BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-174-184

Оригинальная статья / Original article

Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии

Ю.В. Тезиков[1]✉, ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru
И.С. Липатов[1], ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru
А.Р. Азаматов[2], ORCID: 0000-0003-0372-6889, azamatov.amir@yandex.ru
Э.М. Зуморина[2], ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru
М.С. Амосов[2], ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru
[1] Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89
[2] Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159

Резюме
Введение. Преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться ведущей проблемой акушерства. Существующие методы прогнозирования ПЭ показывают недостаточную эффективность, в связи с чем актуальным остается поиск новых предикторов.
Цель. Разработать метод этапной стратификации беременных по риску реализации ПЭ на основе выявленных дисметаболических особенностей патогенеза данного осложнения гестации.
Материал и методы. Проведено динамическое клинико-лабораторное обследование 180 беременных с независимыми факторами высокого риска ПЭ. Клиническая реализация ПЭ выявлена у 89 женщин, которые вошли в I группу. II (контрольную) группу составили 30 здоровых беременных с физиологической гестацией.
Результаты и обсуждение. У женщин с ПЭ выявлено статистически значимое нарастание характерных для физиологической беременности диабетогенных и атерогенных сдвигов, изменений гормональных, эндотелиально-гемостазиологических, провоспалительных и плацентарных показателей, направленных на энергопластическое обеспечение плода. Результаты лабораторного обследования, статистической обработки данных показали, что наиболее значимыми патогенетическими механизмами развития ПЭ являются патологические инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, выступающие базовым звеном и инициирующие атерогенную трансформацию липидного профиля, провоспалительные, иммунометаболические нарушения, протромботический статус, гиперлептинемию, гиперурикемию, антиангиогенное состояние и эндотелиальную дисфункцию, что свидетельствует о выраженной клинико-патогенетической схожести ПЭ и метаболического синдрома. Выявленные особенности патогенеза ПЭ нашли свое отражение в методе этапной риск-стратификации беременных: модели оценки индивидуального риска реализации ПЭ включили в качестве переменных уровни инсулина, ФРП, ПАМГ-1 и ФНО-α в 11–14 нед. гестации; уровни инсулина, мочевой кислоты, ФНО-α и средний объем тромбоцита – в 18–21 нед. гестации (I триместр: AUC = 0,886, Se = 86,7%, Sp = 84,3%; II триместр: AUC = 0,874, Se = 83,3%, Sp = 87,2% при p < 0,001).
Заключение. Применение разработанного патогенетически обоснованного метода этапной стратификации беременных по риску ПЭ позволяет назначить и/или усилить профилактические мероприятия, снизить частоту формирования тяжелых и осложненных форм ПЭ, улучшить гестационные и перинатальные исходы.

Ключевые слова: преэклампсия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, патогенез, прогностические модели

Для цитирования: Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р., Зуморина Э.М., Амосов М.С. Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии. *Медицинский совет.* 2021;(4):174–184. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-174-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stage stratification of pregnant women at risk of preeclampsia

Yuri V. Tezikov[1]✉, ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru
Igor S. Lipatov[1], ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru
Amir R. Azamatov[2], ORCID: 0000-0003-0372-6889, azamatov.amir@yandex.ru
Ellina M. Zumorina[2], ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru
Mikhail S. Amosov[2], ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru
[1] Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia
[2] Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia

Absrtact
Introduction. Pre-eclampsia (PE) continues to be the leading problem in obstetrics. The existing methods for predicting PE show insufficient efficiency, and therefore the search for new predictors of PE remains relevant.

© Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р., Зуморина Э.М., Амосов М.С., 2021

The goal of the study. To develop a method for staged stratification of pregnant women to the risk of PE according on the basis of the revealed dismetabolic features of the pathogenesis of this complication of gestation.
Material and methods. A dynamic clinical and laboratory examination of 180 pregnant women with independent factors of high risk of PE was carried out. PE was revealed in 89 women who made up group I. Group II (control) consisted of 30 healthy pregnant women with the physiological gestation.
Results and discussion. A statistically significant increase in diabetogenic and atherogenic changes characteristic of physiological pregnancy, changes in hormonal, endothelial-hemostasiological, pro-inflammatory and placental parameters aimed at the energy and plastic supply of the fetus was revealed in women with PE. The results of laboratory examination, statistical data processing showed that the most significant pathogenetic mechanisms of development of PE are pathological insulin resistance (IR) and hyperinsulinemia (HI), which act as the basic link and initiate atherogenic transformation of the lipid profile, pro-inflammatory and immunometabolic disorders, prothrombotic status, hyperleptinemia, hyperuricemia, antiangiogenic state and endothelial dysfunction, which indicates a pronounced pathogenetic and clinical similarity of PE and metabolic syndrome. The revealed features of the pathogenesis of PE were reflected in the method of staged risk stratification of pregnant women: the models for assessing the individual risk of PE implementation included the levels of insulin, PlGF, PAMG-1, and TNF-α at 11–14 weeks of gestation; levels of insulin, uric acid, TNF-α, and mean platelet volume at 18-21 weeks of gestation (I trimester – AUC = 0.886, Se = 86.7%, Sp = 84.3%; II trimester - AUC = 0.874, Se = 83.3%, Sp = 87.2%, p < 0.001).
Conclusion. Practical application of the developed pathogenetically substantiated method of staged stratification of pregnant women by the risk of PE implementation will justify the appointment and enhancement of preventive measures, reduce the incidence of severe and complicated forms of PE, and improve gestational and perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia, metabolic syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, pathogenesis, prognostic models

For citation: Tezikov Y.V., Lipatov I.S., Azamatov A.R., Zumorina E.M., Amosov M.S. Stage stratification of pregnant women at risk of preeclampsia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):174–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-174-184.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные достижения медицинской науки, преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться ведущей проблемой акушерства в России и мире. Так, результаты исследования материнской смертности и near miss в Московской области за последние 5 лет показали, что среди причин ПЭ вышла на первое место [1, 2]. Клинические неудачи отчасти определяются значительной частотой тяжелых и осложненных форм ПЭ уже при первичном контакте с пациентками, что связано со сложностями прогнозирования данного осложнения. В литературе представлены различные подходы к прогнозированию ПЭ, однако их применение на практике отражает неудовлетворительную эффективность и запоздалую диагностику ПЭ [3]. Примененные прогностические алгоритмы для формирования групп высокого риска реализации ПЭ в таких крупномасштабных рандомизированных исследованиях, как ASPRE, HEPEPE, EPPI, основанные на клинико-анамнестических данных, среднем АД, пульсационном индексе маточных артерий, плацентарных факторах, имеют чувствительность от 5 до 30% [4, 5]. Валидация современных алгоритмов прогнозирования ПЭ на российской популяции, включающих фактор роста плаценты, ассоциированный с беременностью протеин А, растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1, показала чувствительность тестов 32–58% в отношении ранней ПЭ, 26–37% – для поздней ПЭ [6]. В связи с этим актуальным остается поиск более эффективных предикторов ПЭ, что заставляет исследователей углубленно изучать новые патогенетические механизмы данного осложнения беременности.

В настоящее время в развитии акушерской патологии все бóльшая роль отводится дисметаболическим нарушениям, так как уже в самой физиологии беременности заложены процессы, находящие свое отражение при метаболическом синдроме (МС), в связи с чем беременность представляется естественной моделью МС [7, 8]. Принимая во внимание тот факт, что ПЭ является болезнью дезадаптации, дисметаболические механизмы могут иметь важную патогенетическую роль в развитии ПЭ. Раскрытие истинных патогенетических механизмов развития ПЭ позволит разработать высокоэффективные прогностические модели, а также предоставит новые возможности в вопросах профилактики, ранней диагностики и лечения ПЭ.

Цель исследования – разработать метод этапной стратификации беременных по риску реализации ПЭ на основе выявленных дисметаболических особенностей патогенеза данного осложнения гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проспективного исследования проведено углубленное динамическое клинико-лабораторное обследование 210 беременных, наблюдавшихся в женских консультациях Самары и родоразрешенных на базе Самарского областного перинатального центра в период с 2016 по 2020 г. У 180 обследованных беременных имелись независимые факторы высокого риска развития ПЭ [9]: отягощенный ПЭ акушерский анамнез – 40,0% (72), отягощенный ПЭ семейный анамнез – 39,4% (71), первобеременные позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) – 20,6% (37). Реализация ПЭ диагностирована в 49,4% (89) наблюдений, которые составили I группу сравнения. II группа (контрольная) была представлена 30 здоровыми беременными с физиологическим течением гестации. Критериями включения в I группу являлись:

реализация ПЭ у женщин группы высокого риска; зафиксированные в медицинской документации догестационные уровень АД < 130 и < 85 мм рт. ст., ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2, отсутствие метаболических нарушений. Критерии исключения из исследования: нарушения углеводного обмена, выявленные до беременности; гестационный СД; тяжелые соматическая, аутоиммунная и инфекционная патологии; аномалии половых органов; СПКЯ; беременность после ВРТ; врожденная патология плода.

Всем женщинам в сроках 11–14 и 18–21 нед. гестации было проведено лабораторное обследование, включающее определение метаболических (глюкоза венозной крови, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), отношение ТГ/ЛПВП, мочевая кислота) и гормональных (инсулин, плацентарный лактоген (ПЛ), лептин) показателей, маркеров провоспалительного (ФНО-α) и протромботического (средний объем тромбоцита) статусов, эндотелиальной дисфункции (циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК)), плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) и фактора роста плаценты (ФРП).

В ходе лабораторной диагностики использовались биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США), гематологический анализатор Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). В диагностике и определении степени тяжести ПЭ применялись критерии ВОЗ, представленные в клиническом протоколе МЗ РФ [9]. Степень тяжести плацентарной недостаточности оценивалась с применением классификации А.Н. Стрижакова и др. (2014) [10].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена на базе программы IBM SPSS Statistics 25 HCIMAGO 5.0 (IBM, США, лицензия № 5725-A54) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Критерии Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка применялись для оценки нормальности распределения значений показателей. В качестве описательных статистик для количественных признаков применялись медиана (Me) с межквартельным размахом [Q_1 (25%); Q_3 (75%)] ввиду непараметрического распределения всех показателей. Сравнение групп проводилось по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Вклад отдельных лабораторных показателей в прогнозирование ПЭ оценивался одномерной и многомерной логистической регрессией. Для оценки качества прогноза использовали ROC-анализ [11]. Возможность применения предложенных прогностических моделей в практике оценена тестами клинической эпидемиологии [12]. Результаты расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди женщин с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом ПЭ развилась в 63,9% (46/72) наблюдений, у беременных с отягощенным ПЭ семейным анамнезом в 50,7% (36/71), у первобеременных позднего репродуктивного возраста в 18,9% (7/37) наблюдений. Умеренная ПЭ у женщин I группы имела место в 62,9% (56/89), тяжелая – в 37,1% (33/89) наблюдений. Оценка срока клинической реализации ПЭ показала, что ранняя ПЭ отмечена у 34,8% (31/89) женщин, поздняя (после 34 нед.) – у 65,2% беременных I группы. В ходе анализа гестационных осложнений у беременных с ПЭ выявлено, что наибольшую частоту имели: угроза прерывания беременности – 31,5% (28/89), угроза преждевременных родов – 29,2% (26/89), преждевременные роды – 23,6% (21/89), хроническая плацентарная недостаточность – 40,4% (36/89), связанная с ней задержка развития плода, развившаяся в 24,7% (22/89) наблюдений.

Результаты динамического лабораторного обследования беременных групп сравнения представлены в *табл. 1*.

Рассматривая особенности лабораторных сдвигов во время беременности, необходимо отметить, что все они представляют собой механизмы гестационной адаптации, направленные на вынашивание беременности [13]. Динамическое обследование беременных с физиологической гестацией показало нарастание уровней инсулина и HOMA-IR в 1,18 ($p = 0,04$) и 1,16 ($p = 0,15$) раза соответственно. Полученные результаты согласуются с широко известными данными о формировании при гестации физиологической инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), посредством которых реализуется важнейшая функция беременности – энергетическое и пластическое обеспечение развивающегося плода [14, 15]. У беременных с ПЭ уровни инсулина и HOMA-IR статистически значимо превышали показатели контрольной группы на обоих сроках обследования ($p < 0,001$), что свидетельствует о формировании патологических ИР и ГИ, которые вне беременности выступают ведущими механизмами формирования метаболического синдрома, эссенциальной артериальной гипертензии, СД 2-го типа [16].

В норме у беременных на фоне физиологических ИР и ГИ происходит переключение с углеводного типа энергообеспечения на липидный, при этом возникающее ограничение внутриклеточного поступления глюкозы у женщины ввиду ее перенаправления к плоду компенсируется нарастанием атерогенных фракций липидов, обеспечивающих энергетические потребности материнского организма [15, 17]. Результаты обследования контрольной группы согласуются с указанными закономерностями (*табл. 1*). В то же время у женщин с ПЭ выявлено значительное преобладание уровней ТГ, ЛПВП, отношения ТГ/ЛПВП по сравнению с контролем ($p_{ТГ}$, $p_{ЛПВП}$, $p_{ТГ/ЛПВП} < 0,001$), что свидетельствует о формировании при ПЭ атерогенных нарушений, отражающих ее сходство с МС.

В рамках нормы беременности роль регулятора процессов формирования диабетогенных (ИР и ГИ) и атерогенных сдвигов отведена плаценте, секретирующей значительное количество контринсулярных факторов [18]. Так, при динамическом обследовании (от 11–14 к 18–21 нед.) у беременных контрольной группы статистически значимо нарастало содержание ПЛ, ПАМГ-1, лептина, ФНО-α ($p_{ПЛ}$, $p_{ПАМГ-1}$, $p_{леп}$, $p_{ФНО-α} < 0,001$). При этом в I группе выявлено статистически значимое пре-

Таблица 1. Уровни лабораторных показателей у беременных в группах сравнения в 11–14 и 18–21 нед. гестации (Me [Q_1; Q_3])
Table 1. The levels of laboratory parameters in pregnant comparison groups at 11–14 weeks and 18–21 weeks of gestation (Me [Q1; Q3])

Срок гестации, нед.	I группа (n = 89)	II группа (n = 30)	p
Глюкоза (ммоль/л)			
11–14	4,4 [3,9; 4,8]	4,5 [4,0; 4,8]	0,78
18–21	4,2 [3,8; 4,7]	4,4 [4,0; 4,8]	0,68
HOMA-IR			
11–14	1,84 [1,61; 2,15]	1,40 [1,12; 1,58]	< 0,001
18–21	3,06 [2,71; 3,32]	1,62 [1,18; 1,96]	< 0,001
ТГ (ммоль/л)			
11–14	1,98 [1,86; 2,08]	1,69 [1,45; 1,82]	< 0,001
18–21	2,85 [2,63; 3,02]	2,03 [1,87; 2,20]	< 0,001
ЛПВП (ммоль/л)			
11–14	1,25 [1,18; 1,33]	1,35 [1,29; 1,40]	< 0,001
18–21	1,16 [1,10; 1,22]	1,23 [1,18; 1,29]	< 0,001
ТГ / ЛПВП			
11–14	1,58 [1,40; 1,76]	1,25 [1,06; 1,41]	< 0,001
18–21	2,46 [2,21; 2,69]	1,63 [1,45; 1,83]	< 0,001
Мочевая кислота (мкмоль/л)			
11–14	197,4 [170,6; 215,3]	184,7 [163,4; 207,9]	0,32
18–21	292,6 [268,1; 320,4]	217,3 [188,7; 238,5]	< 0,001
Инсулин (пмоль/мл)			
11–14	69,8 [59,6; 80,3]	50,6 [40,7; 58,1]	< 0,001
18–21	125,4 [116,9; 134,7]	59,8 [50,3; 68,5]	< 0,001
Лептин (нг/мл)			
11–14	32,5 [25,8; 36,4]	18,9 [13,6; 23,2]	< 0,001
18–21	62,4 [56,4; 69,6]	22,4 [17,1; 28,3]	< 0,001
Плацентарный лактоген (мг/л)			
11–14	5,7 [4,1; 7,0]	2,1 [0,9; 3,1]	< 0,001
18–21	9,3 [7,6; 10,2]	4,2 [3,3; 5,6]	< 0,001
ФНО-α (пг/мл)			
11–14	10,4 [7,2; 13,1]	4,9 [3,6; 6,1]	< 0,001
18–21	16,9 [14,0; 18,8]	9,7 [7,2; 11,2]	< 0,001
ЦЭК (кл/100 мкл)			
11–14	18 [14; 22]	16 [13; 20]	0,35
18–21	37 [32;41]	20 [15; 24]	< 0,001
Средний объем тромбоцита (фл)			
11–14	7,19 [6,82; 7,43]	7,12 [6,85; 7,31]	0,41
18–21	8,34 [8,05; 8,76]	7,34 [7,15; 7,59]	< 0,001
ФРП (пг/мл)			
11–14	213 [182; 236]	237 [204; 270]	< 0,001
18–21	294 [268; 322]	421 [385; 467]	< 0,001
ПАМГ-1 (нг/мл)			
11–14	23,2 [17,8; 28,1]	10,1 [7,5; 13,2]	< 0,001
18–21	36,6 [31,9; 40,9]	17,4 [13,2; 21,1]	< 0,001

Примечание. Расчет статистической значимости по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

вышение указанных показателей по сравнению с контролем, что объясняет формирование патологических уровней ИР и ГИ при ПЭ. В то же время известно, что преобладание контринсулярных факторов, гиперлептинемия и повышенное содержание ФНО-α являются неотъемлемыми патогенетическими механизмами МС [19, 20].

В развитии патологических ИР и ГИ принимает участие гиперурикемия, что убедительно описано при МС [21]. Анализ результатов показал, что при ПЭ отмечается статистически значимое преобладание уровня мочевой кислоты в 18–21 нед. гестации ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что отражает схожесть патогенетических изменений МС и ПЭ.

На сегодняшний день доказано, что в механизмах развития как ПЭ, так и МС патофизиологической основой артериальной гипертензии, протеинурии, полиорганной недостаточности выступает эндотелиальная дисфункция [22]. Нами доказано, что содержание ЦЭК у беременных с ПЭ становится статистически значимо выше ко II триместру гестации по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом ИР клеток сосудистого эндотелия является ведущим механизмом снижения выработки NO, обладающего мощнейшими ангиопротективными и вазодилятирующими свойствами, что в конечном итоге ведет к реализации клинических проявлений ПЭ и МС [19].

Физиологическая беременность характеризуется тромбоцитарной активацией, максимально нарастающей в III триместре гестации [23]. Проведенный анализ показал незначительное увеличение среднего объема тромбоцита, отражающего нарастание как активированных, так и молодых форм уже ко II триместру ($p = 0,28$), что соответствует указанным закономерностям. При этом в группе женщин с ПЭ данный показатель статистически значимо преобладает над контролем в сроке беременности 18–21 нед. ($p < 0,001$), что указывает на формирование при ПЭ протромботического статуса на фоне провоспалительного состояния (ФНО-α), свойственного также и для МС [24].

Анализ содержания ФРП показал, что у женщин I группы концентрация указанного маркера статистически значимо ниже на обоих сроках обследования ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что при МС отмечается снижение белков семейства сосудистого эндотелиального фактора роста, к которым также относится ФРП, что указывает на сходство антиангиогенных изменений при ПЭ и МС [25].

Нами проведена оценка прогностической ценности изученных лабораторных параметров в отношении риска реализации ПЭ с применением одномерной логистической регрессии и ROC-анализа. Показатели информационной ценности наиболее значимых ($p < 0,05$) лабораторных параметров в сроке гестации 11–14 нед. отражены в *табл. 2*.

Согласно полученным результатам, наибольшая информационная ценность при прогнозировании ПЭ выявлена при определении инсулина (AUC = 0,753, ОШ = 1,09 (95% ДИ: 1,03–1,17), $p = 0,007$), что подтверждает патогенетическое участие патологических ИР и ГИ в развитии ПЭ. При этом значимые результаты также получены для ФРП, ФНО-α, ПАМГ-1, отношения ТГ/ЛПВП, отражающих особенности становления эмбрио(фето)плацентарного комплекса и дисметаболических сдвигов при беременности, потенцирующих ИР и ГИ. ROC-кривые лабораторных показателей в 11–14 нед. беременности представлены на *рис. 1*.

Стоит отметить, что данные современной литературы, многочисленные исследования показывают низкую эффективность применения отдельных показателей при прогнозировании различной патологии ввиду отсутствия учета многокомпонентности патогенетических механизмов [26]. В связи с этим нами был применен метод пошаговой бинарной логистической регрессии, позволивший разработать многомерные модели оценки индивидуального риска развития ПЭ на основании выявленных лабораторных предикторов ПЭ.

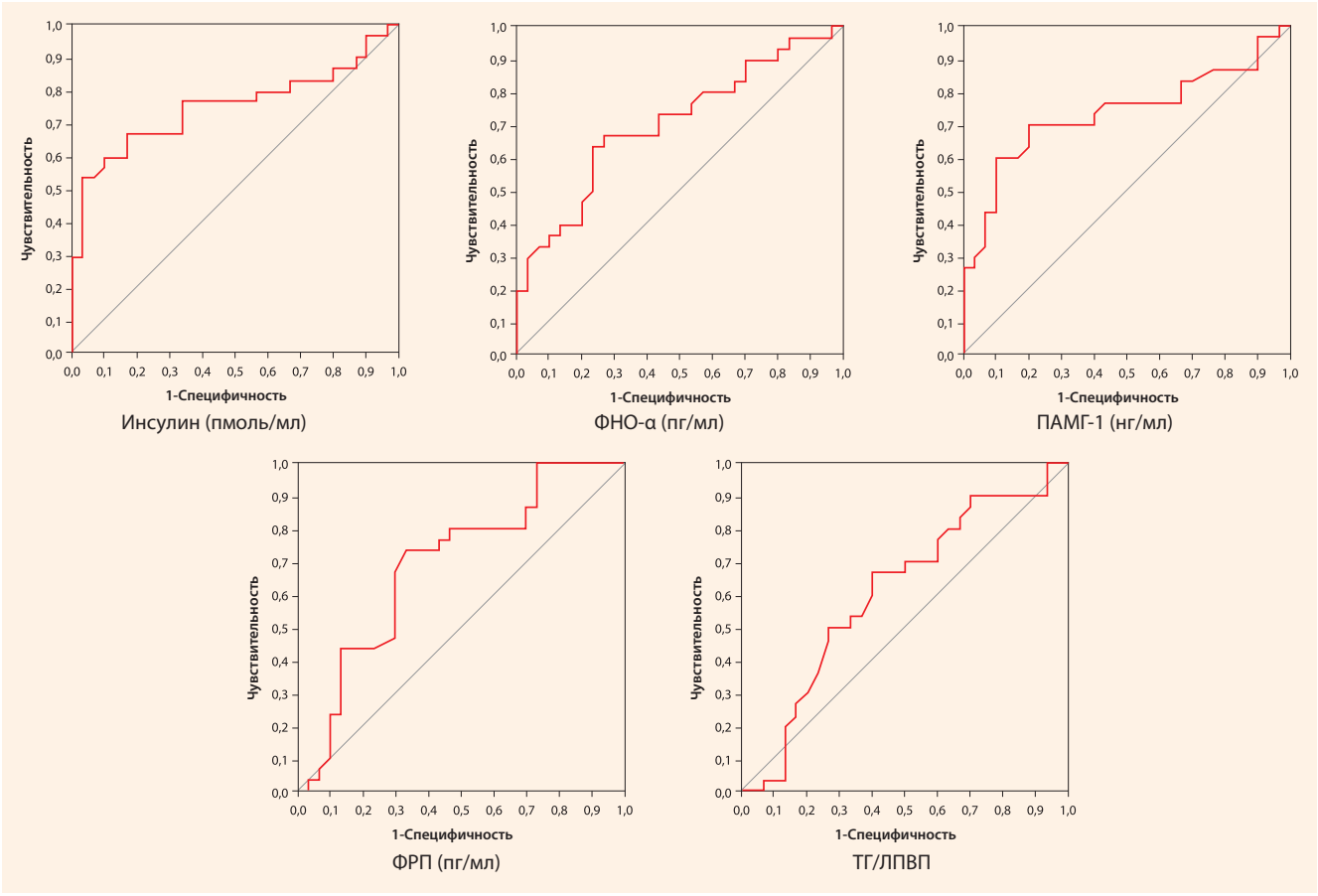
Наибольшую эффективность при прогнозировании ПЭ в 11–14 нед. гестации показала модель, включающая значения инсулина, ФРП, ФНО-α, ПАМГ-1 и имеющая следующий алгоритм расчета (1):

$$Z = 0,11 \times \text{инсулин} - 0,05 \times \text{ФРП} + 0,17 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,43 \times \text{ПАМГ-1} - 1,16 \quad (1).$$

Таблица 2. Показатели информационной ценности лабораторных предикторов ПЭ в 11–14 нед. гестации
Table 2. Indicators of information value of laboratory predictors of PE at 11–14 weeks of gestation

Показатель	AUC	Cut off	Направление изменения	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,753	57,9	Увеличение – плохо	1,09 (1,03–1,17)	0,007	76,7	66,7
ФНО-α (пг/мл)	0,736	8,8	Увеличение – плохо	1,19 (1,06–1,34)	0,004	70,0	76,7
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,706	16,1	Увеличение – плохо	1,48 (1,13–1,93)	0,004	66,7	73,3
ФРП (пг/мл)	0,689	228,5	Снижение – плохо	0,98 (0,97–0,99)	0,020	73,3	66,7
ТГ/ЛПВП	0,610	1,48	Увеличение – плохо	7,13 (0,40–126,66)	0,048	66,7	60,0

Рисунок 1. ROC-кривые лабораторных предикторов ПЭ в 11–14 нед. беременности
Figure 1. ROC curves of laboratory predictors of PE at 11-14 weeks of pregnancy



Индивидуальный риск развития ПЭ(Р) рассчитывается исходя из полученного значения Z ($P = 1/1 + e^{-Z}$, где e = const = 2,72). Полученное значение P ⩾ 0,53 указывает на наличие у беременной высокого риска реализации ПЭ, в свою очередь, при P < 0,53 риск развития ПЭ низкий. ROC-анализ разработанной модели прогнозирования ПЭ в I триместре указывает на очень хорошее качество модели: AUC = 0,886, 95% ДИ (0,842–0,987), SE (standard error) = 0,037, p < 0,001. Характеристические параметры модели отражены в *табл. 3*.

ROC-кривая модели для прогнозирования ПЭ в I триместре в сравнении с ROC-кривыми отдельных лабораторных предикторов, входящих в ее состав, представлена на *рис. 2*.

Таблица 3. Характеристические параметры модели прогнозирования ПЭ в I триместре беременности
Table 3. Characteristic parameters of the PE prediction model in the first trimester of pregnancy

Показатели	Параметры модели			Классификационная способность		
	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p	Cut off	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,11	1,12 (1,02–1,23)	0,023	0,53	86,7	84,3
ФРП (пг/мл)	–0,05	0,95 (0,92–0,98)	< 0,001			
ФНО-α (пг/мл)	0,17	1,19 (1,00–1,41)	0,048			
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,43	1,53 (1,00–2,35)	0,046			
Константа	–1,16	–	< 0,001			

Рисунок 2. ROC-кривые модели и входящих в ее состав отдельных лабораторных предикторов ПЭ в I триместре гестации
Figure 2. ROC curves of the model and individual laboratory predictors of PE in the first trimester of gestation

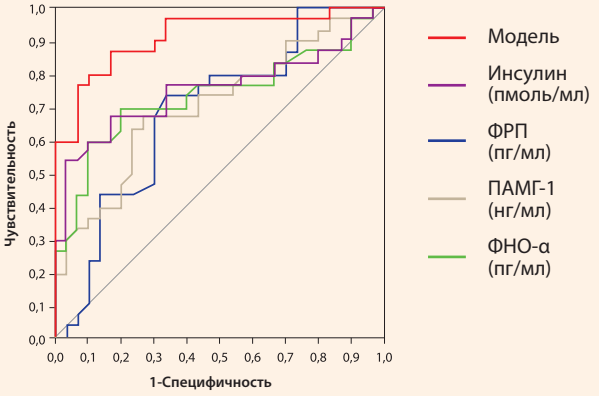


Таблица 4. Показатели информационной ценности лабораторных предикторов ПЭ в 18–21 нед. гестации
Table 4. Indicators of information value of laboratory predictors of PE at 18-21 weeks of gestation

Показатель	AUC	Cut off	Направление изменения	ОШ (95% ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
Инсулин (пмоль/мл)	0,742	102,4	Увеличение – плохо	1,08 (1,03–1,14)	0,002	83,3	70,0
Средний объем тромбоцита (фл)	0,736	7,82	Увеличение – плохо	1,25** (1,07–1,45)	0,004	70,0	70,0
Мочевая кислота (мкмоль/л)	0,728	246,3	Увеличение – плохо	1,29* (1,09–1,52)	0,002	80,0	60,0
ФНО-α (пг/мл)	0,698	13,8	Увеличение – плохо	1,34 (1,09–1,66)	0,006	76,7	63,3
ПАМГ-1 (нг/мл)	0,631	26,0	Увеличение – плохо	1,05 (0,97–1,14)	0,043	66,7	66,7
ЦЭК (кл/100 мкл)	0,592	29,5	Увеличение – плохо	1,07 (0,97–1,18)	0,050	70,0	56,7
ФРП (пг/мл)	0,579	362,5	Снижение – плохо	0,92* (0,80–1,05)	0,049	63,3	53,3

Примечание. * – показано ОШ при изменении признака на 10. ** – показано ОШ при изменении признака на 0,1.

В ходе одномерного анализа лабораторных показателей, полученных на сроке гестации 18–21 нед., высокая прогностическая ценность в отношении риска реализации ПЭ была выявлена при оценке инсулина, среднего объема тромбоцита, мочевой кислоты, ФНО-α, ПАМГ-1, ЦЭК, ФРП (*табл. 4*).

Согласно полученным результатам, в 18–21 нед. гестации ГИ также показала наибольшую информационную ценность по сравнению с показателями, отражающими свойственные для ПЭ протромботические, провоспалительные, метаболические и оксидативные нарушения, что подтверждает важное патогенетическое значение ИР и ГИ при развитии ПЭ и свидетельствует о схожести патофизиологических механизмов при ПЭ и МС. ROC-кривые, характеризующие прогностическую ценность лабораторных предикторов ПЭ в 18–21 нед. беременности, представлены на *рис. 3*.

При анализе результатов в 18–21 нед. гестации методом многомерной логистической регрессии нами получены две прогностические модели ((2) и (3)) для прогнозирования ПЭ во II триместре беременности:

Z_1 = 0,06 × инсулин + 0,02 × мочевая кислота + 0,34 × × ФНО-α – 17,44 (2);

Z_2 = 0,06 × инсулин + 0,02 × мочевая кислота + 0,32 × × ФНО-α + 1,71 × средний объем тромбоцита – 29,34 (3).

Значение Z, рассчитанное по указанным алгоритмам, подставляется в вышеописанную формулу индивидуального риска развития ПЭ(P). При P ≥ 0,50 для модели 1 и P ≥ 0,47 для модели 2 беременная имеет высокий риск реализации ПЭ, значения P < 0,50 в модели 1 и P < 0,47 в модели 2 свидетельствуют о низком риске развития ПЭ. Характеристические параметры моделей отражены в *табл. 5*.

По результатам ROC-анализа обе модели имеют очень хорошее качество, однако модель 2 (3) показала лучшие значения важнейших операционных характеристик: AUC = 0,874,

Таблица 5. Характеристические параметры моделей прогнозирования ПЭ во II триместре гестации
Table 5. Characteristic parameters of models for predicting PE in the second trimester of gestation

Показатели	Параметры модели			Классификационная способность		
	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p	Cut off	Se (%)	Sp (%)
Модель 1						
Инсулин (пмоль/мл)	0,06	1,07 (1,01–1,13)	0,033	0,50	80,0	76,7
Мочевая кислота (мкмоль/л)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,022			
ФНО-α (пг/мл)	0,34	1,40 (1,09–1,80)	0,009			
Константа	–17,44	–	< 0,001			
Модель 2						
Инсулин (пмоль/мл)	0,06	1,06 (1,00–1,13)	0,030	0,47	83,3	87,2
Мочевая кислота (мкмоль/л)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,042			
ФНО-α (пг/мл)	0,32	1,37 (1,05–1,79)	0,019			
Средний объем тромбоцита (фл)	1,71	1,19* (1,00–1,42)	0,046			
Константа	–29,34	–	< 0,001			

Примечание. * – показано ОШ при изменении признака на 0,1.

Рисунок 3. ROC-кривые лабораторных предикторов ПЭ в 18–21 нед. гестации
Figure 3. ROC curves of laboratory predictors of PE at 18–21 weeks of gestation

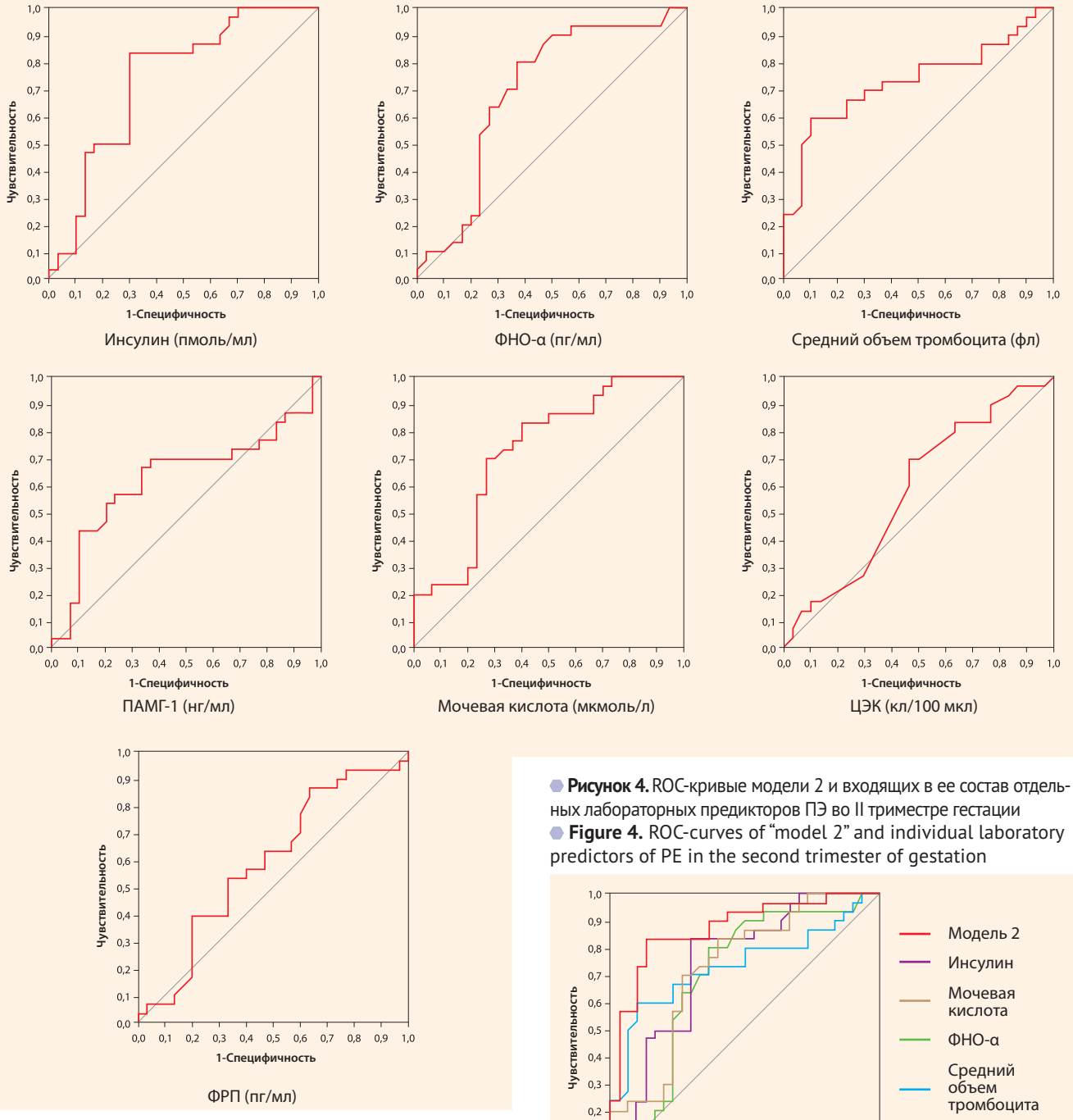
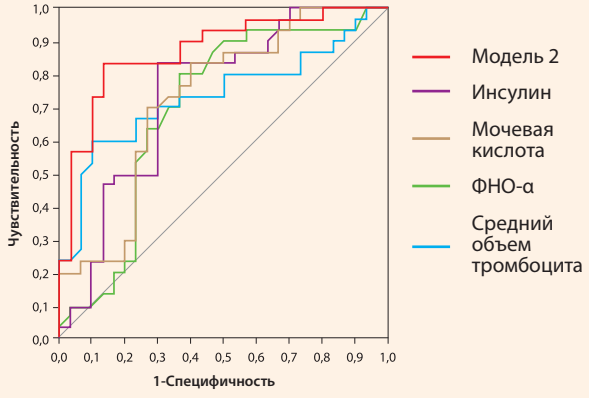


Рисунок 4. ROC-кривые модели 2 и входящих в ее состав отдельных лабораторных предикторов ПЭ во II триместре гестации
Figure 4. ROC-curves of "model 2" and individual laboratory predictors of PE in the second trimester of gestation



95% ДИ (0,784–0,965), SE = 0,046, p < 0,001, чувствительность (Se) = 83,3% и специфичность (Sp) = 87,2% по сравнению с моделью 1: AUC = 0,854, 95% ДИ (0,759–0,950), SE = 0,049, p < 0,001, Se = 80,0%, Sp = 76,7%. Учитывая данный факт, при прогнозировании ПЭ во II триместре беременности нами рекомендовано применять модель 2 (3). ROC-кривая модели 2 в сравнении с ROC-кривыми отдельных лабораторных предикторов, входящих в ее состав, представлена на *рис. 4*.

В моделях прогнозирования ПЭ как в I, так и во II триместре в качестве переменной включен инсулин, показавший также лучшие показатели информативности при одномерном анализе. Данный факт свидетельствует о том, что патологические ГИ и ИР являются ведущими (базовыми) патогенетическими механизмами ПЭ. В то же время в модель прогнозирования ПЭ в I триместре гестации были включены ФРП, ПАМГ-1, ФНО-α, отражающие дополнительные особенности изменений на ранних сроках гестации, связанные с развитием маточно-плодово-плацентарного комплекса, которые ведут к нарастанию ИР и ГИ. На более поздних сроках

беременности (II триместр) в модель прогнозирования ПЭ дополнительно вошли мочевая кислота, ФНО-α, средний объем тромбоцита, что свидетельствует о развитии при ПЭ дисметаболических, провоспалительных, эндотелиально-гемостазиологических нарушений, также потенцирующих формирование патологических ГИ и ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявляемые при беременности физиологические ИР и ГИ, нарастание атерогенных фракций липидов, гиперкоагуляционные и провоспалительные изменения, эндотелиальная активация реализуются в ответ на выраженную контринсулярную активность плаценты и направлены на энергетическое и пластическое обеспечение растущего плода. Однако при срыве механизмов адаптации указанные изменения нормы беременности могут выступать физиологическими предпосылками развития акушерской патологии. Результаты лабораторного обследования, статистической обработки данных показали, что наиболее значимыми патогенетическими механизмами развития ПЭ являются патологические ИР и ГИ, выступающие базовым звеном и инициирующие атерогенную трансформацию липидного профиля, воспалительные, иммунометаболические нарушения, протромботический статус, гиперлептинемию, гиперурикемию, антиангиогенное состояние и эндотелиальную дисфункцию с клинической реализацией в артериальную гипертензию, протеинурию и полиорганную недостаточность. Данный факт свидетельствует о выраженной патогенетической и клинической схожести ПЭ и МС. Выявленные особенности патогенеза ПЭ нашли свое отражение в моделях прогнозирования ПЭ в I и II триместрах гестации с целью этапной риск-стратификации беременных. Модели оценки индивидуального риска реализации ПЭ включили в качестве переменных: в 11–14 нед. гестации – уровни инсулина, ФРП, ПАМГ-1, ФНО-α; в 18–21 нед. гестации – уровни инсулина, мочевой кислоты, ФНО-α и средний объем тромбоцита.

Таким образом, практическое применение разработанного метода этапной стратификации беременных по риску реализации ПЭ позволяет обосновать назначение и усиление профилактических мероприятий, снизить частоту формирования тяжелых и осложненных форм ПЭ и обеспечить благоприятный исход беременности как для матери, так и для плода.

Поступила / Received 25.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2021
Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

1. Коноплянников А.Г., Михалева Л.М., Оленев А.С., Кудрявцева Я.Ю., Сонголова Е.Н., Грачева Н.А. и др. Анализ структуры материнской смертности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(3):133–138. doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-133-138.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017–2018 гг. *Акушерство и гинекология.* 2020;(1):119–127. doi: 10.18565/aig.2020.1.119-127.
3. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-Eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275–289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
4. McLaughlin K., Scholten R.R., Parker J.D., Ferrazzi E., Kingdom J.C.P. Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Severe Preeclampsia: Where Next? *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(4):673–678. doi: 10.1111/bcp.13483.
5. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. *Практическая медицина.* 2019;17(4):8–14. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.
6. Холин А.М., Муминова К.Т., Балашов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. *Акушерство и гинекология.* 2017;(8):74–84. doi: 10.18565/aig.2017.8.74-84.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шмаков Р.Г., Азаматов А.Р., Мартынова Н.В. «Беременность – естественная модель метаболического синдрома»: результаты динамического исследования физиологической гестации. *Акушерство и гинекология.* 2020;(9):88–96. doi: 10.18565/aig.2020.9.88-96.
8. Серов В.Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром). *Medica mente. Лечим с умом.* 2015;(1):16–19. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=27260364.
9. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокринницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В. и др. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения).* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 73 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/472.html.
10. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. *Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 120 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.
11. Obuchowski N.A., Bullen J.A. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves: Review of Methods with Applications in Diagnostic Medicine. *Phys Med Biol.* 2018;63(7):07TR01. doi: 10.1088/1361-6560/aab4b1.
12. Котельников Г.П., Шпигель А.С. *Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 239 с.
13. Napso T., Yong H.E.J, Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol.* 2018;9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091.
14. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdrc-2018-000632.
15. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(5):61–66. doi: 10.14341/probl201359561-66.
16. Nolan C.J., Prentki M. Insulin Resistance and Insulin Hypersecretion in the Metabolic Syndrome and Type 2 diabetes: Time for a Conceptual Framework Shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118–127. doi: 10.1177/1479164119827611.
17. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdrc-2018-000632.
18. Ngala R.A., Fondjo L.A., Gmagna P., Ghartey F.N., Awe M.A. Placental Peptides Metabolism and Maternal Factors as Predictors of Risk of Gestational Diabetes in Pregnant Women. A Case-Control Study. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181613. doi: 10.1371/journal.pone.0181613.
19. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U. Metabolic Syndrome: An Update on Diagnostic Criteria, Pathogenesis, and Genetic Links. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):299–313.doi: 10.1007/s42000-018-0051-3.
20. Bränn E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A., Sundström-Poromaa I., Skalkidou A. et al. Inflammatory and Anti-Inflammatory Markers in Plasma: From Late Pregnancy to Early Postpartum. *Sci Rep.* 2019;9(1):1863. doi: 10.1038/s41598-018-38304-w.
21. Moreno Santillan A.A., Briones Garduño J.C., Diaz de Leon Ponce M.A. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts. *Contrib Nephrol.* 2018;192:110–115. doi: 10.1159/000484285.
22. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Metabolic Disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165414. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.02.009.

23. Хромылев А.В., Макацария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия. *Акушерство и гинекология*. 2017;(10):27–33. doi: 10.18565/aig.2017.10.27-33.
24. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. doi: 10.14341/omet12218.
25. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(6):57–61. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-61.
26. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):44–49. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-6122201459.

References

1. Konoplyannikov A.G., Mikhaleva L.M., Olenev A.S., Kudryavtseva Ya.Yu., Songolova E.N., Gracheva N.A. et al. Analysis of the Structure of Maternal Mortality. *Voprosi ginekologii akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(3):133–138. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-133-138.
2. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Guseva E.V. The Results of a Confidential Audit of Maternal Mortality Due to Preeclampsia and Eclampsia in Russia in 2017–2018. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):119–127. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.1.119-127.
3. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-Eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
4. McLaughlin K., Scholten R.R., Parker J.D., Ferrazzi E., Kingdom J.C.P. Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Severe Preeclampsia: Where Next? *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):673–678. doi: 10.1111/bcp.13483.
5. Zhelezova M.E., Zephirova T.P., Kanyukov S.S. Fetal Growth Retardation: Modern Approaches to the Diagnosis and Management of Pregnancy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2019;17(4):8–14. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.
6. Kholin A.M., Muminova K.T., Balashov I.S., Khodzhaeva Z.S., Borovikov P.I., Ivanets T.Yu., Gus A.I. First-Trimester Prediction of Preeclampsia: Validation of Screening Algorithms in a Russian Population. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(8):74–84. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.8.74-84.
7. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Shmakov R.G., Azamatov A.R., Martynova N.V. Pregnancy as a natural model of metabolic syndrome: results of a dynamic study of normal gestation. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(9):88–96. (in Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.9.88-96.
8. Serov V.N. Metabolic Syndrome (Neuro-endocrine Syndrome). *Medica mente. Lechim s umom*. 2015; 1:16–19. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=27260364.
9. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V., Belokrinnitskaya T.E., Belomestnov S.R., Bratishchev I.V. et al. *Hypertensive Disorders during Pregnancy, Childbirth and the Puerperium. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical Guidelines (Treatment Protocol)*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 73 p. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/472.html.
10. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timohina E.V., Belotserkovtseva L.D. *Fetal Growth Restriction: Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Obstetric Tactics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 120 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.
11. Obuchowski N.A., Bullen J.A. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves: Review of Methods with Applications in Diagnostic Medicine. *Phys Med Biol*. 2018;63(7):07TR01. doi: 10.1088/1361-6560/aab4b1.
12. Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence-Based Medicine. *Evidence-Based Medical Practice*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; 239 p. (In Russ.).
13. Napso T., Yong H.E.J, Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol*. 2018;9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091.
14. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdrc-2018-000632.
15. Gordiunina S.V. Insulin Resistance during Pregnancy (A Literature Review). *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2013;59(5): 61–66. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201359561-66.
16. Nolan C.J., Prentki M. Insulin Resistance and Insulin Hypersecretion in the Metabolic Syndrome and Type 2 diabetes: Time for a Conceptual Framework Shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–127. doi: 10.1177/1479164119827611.
17. Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual Free Fatty Acids Have Unique Associations with Inflammatory Biomarkers, Insulin Resistance and Insulin Secretion in Healthy and Gestational Diabetic Pregnant Women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. doi: 10.1136/bmjdrc-2018-000632.
18. Ngala R.A., Fondjo L.A., Gmagna P., Ghartey F.N., Awe M.A. Placental Peptides Metabolism and Maternal Factors as Predictors of Risk of Gestational Diabetes in Pregnant Women. A Case-Control Study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181613. doi: 10.1371/journal.pone.0181613.
19. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U. Metabolic Syndrome: An Update on Diagnostic Criteria, Pathogenesis, and Genetic Links. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):299–313.doi: 10.1007/s42000-018-0051-3.
20. Brännstrom E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A., Sundström-Poromaa I., Skalkidou A. et al. Inflammatory and Anti-Inflammatory Markers in Plasma: From Late Pregnancy to Early Postpartum. *Sci Rep*. 2019;9(1):1863. doi: 10.1038/s41598-018-38304-w.
21. Moreno Santillan A.A., Briones Garduño J.C., Diaz de Leon Ponce M.A. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts. *Contrib Nephrol*. 2018;192:110–115. doi: 10.1159/000484285.
22. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Metabolic Disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165414. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.02.009.
23. Khromylev A.V., Makatsariya A.D. Obesity, Metabolic SYNDROME and thrombophilia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;10:27–33. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.10.27-33.
24. Romantsova T.I., Sych Y.P. Immunometabolism and Metainflammation in Obesity. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2019;16(4): 3–17. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12218.
25. Shepel R.N., Drapkina O.M. New Directions in Metabolic Syndrome Diagnosis: Assessment of Vascular Endothelial Growth Factor, Pentraxin-3 and Transforming Growth Factor Beta Levels. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):57–61. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-61,
26. Sidorova I.S., Nikitina N.A. A Predictive and Preventive Approach to Managing Pregnant Women at Risk of Preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(5):44–49. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-6122201459.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Липатов И.С., Тезиков Ю.В.**
Сбор и обработка материала – **Азаматов А.Р., Зуморина Э.М., Амосов М.С.**
Статистическая обработка данных – **Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р.**
Написание текста – **Липатов И.С., Азаматов А.Р.**
Редактирование – **Тезиков Ю.В.**

Contribution of the authors:

Concept and design of the study – **Igor S. Lipatov, Yuri V. Tezikov**
Data collection and processing – **Amir R. Azamatov, Ellina M. Zumorina, Mikhail S. Amosov**
Statistical processing of the data – **Yuri V. Tezikov, Amir R. Azamatov**
Text writing – **Igor S. Lipatov, Amir R. Azamatov**
Editing – **Yuri V. Tezikov**

Информация об авторах:

Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; yra.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; i.lipatoff2012@yandex.ru

Азаматов Амир Русланович, врач акушер-гинеколог Перинатального центра, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159; azamatov.amir@yandex.ru

Зуморина Эллина Маратовна, врач акушер-гинеколог Перинатального центра, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159; ellina.zumorina@yandex.ru

Амосов Михаил Сергеевич, врач акушер-гинеколог Перинатального центра, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, Ташкентская ул., д. 159; jyckee@mail.ru

Information about the authors:

Yuri V. Tezikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of obstetrics and gynecology No. 1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yra.75@inbox.ru

Igor S. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; i.lipatoff2012@yandex.ru

Amir R. Azamatov, Doctor Obstetrician-Gynecologist of the Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; azamatov.amir@yandex.ru

Ellina M. Zumorina, Doctor Obstetrician-Gynecologist of the Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; ellina.zumorina@yandex.ru

Mikhail S. Amosov, Doctor Obstetrician-Gynecologist of the Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; jyckee@mail.ru