

# ЦИСТАТИН С И ЕГО СВЯЗЬ С ПЛАЦЕНТАРНЫМИ МАРКЕРАМИ В КОНТЕКСТЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ДИАГНОСТИКЕ

Столярова Е. Л., Орлов Д. В.<sup>1</sup>

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Ковалева Е. С.

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

<sup>1</sup>РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск

**Резюме.** Преэклампсия представляет собой системное осложнение беременности, возникающее во втором-третьем триместре. Данный патологический процесс сопровождается артериальной гипертензией и протеинурией. Состояние является опасным предвестником эклампсии, которая проявляется судорожными приступами и комой, а также задержкой внутриутробного развития плода и преждевременными родами. В настоящее время, механизмы развития патологического процесса окончательно не выяснены, а существующие методы диагностики нуждаются в совершенствовании. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, акцент делается на комплексной оценке риска благодаря клинико-лабораторным биохимическим показателям.

**Ключевые слова:** преэклампсия (ПЭ), биомаркеры, цистатин С, fms-подобная тиронзинкиназа-1 (sFLT-1), человеческий плацентарный фактор роста (PlGF), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), иммунохроматографический метод, иммуноферментный метод.

**Актуальность.** По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 году глобальный коэффициент материнской смертности составил 223 случая на 100.000 живорождений [6]. Гипертонические расстройства, протеинурия, кровотечения, ренальная дисфункция и ишемия плаценты – основные компоненты преэклампсии, остаются ключевыми причинами развития материнской смертности во всем мире.

Существует множество биомаркеров для оценки риска развития преэклампсии, но согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"», на сегодняш-

ний день актуальным к исполнению стал одновременный расчет рисков преэклампсии, развития хромосомных аномалий, расчет риска задержки роста плода, преждевременных родов [2].

Необходимыми элементами для расчета риска данного патологического процесса являются возраст пациентки, вес, рост и расовая принадлежность, количество родов. Учитывается преэклампсия у пациентки, у матери пациентки в анамнезе, метод зачатия, наличие в анамнезе системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, хронической гипертензии и сахарного диабета.

При обследовании беременных, необходимо обращать внимание на клинико-лабораторные показатели,

так как каждый из них, в отдельности, не может показать полноценную картину какого-либо одного патологического процесса. Помимо хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), общего анализа крови и многих других, рассматривают и общий анализ мочи, в частности – рассчитывают скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину. Однако, многие исследования в области патологии беременности показали, что более актуально вести расчеты по цистатину С. Данный белок может использоваться, как маркер ренальных нарушений, синтезируясь в организме человека: сывороточные уровни цистатина С повышаются на поздних стадиях беременности и на ранних сроках преэклампсии [4]. При помощи полученных значений, можно рассчитать СКФ, что является альтернативой креатинину.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа -1 (sFLT-1), как и плацентарный фактор роста (PlGF) играют важную роль в здоровье плода, помогая контролировать рост и развитие тканей, а также влияя на обмен веществ между организмом матери и плода, поддерживая оптимальный баланс питательных веществ и энергии.

При связывании PlGF с sFLT-1 они становятся неспособными взаимодействовать со своими рецепторами на клетках эндотелия и потому теряют свою нормальную функцию.

Незначительные отклонения от нормы sFLT-1 могут отмечаться на фоне курения, многоплодной беременности, повышенной массы тела. Если его концентрация увеличивается на ранних сроках, то рост и развитие

плаценты нарушаются – данное нарушение может быть зарегистрировано за несколько недель до появления клинических симптомов преэклампсии. Концентрация маркера PlGF у женщин с преэклампсией значительно ниже, чем в случае неосложнённой беременности [8].

**Цель:** исследовать взаимосвязь уровня цистатина С с маркерами преэклампсии (PlGF и sFLT-1) у беременных с высоким риском, а также оценить его значение в ранней диагностике и мониторинге функций почек.

#### **Задачи:**

1. Провести анализ уровней цистатина С, PlGF и sFLT-1 у беременных с высоким риском преэклампсии.
2. Исследовать влияние уровня цистатина С на функцию почек, используя расчет скорости клубочковой фильтрации.
3. Оценить корреляцию между уровнями цистатина С и маркерами преэклампсии.

**Материалы и методы.** На базе клинической больницы №5 города Волгограда, было проведено исследование крови (сыворотки) 67 женщин детородного возраста, со сроком беременности 11-13 недель с высоким риском преэклампсии, в связи с национальным проектом «Демография». Исследование включало лабораторные биохимические методы: иммунохроматографический метод для определения концентрации PlGF и sFLT- и иммуноферментный метод – концентрация цистатина С. Для расчета СКФ использовались формулы СКД-ЕРІ (2012) по цистатину С для женщин.

Полученные данные обрабатывались при помощи статистического анализа с использованием программного обеспечения «STATISTICA 10.0 для Windows».

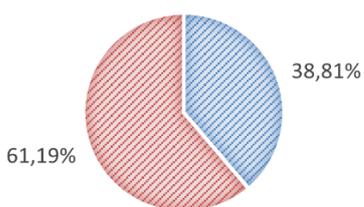
В связи с отклонением распределения большинства медико-биологических показателей от нормального, анализ данных проводили непараметрическими методами:

1. Критерий Манна – Уитни (показатель U) для сравнения двух независимых выборок;
2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и их обсуждение.**

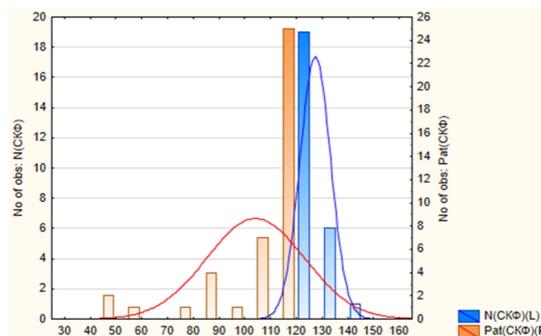
В ходе исследования, пациенты были распределены на следующие группы: 41 пациент – с пониженным показателем СКФ (61,19%), 26 – с показателем, находившимся в пределах референсных значений со сроком беременности 11-13 недель, 120-150 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (38,81%) (рис. 1).

■ Референсные значения    ■ Отклонения от референса



**Рис. 1** – Распределение наблюдаемых пациентов по показателю СКФ

Также было найдено соотношение СКФ, результаты которого находились в референсном диапазоне, и СКФ, значения которого были снижены (рис. 2).

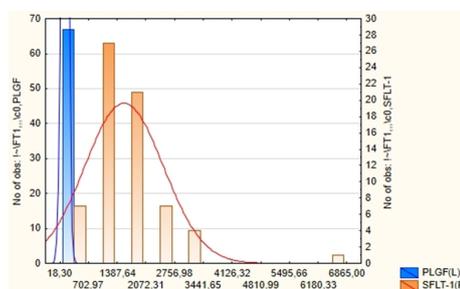


**Рис. 2** – Соотношение показателя СКФ, в группе пациентов, находившемся в референсном интервале и в группе с пониженным показателем

На гистограмме видно: значения СКФ в группе пациентов с пониженным значением выше, чем в группе – с референсным значением, следовательно, на ранних сроках беременности, риск преэклампсии можно заподозрить при выявлении отклонения СКФ от референсных значений.

Были получены результаты анализов биомаркеров преэклампсии и при помощи критерия Манна-Уитни было найдено их соотношение, согласно рекомендуемым пороговым значениям для оценки риска ранней преэклампсии (рис. 3):

- sFLT-1/PIGF <33 – исключение ранней преэклампсии;
- sFLT-1/PIGF >85 – подтверждение ранней преэклампсии



**Рис. 3** – Распределение полученных значений sFLT-1/PIGF в сравнении с рекомендуемыми пороговыми значениями sFLT-1/PIGF для оценки риска ранней преэклампсии

Таким образом, отклонения от референсных интервалов СКФ в совокупности с соотношением биомаркеров, может указывать на повышенный риск ранней преэклампсии. Низкие значения СКФ могут указывать на нарушение функции почек, а высокое соотношение sFLT-1/PlGF – на нарушение ангиогенеза и развитие плаценты. В тоже время, нормальные значения СКФ и соотношение sFLT-1/PlGF могут указывать на низкий риск преэклампсии, что говорит о нормальной функции почек, но оставшийся риск развития нарушений сосудов плаценты сохраняются. Для более глубокого анализа и прогнозирования риска, в исследовании был использован показатель цистатина С, для выявления корреляции с биомаркерами. Воспользовавшись коэффициентом ранговой корреляции Спирмена, выявлены следующие взаимосвязи:

1. При увеличении концентрации цистатина С, заходящего за рамки референсных значений первого триместра беременности, наблюдается прямая слабая связь с увеличением концентрации биомаркера sFLT-1.

2. В то же время, связь с PlGF была обратной и слабой (рис.4).

Spearman Rank Order Correlations (База по ПЭ) MD pairwise deleted Marked correlations are significant at p < .05000			
Variable	Pat(Цистатин С)	SFLT-1	PLGF
Pat(Цистатин С)	1,000000	0,137232	-0,165718
SFLT-1	0,137232	1,000000	-0,014547
PLGF	-0,165718	-0,014547	1,000000

**Рис. 4** – Корреляция цистатина С, выходящего за диапазон референсных значений, в соотношении с биомаркерами преэклампсии sFLT-1/PlGF

3. Когда концентрация цистатина С находится в диапазоне рефе-

ренсных значений, выявляется более явная обратная отрицательная связь с PlGF.

4. С другой стороны, связь с sFLT-1 была отрицательной и слабой (рис. 5).

Spearman Rank Order Correlations (База по ПЭ) MD pairwise deleted Marked correlations are significant at p < .05000			
Variable	N(Цистатин С)	SFLT-1	PLGF
N(Цистатин С)	1,000000	-0,192194	-0,374236
SFLT-1	-0,192194	1,000000	-0,014547
PLGF	-0,374236	-0,014547	1,000000

**Рис. 5** – Корреляция цистатина С, находящегося в диапазоне референсных значений, в соотношении с биомаркерами преэклампсии sFLT-1/PlGF

### Выводы:

1. Установлена взаимосвязь уровня цистатина С с маркерами преэклампсии, что подтверждает его ценность для ранней диагностики нарушения функции почек и ангиогенеза у беременных из группы риска.

2. Существует зависимость между изменениями уровня цистатина С и био-маркеров преэклампсии, что подтверждает перспективность использования этих показателей для ранней диагностики и прогнозирования.

3. Выявлена слабая коррелятивная связь, при увеличении концентрации цистатина С: прямая с sFLT-1 и обратная с PlGF. Более высокая связь выявлена в случае референсных значений цистатина С: обратная с PlGF и с sFLT-1. В связи с полученными результатами, считаем актуальным продолжить исследование с обязательной фиксацией клинических исходов для уточнения прогностической значимости найденных ассоциаций.

### Литература

1. Долгова Н.С., Яворская С.Д., Игитова М.Б. Задержка роста плода: молекулярные аспекты формирования, прогноз на будущее (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2018;38(6):94–102. DOI: 10.15372/SSMJ20180614.
2. Ижойкина Е.В., Трифонова Е.А., Куценко И.Г. и др. Возможность прогнозирования задержки роста плода на основе определения биомаркеров в плазме крови. Акушерство и гинекология. 2023; 2:18–24. DOI: 10.18565/aig.2022.269.
3. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии/ Аверкиева В.С., Лисянская М.В. // Поликлиника. 2016. № 1-3. С. 20-23.
4. Короленко Т.А. Цистатины – биологическая роль и нарушения в патологии // Вестник РАМН. – 2008. – № 4. – С. 43–47.
5. Муцалханова Ю.С. Прогностические маркеры преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №5. - С. 28-26.
6. Сакевич В. И., Денисов Б. П. Материнская смертность // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал. Дата публикации: 21.09.2023.
7. Симанов И.В. Особенности течения беременности при пре-эклампсии различной степени тяжести на современном этапе. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020;7(1):47–52. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-47-52.
8. Verlohren S, Herraiz I, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(1): 58.e1-8.

## CYSTATIN C AND ITS RELATIONSHIP WITH PLACENTAL MARKERS IN THE CONTEXT OF PRE-ECLAMPSIA: NEW HORIZONS IN DIAGNOSTICS

*Stolyarova E. L., Orlov D. V.<sup>1</sup>*

*Tutor: associate professor Kovaleva E. S.*

*Volgograd State Medical University, Volgograd*

*<sup>1</sup>RSPC "Mother and Child", Minsk*

**Resume.** Preeclampsia is a systemic complication of pregnancy that occurs in the second and third trimesters. This pathological process is accompanied by arterial hypertension and proteinuria. Preeclampsia is a dangerous precursor to eclampsia, which is characterized by seizures and coma, as well as intrauterine growth restriction and premature birth. Currently, the mechanisms of this pathological process are not fully understood, and existing diagnostic methods require improvement. In accordance with current clinical guidelines, the focus is on a comprehensive risk assessment based on clinical and laboratory biochemical indicators.

**Keywords:** preeclampsia (PE), biomarkers, cystatin C, fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1), human placental growth factor (PlGF), glomerular filtration rate (GFR), immunochromatographic method, and enzyme-linked immunosorbent assay.