

МЕТАБОЛОМНЫЕ МАРКЕРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ: АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ И ПОСТРОЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Ганчар Е.П., Гутикова Л.В., Наумов А.В., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Преэклампсия (ПЭ) представляет собой одно из наиболее значимых и сложных акушерских осложнений, возникающее после 20-й недели беременности и характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с признаками системного поражения органов-мишеней, включая почки, печень, центральную нервную систему и систему гемостаза. Частота ПЭ составляет от 2 до 8% всех беременностей, однако вклад данной патологии в структуру материнской и перинатальной смертности существенно превышает её распространённость. ПЭ ассоциирована с высоким риском задержки роста плода, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, эклампсии и долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений у матери [1, 2]. Несмотря на многолетние исследования, патогенез ПЭ остаётся предметом активной научной дискуссии. Центральным звеном патогенеза является дисбаланс вазоактивных факторов, снижение биодоступности оксида азота (NO), активация оксидативного стресса и системного воспалительного ответа. В этих условиях формируется характерный клинический фенотип – гипертензия, протеинурия и мультиорганная дисфункция. Несмотря на накопленные данные о метаболических нарушениях при ПЭ, остаётся недостаточно изученным вопрос о комбинированной диагностической ценности отдельных аминокислот и их производных. Большинство исследований фокусируется на единичных маркерах, тогда как многофакторный анализ может позволить создать более точные и клинически применимые модели [3].

В этой связи представляется актуальным комплексное исследование аминокислотного профиля плазмы крови у беременных с ПЭ с применением многофакторного статистического анализа для выявления оптимальной комбинации метаболомных маркеров.

Цель – оценить аминокислотный дисбаланс у беременных с ПЭ и определить маркеры, обладающие диагностической значимостью.

Материалы и методы исследования. Обследованы 102 беременные женщины: 52 пациентки с ПЭ, 50 женщин с физиологической беременностью (контроль). Критерии включения: срок гестации 26–40 недель, возраст 18–45 лет, одноплодная беременность. Диагноз ПЭ устанавливался при наличии АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и протеинурии $\geq 0,3$ г/л. Концентрации 43 аминокислот и их производных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Agilent 1200). Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 10.0. Использовали критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$). Для построения диагностической модели применяли множественную логистическую

регрессию с предварительным отбором переменных методом Boruta. Эффективность оценивали по ROC-анализу.

Результаты и их обсуждение. У пациенток с ПЭ выявлены достоверные изменения 18 аминокислот и их производных ($p < 0,05$). Наиболее выраженные изменения аминокислотного профиля у беременных с преэклампсией характеризовались снижением концентраций глутатиона (GSH), глицина (Gly), аргинина (Arg), цитруллина (Ctr), асимметричного диметиларгинина (ADMA) и аспартата (Asp) по сравнению с группой контроля. Одновременно отмечалось достоверное повышение уровней симметричного диметиларгинина (SDMA), глутамина (Gln) и гомоцистеата (HCA).

Выявленный дисбаланс отражает комплексные нарушения редокс-гомеостаза, аргинин-цитруллинового цикла и метаболической регуляции, характерные для преэклампсии.

Многофакторный регрессионный анализ позволил выделить оптимальную диагностическую модель, включающую четыре независимых параметра: ADMA, Gly, Asp, SDMA.

Получено регрессионное уравнение:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где

p – диагностический индекс;

$z = b_0 + b_1 \times [\text{ADMA}] + b_2 \times [\text{Gly}] + b_3 \times [\text{Asp}] + b_4 \times [\text{SDMA}]$;

$b_0 = 4,86$;

$b_1 = -5,6$;

$b_2 = -0,029$;

$b_3 = 0,0145$;

$b_4 = 3,32$;

e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$);

и при значении p более 0,611 диагностируют ПЭ.

Точность диагностики ПЭ предложенным методом составляет 85,3%, чувствительность – 80,8%, специфичность – 92,0%. AUC = 0,913 (95% ДИ 0,858–0,968). Положительное отношение правдоподобия – 10,1.

Приводим примеры, подтверждающие возможность применения метода.

Пример 1. Беременная 29 недель с артериальной гипертензией и протеинурией 0,5 г/л. Концентрации: ADMA – 1,11 мкмоль/л, Gly – 124,5 мкмоль/л, Asp – 96,4 мкмоль/л, SDMA – 0,444 мкмоль/л. Диагностический индекс $p = 0,11$ ($< 0,611$). ПЭ исключена. Диагностирована гестационная гипертензия на фоне обострения хронического пиелонефрита. После лечения состояние стабилизировалось. Беременность завершилась своевременными родами, ребёнок доношенный.

Пример 2. Беременность 31–32 недели, АД 150/90 мм рт. ст. ADMA – 0,892 мкмоль/л, Gly – 97,6 мкмоль/л, Asp – 146,5 мкмоль/л, SDMA – 0,788 мкмоль/л.

Диагностический индекс $p = 0,855 (>0,611)$. Диагностирована умеренная ПЭ, подтверждённая клинически. Проведено досрочное родоразрешение в связи с прогрессированием тяжести состояния.

Полученные результаты подтверждают значимую роль аминокислотного дисбаланса в патогенезе ПЭ. ADMA, являясь эндогенным ингибитором NO-синтазы, отражает степень эндотелиальной дисфункции – ключевого звена формирования гипертензивных нарушений при ПЭ. SDMA – рассматривается как индикатор нарушения почечной функции и системной метаболической перестройки, нередко сопутствующих заболеванию. Gly, входящий в состав антиоксидантной системы и участвующий в синтезе глутатиона, характеризует состояние редокс-гомеостаза, тогда как Asp, вовлечённый в энергетический обмен и цикл мочевины, отражает особенности метаболической адаптации организма при патологической беременности.

Таким образом, совокупная оценка указанных показателей позволяет интегрально охарактеризовать основные патогенетические механизмы ПЭ – эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс и метаболическую дисрегуляцию. Высокая специфичность предложенной модели имеет существенное значение для дифференциальной диагностики ПЭ, гестационной артериальной гипертензии, гестационной протеинурии. Дополнительным преимуществом является возможность интеграции разработанного алгоритма в многофакторные диагностические схемы с включением ангиогенных маркеров (sFlt-1/PlGF), что может повысить точность стратификации риска и клиническую применимость метода.

Выводы. Разработан диагностический способ выявления ПЭ, основанный на количественной оценке четырех аминокислотных маркеров – ADMA, SDMA, Gly и Asp. Предложенная модель продемонстрировала высокие диагностические характеристики: точность 85,3%, чувствительность 80,8% и специфичность 92,0%. Применение данного подхода расширяет возможности лабораторной диагностики ПЭ и способствует более точной стратификации риска. Включение аминокислотных маркеров в клинические алгоритмы может повысить эффективность персонализированного ведения беременности и оптимизировать тактику наблюдения пациенток группы риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts, J. M. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies) / J. M. Roberts // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2024. – Vol. 94. – P. 102480. – doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102480.
2. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S844-S866. – doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
3. Maternal Amino Acid Status in Severe Preeclampsia: A Cross-Sectional Study / N. Prameswari, R. Irwinda, N. Wibowo, Y. B. Saroyo // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1019. – doi: 10.3390/nu14051019.