0,637X_{\text{Первородящая}} + 1,832X_{\text{ПЭ в анамнезе}} + 0,726X_{\text{Ранний токсикоз}} - 0,793X_{\text{ОРВИ}}$$

где P – вероятность ПЭ,  $X_{\text{Первородящая}}$  – Паритет (0 – Повторнородящая, 1 – Первородящая),  $X_{\text{ПЭ в анамнезе}}$  – ПЭ в анамнезе (0 – Отсутствие ПЭ в анамнезе, 1 – Наличие ПЭ в анамнезе),  $X_{\text{Ранний токсикоз}}$  – Ран. токс. (0 – Отсутствие ран. токс., 1 – Наличие ран. токс.),  $X_{\text{ОРВИ}}$  – ОРВИ (в бер) (0 – Отсутствие ОРВИ, 1 – Наличие ОРВИ)

2. В выявленной по результатам обследования в 1 триместре группе рекомендовано проведение уточняющего дополнительного инструментального обследования во 2 триместре беременности (24-26 недель), включающее УЗИ для определения ЗРП и доплерометрическое исследование для выявления нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод.

3. Для прогнозирования/диагностики преэклампсии во 2 триместре беременности рекомендовано использовать прогностическую модель (II) с порогом отсечки 0,414, чувствительностью 74,2% и специфичностью 72,6%:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -1,493 + 0,723X_{\text{Ранний токсикоз}} + 1,649X_{\text{ПЭ в анамнезе}} + 2,028X_{\text{Нарушение МПК}} + 1,215X_{\text{ЗРП}} + 0,422X_{\text{Первородящая}}$$

где P – вероятность ПЭ,  $X_{\text{Ранний токсикоз}}$  – Ран. токсикоз (0 – Отсутствие ран. токс., 1 – Наличие ран. токс.),  $X_{\text{ПЭ в анамнезе}}$  – ПЭ в анамнезе (0 – Отсутствие ПЭ в анамнезе, 1 – Наличие ПЭ в анамнезе),  $X_{\text{Нарушение МПК}}$  – МПК (0 – Отсутствие МПК, 1 – Наличие МПК),  $X_{\text{ЗРП}}$  – ЗРП (0 – Отсутствие ЗРП, 1 – Наличие ЗРП),  $X_{\text{Первородящая}}$  – Паритет (0 – Повторнородящая, 1 – Первородящая).



4. В выделенной по результатам обследования во 2 триместре группе показано проведение лабораторного обследования для определения уровня содержания МКА (sVCAM-1 или sE-кадгерин).

5. При выявлении повышенного уровня sVCAM-1 и/или sE-кадгерина показано наблюдение как группы высокого риска ПЭ, включающее ведение дневника артериального давления, дополнительные исследования на протеинурию, определение соотношения альбумин/креатинин (норма до 30 мг/г), УЗИ и доплерометрию каждые 2-3 недели для контроля состояния кровотока и роста плода.

6. При манифестации таких осложнений беременности как гипертензия, протеинурия, нарушение кровотока в фето-плацентарной системе, ЗРП для диагностики преэклампсии, определения её формы и прогнозирования степени тяжести показано определение в плазме крови sVCAM-1. Уровень содержания в плазме крови sVCAM-1 выше 749,0 пг/мл указывает на развитие преэклампсии, выше 993,0 пг/мл – на её раннюю форму, выше 1062 пг/мл – тяжелую степень тяжести.

7. Для диагностики преэклампсии также может быть использовано определение sE-кадгерина, концентрация которого в плазме крови выше 5,267 нг/мл свидетельствует о ее развитии. При сочетании гипертензивных проявлений с отеками и нарушением кровотока в системе мать-плацента-плод рекомендовано использовать модель с точкой отсечки 0,645, чувствительностью 90,9% и специфичностью 90,5%:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -2,596 + 0,168X_{sE-кадгерин} + 2,874X_{Отёки} + 21,839X_{Нарушение МПК и ФПК}$$

где P – вероятность преэклампсии,  $X_{sE-кадгерин}$  – sE-кадгерин (нг/мл),  $X_{Наличие отёков}$  – Отёки (0 – Отсутствие отёков, 1 – Наличие отёков),  $X_{Наличие нарушения МПК и ФПК}$  – Нарушение МПК и ФПК (0 – Отсутствие нарушения МПК и ФПК, 1 – Наличие нарушения МПК и ФПК).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АБ</b>	антибактериальные препараты
<b>АД</b>	артериальное давление
<b>ВВЦТ</b>	вневорсинчатый цитотрофобласт
<b>ВЗОМТ</b>	воспалительные заболевания органов малого таза
<b>ГАГ</b>	гестационная артериальная гипертензия
<b>ГСД</b>	гестационный сахарный диабет
<b>ЗРП</b>	задержка роста плода
<b>ИМТ</b>	индекс массы тела
<b>ИЦТ</b>	интерстициальным трофобластом
<b>ИЦН</b>	истмико-цервикальная недостаточность
<b>МКА</b>	молекулы клеточной адгезии
<b>МПК</b>	маточно-плацентарный кровоток
<b>НМГ</b>	низкомолекулярные гепарины
<b>ОРВИ</b>	острая респираторная вирусная инфекция
<b>ОРИТН</b>	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
<b>ПРПО</b>	преждевременный разрыв плодных оболочек
<b>ПЭ</b>	преэклампсия
<b>СПКЯ</b>	синдром поликистозных яичников
<b>СЦТ</b>	синцитиотрофобласт
<b>ТПЭ</b>	тяжелая преэклампсия
<b>УПЭ</b>	умеренная преэклампсия
<b>ФПК</b>	фето-плацентарный кровоток
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b>	фактора некроза опухоли- $\alpha$
<b>ХАГ</b>	хроническая артериальная гипертензия
<b>ХГЧ</b>	хорионический гонадотропин человека
<b>ЦТБ</b>	цитотрофобласт
<b>HLA</b>	человеческий лейкоцитарный антиген

<b>MMP</b>	металлопротеиназы
<b>PAPP-A</b>	плазменный белок-А, ассоциированный с беременностью
<b>PIGF</b>	плацентарный фактор роста
<b>sFlt-1</b>	растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1
<b>sICAM-1</b>	растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1
<b>sVCAM-1</b>	растворимая форма молекулы адгезии клеток сосудов-1
<b>VEGF</b>	фактор роста эндотелия сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, Е. Г. Пицхелаури [и др.] // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2016. – №3. – С. 24-31.  
DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-24-31
2. Decision Threshold for Kryptor sFlt-1/PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia: Retrospective Study in a Routine Clinical Setting / L. L. T. Andersen, A. Helt, L. Sperling [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10. – №17.  
DOI: 10.1161/JAHA.120.021376.
3. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women / W. Lou, F. Jiang, J. Hu [et al.] // Disease Markers. – 2019. – Vol. 1. – №7.  
DOI: 10.1155/2019/6270187.
4. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women / U. Sovio, F. Gaccioli, E. Cook [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69. – №4. – P. 731–738.  
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620.
5. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Н. А. Никитина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. – №4. – С.29-32.
6. Yagel, S. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array / S. Yagel, S. M. Cohen, D. Goldman-Wohl // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 226. – № 2. – P. 963–972.  
doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.023.
7. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity / P. Vangrieken, A. H. V. Remels, S. Al-Nasiry [et al.] //

Hypertension research. – 2020. – Vol. 43. – №12. –P. 1361–1374.

DOI: 10.1038/s41440-020-0528-8.

8. Goksu Erol, A. Y. Significance of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expressions in preeclamptic placentae / A. Y. Goksu Erol, M. Nazli, S. Elis Yildiz // Endocrine. – 2012. – Vol. 42. – №1. – P. 125–131.

DOI: 10.1007/s12020-012-9644-9.

9. Динамика растворимых форм молекул клеточной адгезии при преэклампсии / М. М.Зиганшина, Л. В. Кречетова, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. –С. 42–48.

10. Maternal plasma levels of endothelial dysfunction mediators including AM, CGRP, sICAM-1 and tHcy in pre-eclampsia / X. Fei, Z. Hongxiang, C. Qi [et al.] // Advances clinical experimental medicine. – 2012. –Vol. 21. – №5. –P. 573–579.

11. Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 и эндотелин-неспецифические маркеры эндотелиальной дисфункции при гестозе / М.В. Макулова, С.В. Чепанова, Д.И. Соколов [и др.] / Акушерство и гинекология. – 2015. – №2. – С. 27–32.

12. The profiles of soluble adhesion molecules in the “great obstetrical syndromes” / N. Docheva, R. Romero, P. Chaemsaitong [et al.] // The journal of maternal & neonatal medicine. – 2019. – Vol. 32. – №13. – P. 2113–2136.

DOI: 10.1080/14767058.2018.1427058.

13. Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia / S-Y. Kim, H-M. Ryu, J. H. Yang [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2004. – Vol. 19. – №5. – P. 688–692.

DOI: 10.3346/jkms.2004.19.5.688.

14. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia / M. E. Chavarría, L. Lara-González, Y. García-Paleta [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2008. – Vol. 137. – №2. – P. 157–164.

DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.014.

15. Increased expression levels of E-cadherin, cytokeratin 18 and 19 observed in preeclampsia were not correlated with disease severity / X. L. Li, X. Dong, Y. Xue [et al.] // *Placenta*. – 2014. – Vol. 35. – №8. – P. 625–631.

DOI: 10.1016/j.placenta.2014.04.010.

16. Differential expression of VE-cadherin and VEGFR2 in placental syncytiotrophoblast during preeclampsia - New perspectives to explain the pathophysiology / T. Groten, N. Gebhard, R. Kreienberg [et al.] // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31. – №4. – P. 339–43.

DOI: 10.1016/j.placenta.2010.01.014.

17. Relationship between serum cadherin 6 and 11 levels and severe and early-onset preeclampsia: A pilot study / H. Güvey, C. Soyer Çalışkan, S. Çelik [et al.] // *J Turkish journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 19. – №2. – P.104–110.

DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.25307.

18. Antepartum and postpartum maternal plasma levels of E-selectin and VE-cadherin in preeclampsia, gestational proteinuria and gestational hypertension / K. Papakonstantinou, E. Economou, E. Koupa [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2011. – Vol. 24. – №8. – P. 1027–1032.

DOI: 10.3109/14767058.2010.545907.

19. Wilkerson, R. G. Hypertensive Disorders of Pregnancy / R. G. Wilkerson, A. C. Ogunbodede // *Emergency medicine clinics of North America*. – 2019. – Vol. 37. – №2. – P. 301–316.

DOI: 10.1016/j.emc.2019.01.008.

20. Turner, K. Hypertensive Disorders in Pregnancy Current Practice Review / K. Turner, A. B. Hameed // *Current hypertension reviews*. – 2017. – Vol.13. – №2. – P. 80–88.

DOI: 10.2174/1573402113666170529110024.

21. Melchiorre, K. The placenta and preeclampsia: villain or victim? / K. Melchiorre, V. Giorgione, B. Thilaganathan // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – №2. – P. 954–962.

22. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // *American journal*

of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 226. – №2. – P. 844–866.

DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.

23. Bakrania, B. A. Animal models of preeclampsia: investigating pathophysiology and therapeutic targets / B. A. Bakrania, E. M. George, J. P. Granger // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – №2. – P. 973–987.

DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.025.

24. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia / A. A. Turanov, A. Lo, M. R. Hassler [et al.] // *Nature biotechnology.* – 2018. – Vol. 36. – №12. – P. 1164–1173.

DOI: 10.1038/nbt.4297.

25. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 / A. Makris, C. Thornton, J. Thompson [et al.] // *Kidney international.* – 2007. – Vol. 71. – №10. – P. 977–84.

DOI: 10.1038/sj.ki.5002175.

26. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia / P. J. Correa, Y. Palmeiro, M. J. Soto [et al.] // *Hypertension in pregnancy.* – 2016. – Vol. 35. – №3. – P. 280–94.

DOI: 10.1080/10641955.2016.1181180.

27. Turco, M. Y. Development of the human placenta / M. Y. Turco, A. Moffett // *Development.* – 2019. – Vol. 146. – №22.

DOI: 10.1242/dev.163428.

28. High incidence of early onset preeclampsia is probably the rule and not the exception worldwide. 20th anniversary of the reunion workshop. A summary / P-Y. Robillard, G. Dekker, G. Chaouat [et al.] // *Journal of reproductive immunology.* – 2019. – Vol. 133. – P. 30–36.

DOI: 10.1016/j.jri.2019.05.003.

29. Robillard, P-Y. Evolutionary Adaptations to Pre-eclampsia/Eclampsia in Humans: Low Fecundability Rate, Loss of Oestrus, Prohibitions of Incest and Systematic Polyandry / P-Y. Robillard, G. A Dekker, T. C. Hulsey // *American journal of reproductive immunology.* – 2002. – Vol. 47. – №2. – P. 104–111.

DOI: 10.1034/j.1600-0897.2002.1o043.x.

30. Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia / P-Y. Robillard, G. Dekker, G. Chaouat [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2017. – Vol. 123. – P. 72–77.

DOI: 10.1016/j.jri.2017.09.006.

31. Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger [et al.] // *Circulation research*. – 2019. – Vol. 124 – №7. –P. 1094–1112.

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

32. Redman, C. W. G. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View / C. W. G. Redman, I. L. Sargent // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30. – P. 38–42.

DOI: 10.1016/j.placenta.2008.11.021.

33. Redman, C. W. G. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways / C. W. G. Redman, A. C. Staff, J. M. Roberts // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 226 – №2. – P. 907–927.

DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.047.

34. Medawar, P. B. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates / P. B. Medawar // *Symposia of the Society Experimental Biology*. – 1953.

35. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton, C. W. Redman, J. M. Roberts [et al.] // *BMJ*. – 2019.

DOI: 10.1136/bmj.l2381.

36. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – №1. – С. 128–36.

37. Colucci, F. The role of KIR and HLA interactions in pregnancy complications / F. Colucci // *Immunogenetics*. – 2017. – Vol. 69. – №8–9. – P.557–565.

DOI: 10.1007/s00251-017-1003-9.



38. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface / H. Papúchová, T. B. Meissner, Q. Li [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10.

DOI: 10.3389/fimmu.2019.02730.

39. Parham, P. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution / P. Parham, A. Moffett // *National reviews, Immunology*. – 2013. – Vol. 13. – №2. – P. 133–44.

DOI: 10.1038/nri3370.

40. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies / R. Apps, S. P. Murphy, R. Fernando [et al.] // *Immunology*. – 2009. – Vol. 127. – №1. – P. 26–39.

DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.03019.x.

41. Moffett, A. Immunology of placentation in eutherian mammals / A. Moffett, C. Loke // *National reviews, Immunology*. – 2006. – Vol. 6. – №8. – P. 584–594.

DOI: 10.1038/nri1897.

42. Weetman, A. P. The Immunology of Pregnancy / A. P. Weetman // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9. – №7. – P. 643–646.

DOI: 10.1089/thy.1999.9.643.

43. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia / D. Tannetta, I. Masliukaite, M. Vatish [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2017. – Vol. 119. – P. 98–106.

DOI: 10.1016/j.jri.2016.08.008.

44. Redman, C. W. IFPA Senior Award Lecture: Making sense of pre-eclampsia – Two placental causes of preeclampsia? / C. W. Redman, I. L. Sargent, A. C. Staff // *Placenta*. – 2013. – Vol. 35. – P. 20–25.

DOI: 10.1016/j.placenta.2013.12.008.

45. Elevated protease HtrA4 in the maternal circulation of preeclampsia may contribute to endothelial barrier disruption by cleaving key junctional protein VE-cadherin / E. Tseng, S. S. Yee Teoh, Y. Wang [et al.] // *Placenta*. – 2019. – Vol.76. – P. 51–53.  
DOI: 10.1016/j.placenta.2019.01.001.
46. Endothelial barrier function in preeclampsia / Y. Wang, D. Lewis, J. Steve Alexander // *Frontiers of bioscience*. – 2007. – Vol. 12. – №1. – P. 2412-2424  
DOI: 10.2741/2243.
47. Vascular Dysfunction in Preeclampsia / M. A. Opichka, M. W. Rappelt, D. D. Gutterman [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – №11.  
DOI: 10.3390/cells10113055.
48. Harrison, R. G. Observations on the living developing nerve fiber / R. G. Harrison // *The Anatomical record*. – 1907. – Vol. 7. – №1. – P. 116–128.
49. Wilson, H. V. On some phenomena of coalescence and regeneration in sponges / H. V. Wilson // *Journal of the Elisha Mitchell Scientific Society*. – 1907. – Vol. 23. – №4. – P. 161–174.
50. Galtsoff, P. S. Regeneration after dissociation (an experimental study on sponges). II Histogenesis of *microciona prolifera* / P. S. Galtsoff // *Journal of Experimental Zoology*. – 1925.  
DOI: 10.1002/jez.1400420110
51. Towens, P. L. Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells / P. L. Towens, J. Holtfreter // *Journal of Experimental Zoology*. – 1955. – Vol. 128. – P. 53–120.
52. Takeichi, M. Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins / M. Takeichi // *The journal of cell biology*. – 1977. – Vol. 75. – №2. – P. 464–474.  
DOI: 10.1083/jcb.75.2.464.
53. Horwitz, A. R. The origins of the molecular era of adhesion research / A.R. Horwitz // *Nature reviews, Molecular cell biology*. – 2012. – Vol. 13. – №12. – P. 805–811.  
DOI: 10.1038/nrm3473.

54. Coman, D. Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas / D. Coman // *Cancer research*. – 1944. – Vol. 4. – P. 625–629.
55. Honig, B. Adhesion Protein Structure, Molecular Affinities, and Principles of Cell-Cell Recognition / B. Honig, L. Shapiro // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – №3. – P. 520–35. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.010.
56. Sanes, J. R. Synaptic Specificity, Recognition Molecules, and Assembly of Neural Circuits / J. R. Sanes, S. L. Zipursky // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – №3. – P. 1434-1435. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.046.
57. Collinet, C. Programmed and self-organized flow of information during morphogenesis / C. Collinet, T. Lecuit // *Nature reviews, Molecular cell biology*. – 2021. – Vol. 22. – №4. – P. 245–65. DOI: 10.1038/s41580-020-00318-6.
58. Selectin, Platelet Plays a Critical Role in Granulocyte Access to the Pregnant Mouse Uterus Under Physiological and Pathological Conditions / U. Fernekorn, E. C. Butcher, J. Behrends [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2007. – Vol. 76. – №4. – P. 645–653. DOI: 10.1095/biolreprod.106.056192.
59. Schwartz, M.A. Networks and crosstalk: integrin signalling spreads / M. A. Schwartz, M. H. Ginsberg // *Nature cell biology*. – 2002. – Vol. 4. – №4. DOI: 10.1038/ncb0402-e65.
60. Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease / S. Toru, N. Hidetoshi, N. Takahiro [et al.] // *Biomarkers*. – 2018. – Vol. 23. – №5. – P. 414–21. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1434682.
61. Kadry, Y.A. Chapter 22: Structural and signaling functions of integrins / Y. A. Kadry, D. A. Calderwood // *Biochimica et biophysica acta. Biomembranes*. – 2020. – Vol. 1862. – №5. DOI: 10.1016/j.bbamem.2020.183206.
62. Cell Adhesion by Integrins / M. Bachmann, S. Kukkurainen, V. P. Hytönen [et al.] // *Physiological reviews*. – 2019. – Vol. 99. – №4. – P. 1655–1699. DOI: 10.1152/physrev.00036.2018.

63. Hegde, S. A Skin-depth Analysis of Integrins: Role of the Integrin Network in Health and Disease / S. Hegde, S. Raghavan // Cell communication & adhesion. – 2013. – Vol. 20. – №6. – P. 155–169.  
DOI: 10.3109/15419061.2013.854334.
64. The integrin adhesome: from genes and proteins to human disease / S. E. Winograd-Katz, R. Fässler, B. Geiger [et al.] // Nature reviews. Molecular cell biology. – 2014. – Vol. 15. – №4. – P. 273–288.  
DOI: 10.1038/nrm3769.
65. Wickstrom, S.A. Genetic Analyses of Integrin Signaling / S. A. Wickstrom, K. Radovanac, R. Fassler // Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2011. – Vol. 3. – №2.  
DOI: 10.1101/cshperspect.a005116.
66. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease / M. F. Troncoso, J. Ortiz-Quintero, V. Garrido-Moreno [et al.] // Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease. – 2021. – Vol. 1867. – №9.  
DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166170.
67. Zhong, L. Endothelial microRNAs regulating the NF- $\kappa$ B pathway and cell adhesion molecules during inflammation / L. Zhong, M. J. Simard, J. Huot // FASEB journal. – 2018. – Vol. 32. – №8. – P. 4070–4084.  
DOI: 10.1096/fj.201701536R.
68. Biegańska-Hensoldt, S. Polyphenols in preventing endothelial dysfunction / S. Biegańska-Hensoldt, D. Rosołowska-Huszcz // Postepy higieny medycyny doswiadczalnej (Online). – 2017. – Vol. 71. – P. 227–235.  
DOI: 10.5604/01.3001.0010.3808.
69. Accumulation of Advanced Glycation End Products Involved in Inflammation and Contributing to Severe Preeclampsia, in Maternal Blood, Umbilical Blood and Placental Tissues / W. Chen, Y. Zhang, C. Yue [et al.] // Gynecologic and obstetric investigation. – 2017. – Vol. 82. – №4. – P. 388–97.  
DOI: 10.1159/000448141.

70. Сидорова, И. С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина / *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №1. – С. 72–78.
71. Gene regulation of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): A molecule with multiple functions / M. Singh, M. Thakur, M. Mishra [et al.] // *Immunology letters*. – 2021. – Vol. 240. – P. 123–36.  
DOI: 10.1016/j.imlet.2021.10.007.
72. Inflamed Lymphatic Endothelium Suppresses Dendritic Cell Maturation and Function via Mac-1/ICAM-1-Dependent Mechanism / S. Podgrabinska, O. Kamalu, L. Mayer [et al.] // *Journal of immunology*. – 2009. – Vol. 183. – №3. – P. 1767–1779.  
DOI: 10.4049/jimmunol.0802167.
73. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with hepatocellular carcinoma risk: multiplex analysis of serum markers / V. L. Chen, A. K. Le, O. Podlaha [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – №1. doi: 10.1038/s41598-017-10498-5.
74. Increased levels of soluble ICAM-1 in chronic obstructive pulmonary disease and resistant smokers are related to active smoking / J. L. Lopez-Campos, C. Calero, E. Arellano-Orden [et al.] // *Biomarkers in medicine*. – 2012. – Vol. 6. – №6. – P. 805–811.  
DOI: 10.2217/bmm.12.64.
75. Dustin, M. L. Integrins and Their Role in Immune Cell Adhesion / M. L. Dustin // *Cell*. – 2019. – Vol. 177. – №3. – P. 499–501.  
DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.038.
76. Maternal Serum Levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in Preeclampsia / S-Y. Kim, H-M. Ryu, J. H. Yang [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2004. – Vol. 19. – №5. – P. 688 - 692.  
DOI: 10.3346/jkms.2004.19.5.688.
77. Expression of ICAM-1 in placental tissues and the association between its gene polymorphisms and pathogenesis of preeclampsia / Y. Xing, H-L. Jiang, L. Hou [et al.] // *European review medical pharmacological sciences*. – 2020. – Vol. 24. – №22. – P. 11481-11487.  
DOI: 10.26355/eurrev\_202011\_23789.

78. McEver, R. P. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall / R. P. McEver // *Cardiovascular research*. – 2015. – Vol. 107. – №3. – P. 331–339.  
DOI: 10.1093/cvr/cvv154.
79. McEver, R. P. Rolling Cell Adhesion / R. P. McEver, C. Zhu // *Annual reviews of cell and developmental biology*. – 2010. – Vol. 26. – №1. – P. 363–396.  
DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113238.
80. Yulis, M. Cadherins: cellular adhesive molecules serving as signalling mediators / M. Yulis, D. H. M. Kusters, A. Nusrat // *The journal of physiology*. – 2018. – Vol. 596. – №17. – P. 3883–3898.  
DOI: 10.1113/JP275328.
81. E-cadherin mediates contact inhibition of proliferation through Hippo signaling-pathway components / N-G. Kim, E. Koh, X. Chen [et al.] // *Proceeding of the national academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108. – №29. – P. 11930-11935.  
DOI: 10.1073/pnas.1103345108.
82. The Role of Oxidative Stress, Adhesion Molecules and Antioxidants in Preeclampsia / K. Haram, J. H. Mortensen, O. Myking [et al.] // *Current hypertension reviews*. – 2019. – Vol. 15. – №2. – P. 105–112.  
DOI: 10.2174/1573402115666190119163942.
83. Sato, Y. Mechanism of maternal vascular remodeling during human pregnancy / Y. Sato, H. Fujiwara, I. Konishi // *Reproductive medicine and biology*. – 2012. – Vol. 11. – №1. – P. 27–36.  
DOI: 10.1007/s12522-011-0102-9.
84. Ochoa-Bernal, M. A. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates / M. A. Ochoa-Bernal, A. T. Fazleabas // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21. – №6.  
DOI: 10.3390/ijms21061973.

85. Cha, J. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy / J. Cha, X. Sun, S. K. Dey // *Nature medicine*. – 2012. – Vol. 18. – №12. – P. 1754–1767.  
DOI: 10.1038/nm.3012.
86. Aplin, J.D. Embryo–epithelium interactions during implantation at a glance / J. D. Aplin, P. T. Ruane // *Journal of cell science*. – 2017. – Vol. 130. – №1. – P. 15–22.  
DOI: 10.1242/jcs.175943.
87. Lai, T-H. Trophoblast coculture induces intercellular adhesion molecule-1 expression in uterine endometrial epithelial cells through TNF- $\alpha$  production: Implication of role of FSH and ICAM-1 during embryo implantation / T-H. Lai, H-T. Chen, W-B. Wu // *Journal of reproductive immunology*. – 2022. – Vol. 152.  
DOI: 10.1016/j.jri.2022.103650.
88. Brevetti, G. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease / G. Brevetti, V. Schiano, M. Chiariello // *Vascular medicine*. – 2006. – Vol. 11. – №1 –P. 39–47.  
DOI: 10.1191/1358863x06vm645ra.
89. Relationship between vascular cell adhesion molecule-1 and morbidly adherent placenta / E. Korkmazer, R. Nizam, E. Arslan [et al.] // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. – 2018. – Vol. 47. – №10. – P. 549–53.  
DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.05.012.
90. Expression and significance of microRNA-126 and VCAM-1 in placental tissues of women with early-onset preeclampsia / B. Liu, L. Liu, S. Cui [et al.] // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2021. – Vol. 47. – №6. – P. 2042-2050.  
DOI: 10.1111/jog.14732.
91. Placental barrier breakage in preeclampsia: ultrastructural evidence / I. de Luca Brunori, L. Battini, E. Brunori [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. – 2005. – Vol. 118. – №2. – P. 182–189.  
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.04.024.
92. Growth and function of the normal human placenta / N. M. Gude, C. T. Roberts, B. Kalionis [et al.] // *Thrombosis research*. – 2004. – Vol. 114. – №5–6. – P. 397–407.  
DOI: 10.1016/j.thromres.2004.06.038.

93. Pacifici, G. M. Placental Transfer of Drugs Administered to the Mother / G. M. Pacifici, R. Nottoli // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1995. – Vol. 28 – №3. – P. 235–269.  
DOI: 10.2165/00003088-199528030-00005.
94. Dilworth, M.R. Review: Transport across the placenta of mice and women / M. R. Dilworth, C. P. Sibley // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34. – P. 34–39.  
DOI: 10.1016/j.placenta.2012.10.011.
95. Sibley, C. P. Control of transfer across the mature placenta / C. P. Sibley, R. D. Boyd // *Oxford reviews of reproductive biology*. – 1988. – Vol. 10. – P. 382–435.
96. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura [et al.] // *Reviews of reproduction*. – 1999. – Vol. 4. – №2. – P. 81–89.  
DOI: 10.1530/ror.0.0040081.
97. Ligand-binding specificities of laminin-binding integrins: A comprehensive survey of laminin–integrin interactions using recombinant  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 1$ ,  $\alpha 7\beta 1$  and  $\alpha 6\beta 4$  integrins / R. Nishiuchi, J. Takagi, M. Hayashi, I [et al.] // *Matrix Biology*. –2006. – Vol. 25. – №3. – P. 189–197.  
DOI: 10.1016/j.matbio.2005.12.001.
98. Immunofluorescence Analysis of Villous Trophoblasts: A Tool for Prenatal Diagnosis of Inherited Epidermolysis Bullosa with Pyloric Atresia / M. D’Alessio, G. Zambruno, A. Charlesworth [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2008. – Vol. 128. – №12. – P. 2815–2819.  
DOI: 10.1038/jid.2008.143.
99. Intrinsic Signaling Functions of the  $\beta 4$  Integrin Intracellular Domain / K. D. Merdek, X. Yang, C. A. Taglienti [et al.] // *The journal of biological chemistry*. –2007. – Vol. 282. – №41. – P. 30322–30330.  
DOI: 10.1074/jbc.M703156200.
100. The  $\alpha 6\beta 4$  Integrin Can Regulate ErbB-3 Expression: Implications for  $\alpha 6\beta 4$  Signaling and Function / V. Folgiero, R. E. Bachelder, G. Bon [et al.] // *Cancer research*. – 2007. – Vol. 67. – №4. – P. 1645–1652.  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2980.



101. Insulin-like growth factor I and II regulate the life cycle of trophoblast in the developing human placenta / K. Forbes, M. Westwood, P. N. Baker [et al.] // American journal of physiology. Cell physiology. – 2008. – Vol. 294. – №6. – P. 1313–1322.  
DOI: 10.1152/ajpcell.00035.2008.
102. Expression of adhesion molecules during normal pregnancy / J. Pafilis, A. Batistatou, A. Iliopoulou [et al.] // Cell and tissue reseach. – 2007. – Vol. 329. №1. – P. 1–11.  
DOI: 10.1007/s00441-007-0406-6.
103. Aplin, J. D. Adhesion Molecules in Human Trophoblast – A Review. I. Villous Trophoblast / J. D. Aplin, C. J. P. Jones, L. K. Harris // Placenta. – 2009. – Vol. 30. – №4. – P. 293–298.  
DOI: 10.1016/j.placenta.2008.12.001.
104. Hartsock, A. Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton / A. Hartsock, W. J. Nelson // Biochimica et biophysica acta. – 2007. – Vol.1778. – №3. – P. 660–669.  
DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012.
105. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? / Y. Zhou, S. J. Fisher, M. Janatpour [et al.] // The journal of clinical investigation. – 1997. – Vol. 99. – №9. – P. 2139–2151.  
DOI: 10.1172/JCI119387.
106. Getsios, S. alpha-, beta-, gamma-catenin, and p120CTN expression during the terminal differentiation and fusion of human mononucleate cytotrophoblasts in vitro and in vivo / S. Getsios, G. T. C. Chen, C. D. MacCalman // Molecular reproduction and development. – 2001. – Vol. 59. – №2. – P. 168–77.  
DOI: 10.1002/mrd.1019.
107. Zhou, W. Characterization of the role for cadherin 6 in the regulation of human endometrial receptivity / W. Zhou, L. Santos, E. Dimitriadis // Reproductive biology and endocrinology. – 2020. – Vol.18. – №1.  
DOI: 10.1186/s12958-020-00624-w.

108. Downregulated ribosomal protein L39 inhibits trophoblast cell migration and invasion by targeting E-cadherin in the placenta of patients with preeclampsia / Q. Jie, F. Sun, Q. Li [et al.] // *FASEB journal*. – 2021. – Vol. 35. – №4.  
DOI: 10.1096/fj.202002061R.
109. Down-regulation of the transcription factor snail in the placentas of patients with preeclampsia and in a rat model of preeclampsia / L. Fedorova, C. Gatto-Weis, S. Smaili [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2012. – Vol. 10.  
DOI: 10.1186/1477-7827-10-15.
110. Clevers, H. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling and Disease / H. Clevers, R. Nusse // *Cell*. – 2012. – Vol. 149. – №6. – P. 1192–1205.  
DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.016.
111. Narrative review of the relationship between the maternal-fetal interface immune tolerance and the onset of preeclampsia / F. Luo, J. Yue, L. Li [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2022. – Vol. 10. – №12.  
DOI: 10.21037/atm-22-2287.
112. Sutton, A.L.M. Hypertensive Disorders in Pregnancy / A. L. M. Sutton, L. M. Harper, A. T. N. Tita // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. – 2018. – Vol. 45. – №2. P. 333–347.  
DOI: 10.1016/j.ogc.2018.01.012.
113. Chahine, K. Chronic Hypertension in Pregnancy: New Concepts for Classification and Management / K. Chahine, B. Sibai // *American journal of perinatology*. – 2019. – Vol. 36. – №02. – P. 161–168.  
DOI: 10.1055/s-0038-1666976.
114. Hauspurg, A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? / A. Hauspurg, M. E. Countouris, J. M. Catov // *Current hypertension reports*. – 2019. – Vol. 21. – №12.  
DOI: 10.1007/s11906-019-0999-7.

115. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Р.И. Шалина, Л.М. Михалева, М.А. Симухина [и др.] / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – №6. – С. 16–23.

DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23

116. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021.

117. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г. В. Хлестова, А. О. Карапетян, М. Н. Шакая [и др.] / Акушерство и гинекология. – 2017. – №6. – С. 41–47.

DOI: 10.18565/aig.2017.6.41-7

118. Плацентарное ложе и преэклампсия / З. С. Ходжаева, Е. А. Коган, А. Д. Сафонова [и др.] / Акушерство и гинекология. – 2013. – №12. – С. 10–5.

119. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia / Madazli R., Yuksel M.A., Imamoglu M. [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2014. – Vol. 290. №1. – P. 53–57.

DOI: 10.1007/s00404-014-3176-x.

120. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases / O. Weitzner, Y. Yagur, T. Weissbach [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2020. – Vol. 33. – №5. – P. 780–784.

DOI: 10.1080/14767058.2018.1500551.

121. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K. E. Medcalf, A. L. Park // BMJ. – 2016.

DOI: 10.1136/bmj.i1753.

122. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia / T. M. MacDonald, S. P. Walker, N. J. Hannan // eBioMedicine. – 2022. – Vol. 75.

DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103780.

123. Determination of placental growth factor (PIGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia / C. Saffer, G. Olson, K. A. Boggess [et al.] // *Pregnancy hypertension*. – 2013. – Vol. 3. – №2. – P. 124–32.  
DOI: 10.1016/j.preghy.2013.01.004.
124. Tsui, N. B. Y. Placental RNA in Maternal Plasma: Toward Noninvasive Fetal Gene Expression Profiling / N. B. Y. Tsui, Lo Y.M. Dennis // *Annals of New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 1075. – №1. – P. 96–102.  
DOI: 10.1196/annals.1368.012.
125. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia / S. Verlohren, S. P. Brennecke, A. Galindo [et al.] // *Pregnancy hypertension*. – 2022. – Vol. 27. – P. 42–50.  
DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.
126. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / H. Zeisler, E. Llorba, F. Chantraine [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2016. – Vol. 374. – №1. – P. 13–22.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1414838.
127. Prediction of Preeclampsia – A Workshop Report / N. G. Than, R. Romero, R. Hillermann [et al.] // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29. – P. 83–85.  
DOI: 10.1016/j.placenta.2007.10.008.
128. Asiltas, B. Prediction of first-trimester preeclampsia: Relevance of the oxidative stress marker MDA in a combination model with PP-13, PAPP-A and beta-HCG / B. Asiltas, E. Surmen-Gur, G. Uncu // *Pathophysiology*. – 2018. – Vol. 25. – №2. – P. 131–135.  
DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.02.006.
129. Zhang, W. The role of serum markers PAPP-A  $\beta$ -hCG, AFP, and uE3 in predicting the risk of preeclampsia in early, middle, and late pregnancy / W. Zhang, H. Liang // *Technology and health Care*. – 2022. – P. 1027–1037.  
DOI: 10.3233/THC-220523.

130. Circulating Maternal Total Cell-Free DNA, Cell-Free Fetal DNA and Soluble Endoglin Levels in Preeclampsia: Predictors of Adverse Fetal Outcome? A Cohort Study / R. M. AbdelHalim, D. I. Ramadan, R. Zeyada [et al.] // *Molecular diagnosis & therapy*. – 2016. – Vol. 20. – №2. – P. 135–149.

DOI: 10.1007/s40291-015-0184-x.

131. Грачева, М.И. Роль внеклеточной фетальной ДНК в ранней диагностике осложнений беременности / М.И. Грачева, Н.Е Кан, А.М. Красный // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – №10. – С. 5–11.

DOI: 10.18565/aig.2016.10.5-10

132. Content of Free Fetal DNA in Maternal Blood and Expression of DNA Recognition Receptors ZBP-1 in Placental Tissue in Preeclampsia and Preterm Labor / O. R. Baev, A. O. Karapetian, N. V. Nizyaeva [et al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2019. – Vol. 168. – №1. – P. 145–149.

DOI: 10.1007/s10517-019-04665-z.

133. Papageorghiou, A.T. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome / A. T. Papageorghiou, C. K. Yu, K. H. Nicolaides // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2004. – Vol. 18. – №3. – P. 383–396.

DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.02.003.

134. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / L. C. Y. Poon, R. Akolekar, R. Lachmann [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2010. – Vol. 35. – №6. – P. 662-670.

DOI: 10.1002/uog.7628.

135. Chang, K-J. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition / K-J. Chang, K-M. Seow, K-H. Chen // *International journal of environmental research and public health*. – 2023. – Vol. 20. – №4.

DOI: 10.3390/ijerph20042994.

136. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции / Р. И. Шалина, Н. К. Касум-заде, А. Г. Коноплянников [и др.] / *Акушерство и гинекология*. – 2020. – №7. – С. 61–70.  
DOI: 10.18565/aig.2020.7.61-70
137. Chaemsaitong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsaitong, D. S. Sahota, L. C. Poon // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – №2.  
DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.
138. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / Холин А.М., Ходжаева З.С., Иванец Т.И. [и др.] / *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №5. – С. 42–48.
139. Rolnik, D. L. Prevention of preeclampsia with aspirin / D. L. Rolnik, K. H. Nicolaides, L. C. Poon // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – №2. – P. 1108–1119.  
DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
140. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis / E. R. Magro-Malosso, G. Saccone, M. Di Tommaso [et al.] // *Acta obstetrician et gynecologica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 96. – №8. – P. 921–931.  
DOI: 10.1111/aogs.13151.
141. Odigboegwu, O. Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia / O. Odigboegwu, L. J. Pan, P. Chatterjee // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2018. – Vol. 5.  
DOI: 10.3389/fcvm.2018.00050.
142. The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / T. Pretorius, G. van Rensburg, R. A. Dyer [et al.] // *International journal of obstetric anesthesia*. – 2018. – Vol. 34. P. 85–95.  
DOI: 10.1016/j.ijoa.2017.12.004.

143. Hypertension in Pregnancy: What We Now Know / S. Gupta, L. Petras, M. U. Tufail [et al.] // *Current opinion nephrology hypertension*. – 2023. – Vol. 32. – №2. – P. 153–164.

DOI: 10.1097/MNH.0000000000000857.

144. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B. W. Mol [et al.] // *Early human development*. –2016. – Vol. 102. – P. 47–50.

DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007.

145. Клинические особенности течения и исходов беременности у женщин с ожирением и чрезмерным увеличением массы тела во время беременности / И. В. Тимошина, Л. М. Комиссарова, Л. А. Тимофеева [и др.] / *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №12. – С. 57–63.

146. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study / P. M. Villa, P. Marttinen, J. Gillberg [et al.] // *PLoS one*. – 2017. –Vol. 12. – №3.

DOI: 10.1371/journal.pone.0174399.

147. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing [et al.] // *Nature reviews. Nephrology*. – 2019. – Vol. 15. – №5. – P. 275–289.

DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.

148. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia / H. R. Jeon, D. H. Jeong, J. Y. Lee [et al.] // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2021. – Vol. 47. – №7. – P. 2318–2323.

DOI: 10.1111/jog.14815.

149. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности / О. В. Макаров, П. В. Козлов, П. А. Кузнецов [и др.] / *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2014. – №4. – С. 34–37.

150. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia / L. B. Porto, A. H. F. Brandão, H. V. Leite [et al.] //

Pregnancy hypertension. – 2017. – Vol. 10. – P. 161–164.

DOI: 10.1016/j.preghy.2017.08.005.

151. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function / A. Ridder, V. Giorgione, A. Khalil [et al.] // International journal molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. – №13.

DOI: 10.3390/ijms20133263.

152. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики / Д. Л. Гурьев, М. Б. Охапкин, Н. Ю. Карпов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–2. – С.14–19.

153. Особенности ранней преэклампсии, осложненной задержкой роста плода / А. А. Зиядинова, В. А. Новикова, Е. Матейкович [и др.] // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11. – №4. – С. 35–41.

154. Rodriguez, A. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / A. Rodriguez, M. G. Tuuli, A. O. Odibo // Clinics in laboratory medicine. – 2016. – Vol. 36. – №2. – P. 331–351.

DOI: 10.1016/j.cll.2016.01.007.

155. Delivery outcomes after induction of labor among women with hypertensive disorders of pregnancy / M. J. Hagans, K. K. Stanhope, S. L. Boulet, D. J. Jamieson [et al.] // The journal of matern-fetal & neonatal medicine. – 2022. – Vol. 35. – №25.

DOI: 10.1080/14767058.2021.2022645.

156. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness / J. M. Roberts, J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath [et al.] //Hypertension. – 2021. – Vol. 77. – №5. – P. 1430–1441.

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781.

157. Hammer, A. Immunological regulation of trophoblast invasion / A. Hammer // Journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol. 90. – №1. – P. 21–28.

DOI: 10.1016/j.jri.2011.05.001.



158. Trophoblast Invasion and Placentation: Molecular Mechanisms and Regulation / F. van den Brûle, S. Berndt, N. Simon [et al.] // *Chemical immunology and allergy*. – 2005. – Vol.88. –P. 163–180.

DOI: 10.1159/000087833.

159. Knöfler, M. IFPA Award in Placentology Lecture: Molecular regulation of human trophoblast invasion / M. Knöfler, J. Pollheimer // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. –P. 55–62.

DOI: 10.1016/j.placenta.2011.09.019.

160. A Comparative Study of Serum Level of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1) and High Sensitive C - reactive protein (hs-CRP) in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies / Farzadnia M., Ayatollahi H., Hasan-Zade M. [et al.] // *Iranian journal of basic medical sciences*. – 2013. – Vol. 16. – №5. – P. 689–693.

161. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and magnesium sulfate with nifedipine treatment in Indonesian women with severe pre-eclampsia / H. P. Pasaribu, H. Hariman, R. H. Roeshadi [et al.] // *Interventional medicine & applied science*. – 2016. – Vol. 8. – №3. – P. 97–102.

DOI: 10.1556/1646.8.2016.3.4.

162. Relationship of cell adhesion molecule expression to endothelium-dependent relaxation in normal pregnancy and pregnancies complicated with preeclampsia or fetal growth restriction / F. Lyall, R. G. Hayman, J. R. Ashworth [et al.] // *Journal of the Society for Gynecologic investigation*. – 1999. – Vol. 6. – №4. – P. 196–201.

DOI: 10.1016/s1071-5576(99)00014-3.

163. Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF- $\kappa$ B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells / P. Takacs, S. W. Kauma, M. M. Sholley [et al.] // *FASEB journal*. – 2001. – Vol. 15. – №2. – P. 279–281.

DOI: 10.1096/fj.00-0549fje.

164. Role of activin A in the pathogenesis of endothelial cell dysfunction in preeclampsia / Hobson S.R., Acharya R., Lim R. [et al.] // *Pregnancy hypertension*. – 2016. – Vol. 6. – №2. – P.130–133.

DOI: 10.1016/j.preghy.2016.03.001.

165. Circulating endothelial cells (CECs) and E-selectin: Predictors of preeclampsia / F. Mehrabian, S. M. H. Jazi, S. H. Javanmard [et al.] // *Journal of research in medical sciences*. – 2012. – Vol. 17. – №1. – P. 15–21.

166. Role of Selectins and their Ligands in Human Implantation Stage / Y. Feng, X. Ma, L. Deng [et al.] // *Glycobiology*. – 2017. – Vol. 27. – №5. – P. 385-391.

DOI: 10.1093/glycob/cwx009.

167. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with preeclampsia / J. Tziotis, A. Malamitsi-Puchner, G.Vlachos [et al.] // *BJOG*. – 2002. – Vol. 109. – №2. – P. 197–201.

DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01152.x.

168. Palalioglu, R.M. Evaluation of maternal serum SERPINC1, E-selectin, P-selectin, RBP4 and PP13 levels in pregnancies complicated with preeclampsia / R. M. Palalioglu, H. I. Erbiyik // *Journal of matern-fetal & neonatal medicine*. – 2023. – Vol. 36. – №1.

DOI: 10.1080/14767058.2023.2183472.

169. Selectins in normal pregnancy, preeclampsia and missed abortus / A. Altinbas, A. Acar, M. Öztürk [et al.] // *Haematologia (Budap)*. –2001. – Vol. 31. – №1. – P. 33–38.

DOI: 10.1163/15685590151092670.

170. Maternal, Fetal, and Placental Selectins in Women With Pre-eclampsia; Association With the Renin-Angiotensin-System / H. D. Mistry, M. V. H. Ogalde, F. Broughton Pipkin [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2020. – Vol. 7.

DOI: 10.3389/fmed.2020.00270.

171. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia / D. Miller, K. Motomura, J. Galaz [et al.] // *Journal of leukocyte biology*. – 2021. – Vol. 111. – №1. – P. 237–260.

DOI: 10.1002/JLB.5RU1120-787RR.

172. Narrative review of the relationship between the maternal-fetal interface immune

tolerance and the onset of preeclampsia / F. Luo, J. Yue, L. Li [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2022. – Vol. 10. – №12.

DOI: 10.21037/atm-22-2287.

173. Hansson, S.R. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin / S. R. Hansson, Å. Nääv, L. Erlandsson // *Frontiers in physiology*. – 2015. – Vol. 13. – №5.

DOI: 10.3389/fphys.2014.00516.

174. Loss of E-Cadherin Staining Continuity in the Trophoblastic Basal Membrane Correlates with Increased Resistance in Uterine Arteries and Proteinuria in Patients with Pregnancy-Induced Hypertension / M. Pełksa, A. Kamieniecki, A. Gabrych [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11. – №3.

DOI: 10.3390/jcm11030668.

175. Expression of E-cadherin and its repressor snail in placental tissue of normal, preeclamptic and HELLP pregnancies / K. Blechschmidt, I. Mylonas, D. Mayr [et al.] // *Virchows archiv*. – 2007. – Vol. 450. – №2. – P. 195–202.

DOI: 10.1007/s00428-006-0343-x.

176. Expression of e-cadherin and beta-catenin in trophoblastic tissue in normal and pathological pregnancies / H. W. Li, A. N. Y. Cheung, S. W. Tsao [et al.] // *International journal of gynecological pathology*. – 2003. – Vol. 22. – №1. – P. 63–70.

DOI: 10.1097/00004347-200301000-00013.

177. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications / X. Fan, A. Rai, N. Kambham [et al.] // *The journal of clinical investigation*. – 2014. – Vol. 124. – №11. – P. 4941–4952.

DOI: 10.1172/JCI76864.

178. Kametas, N.A. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis / N. A. Kametas, D. Nzelu, K. H. Nicolaides // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – №2. – P. 1182–1195.

DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.029.

179. Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia / I. C. Weel, R. N. Baergen, M. Romão-Veiga [et

al.] // PLoS one. – 2016. – Vol. 11. – №6.

DOI: 10.1371/journal.pone.0157584.

180. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam [et al.] // Nature medicine. – 2006. – Vol. 12. – №6. – P. 642–649.

DOI: 10.1038/nm1429. Epub 2006 Jun 4.

181. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia / A. C. Staff, K. Braekke, G. M. Johnsen [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – Vol. 197. – №2.

DOI: 10.1016/j.ajog.2007.03.036.

182. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia / R. J. Levine, C. Lam, C. Qian [et al.] // The New England journal of medicine. – 2006. – Vol. 355. – №10. – P. 992–1005.

DOI: 10.1056/NEJMoa055352.

183. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / S. E. Maynard, J-Y. Min, J. Merchan [et al.] // The journal of clinical investigation. – 2003. – Vol. 111. – №5. – P. 649–658.

DOI: 10.1172/JCI17189.

184. Rana, S. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders / S. Rana, S. D. Burke, S. A. Karumanchi // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 226. – №2.

DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.

185. Syncytialization alters the extracellular matrix and barrier function of placental trophoblasts / K. H. Moore, H. A. Murphy, H. Chapman [et al.] // American journal of physiology. Cell physiology. – 2021. – Vol. 321. – №4. – P. 694–703.

DOI: 10.1152/ajpcell.00177.2021.

186. New Gestational Phase–Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia / S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – №2. – P. 346–52.

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.

187. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии: научные перспективы и клинические возможности / З. С. Ходжаева, М. С. Ошхунова, К. Т. Муминова [и др.] / Акушерство и гинекология. – 2022. – №12. – С. 57–65.

DOI: 10.18565/aig.2022.218

188. Прогнозирование развития преэклампсии на основе клиникогенетических предикторов / С. Г. Цахилова, Л. В. Акуленко, Н. Ю. Сакварелидзе [и др.] / Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – №4. – С. 63-69.

DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16487

189. Прогностическая ценность анти- и проангиогенных факторов при тяжелой преэклампсии / М. Ю. Васильева, И. В. Смирнов, И. Е. Зазерская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72. – №2. – С. 5-17.

DOI: 10.17816/JOWD159396.