

На правах рукописи



Мэлэк Мила Ислам кызы

Клиническое значение исследования кардиоваскулярного профиля беременной в прогнозировании ранней и поздней преэклампсии

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Игнатко Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Панина Ольга Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», кафедра акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института, заведующий кафедрой

Кан Наталья Енкиновна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «29» июня 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bul., d. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) относится к числу наиболее серьёзных гестационных осложнений, оказывающих значительное воздействие на состояние здоровья беременной женщины, и остаётся актуальной проблемой как для здравоохранения в целом, так и для клинической акушерской практики [Tan Z. et al., 2024].

Среди гипертензивных нарушений, возникающих в период беременности, выделяют хроническую и артериальную гипертензию, ПЭ. Все эти состояния отличаются многообразием клинических проявлений и сложными патофизиологическими механизмами, что затрудняет выбор единой тактики ведения и лечения [Rana S. et al., 2019].

Несмотря на многочисленные исследования патофизиологических аспектов ПЭ, однозначного понимания ее этиологии по-прежнему не достигнуто. В патогенезе ПЭ остается неопределенным, какие элементы представляют собой первично возникающие причины, а какие — вторичные последствия [Сидорова И.С. и соавт., 2015; Кан Н.Е. и соавт., 2018].

Ключевые патологические механизмы включают эндотелиальную активацию, воспалительные изменения сосудистого русла, патологические реакции синцитиотрофобласта в условиях стресса и нарушение плацентарного кровотока, что в итоге приводит к системному воспалительному ответу и сосудистой дисфункции [Jung E. Et al., 2022]. В результате развивается системный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция, при которой почки становятся органом-мишенью, ответственным за развитие синдрома полиорганной недостаточности при ПЭ [Марьянова Т. А., Чечнева М.А. и соавт., 2015].

Современное акушерство ориентировано на поиск достоверных предикторов риска ПЭ, что позволит своевременно внедрить профилактические мероприятия и уменьшить выраженность заболевания. Однако на сегодняшний день отсутствуют универсальные методы диагностики, способные с высокой точностью выявить развитие ПЭ на раннем этапе [Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г., 2021].

Некоторые авторы подчеркивают важность использования доплерометрии глазной артерии как дополнительного диагностического метода при подозрении на ПЭ [de Melo P.F.M.V. et al., 2023]. Сравнительный анализ индексов резистентности в маточной и глазной артериях также демонстрирует отличия у женщин с нормотензивным течением беременности и у пациенток с ПЭ [Madina S.R. et al., 2020]. ПЭ остаётся одной из центральных проблем в современной акушерской практике. Её решение требует проведения комплексных исследований, направленных на создание эффективных алгоритмов наблюдения, ведения беременности и превентивных стратегий.

Степень разработанности темы исследования

Преэклампсия остаётся одним из наиболее клинически значимых осложнений беременности, которое сопровождается высоким риском тяжёлых материнских и перинатальных осложнений. Несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении этого состояния, проблема своевременного прогнозирования преэклампсии на ранних сроках гестации по-прежнему сохраняет высокую актуальность.

В клинической практике скрининг с определением биохимических маркеров, таких как PAPP-A и свободная β -субъединица ХГЧ, проводится в первом триместре и рассматривается как эффективный подход для выявления риска плацентарной недостаточности и ранней преэклампсии. Однако их изолированное использование ограничено в силу невысокой специфичности, что требует расширения предиктивной панели.

Проблема определения неинвазивных маркеров сосудистых нарушений у беременных сохраняет свою актуальность. В качестве одного из перспективных направлений рассматривается исследование гемодинамики глаза. В частности, последние данные указывают на отклонения в показателях кровотока в глазной артерии при преэклампсии в сравнении с физиологически протекающей беременностью. Тем не менее, до сих пор не разработаны референсные значения таких индексов, как пульсационный и резистивный, для каждого триместра. Существующие научные работы по этой теме носят разрозненный характер и недостаточно систематизированы. Допплерометрия ренальных артерий, отражающая особенности почечной сосудистой реактивности, также рассматривается как один из потенциальных маркеров ранних сосудистых изменений у беременных. Однако в литературе отсутствуют систематизированные данные о динамике почечного кровотока у беременных с высоким риском преэклампсии в разные сроки гестации, особенно при разделении на раннюю и позднюю формы.

Комплексный подход к оценке так называемого кардиоваскулярного профиля беременной женщины (с учетом регионарной и центральной гемодинамики) рассматривается как перспективное направление персонализированного прогноза осложнений гестации, однако математические модели, включающие параметры глазных и ренальных артерий, пока не внедрены в клиническую практику и требуют дальнейшего развития и валидации.

Проведение исследования в данном направлении соответствует положениям Указа Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474, ориентированного на достижение к 2030 году целей в сфере охраны материнства и детства, включая снижение материнской и перинатальной смертности, развитие систем раннего выявления и профилактики осложнений беременности.

Цель и задачи исследования

Цель: улучшить материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии на основании формирования системы предикции возникновения ранней и поздней преэклампсии на базе интегрального анализа клинико-anamnestических данных, параметров

материнской гемодинамики (включая центральную, почечную и церебральную составляющие), биохимических и ультразвуковых маркеров.

Задачи:

1. Определить факторы риска, выявленные на основании клинических и анамнестических данных, на вероятность развития ранней и поздней преэклампсии, а также оценить прогностическую значимость их сочетания с уровнями PAPP-A и свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека для стратификации риска различных клинических вариантов заболевания.

2. Оценить характеристики кровотока в глазной артерии в ходе стандартных пренатальных обследований при физиологическом течении беременности и проанализировать их динамику в зависимости от срока гестации.

3. Изучить особенности и выраженность нарушений ренального кровообращения у женщин с различными формами преэклампсии.

4. Выявить показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) у беременных основной группы и анализ взаимосвязей между преэклампсией и изменениями сердечной функции матери.

5. Разработать математические модели стратификации риска ранней, поздней и тяжёлой преэклампсии — направление, в котором учёт индивидуальных гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы беременной видится не просто желательным, а принципиально необходимым условием. Наряду с этим предполагается оценить перспективность включения доплерометрических параметров глазной артерии в структуру создаваемых предиктивных моделей — вопрос, остающийся, по всей видимости, недостаточно изученным.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в создании принципиально иного по своей сути комплексного подхода к оценке вероятности развития преэклампсии. Подход этот, в отличие от существующих решений, изначально ориентирован на встраивание в рутинную акушерскую практику и открывает реальные возможности для существенного повышения результативности профилактической работы.

Предлагаемый алгоритм открывает возможность индивидуального подбора кратности и объема дородового наблюдения с учетом персонального профиля риска каждой конкретной пациентки. Особое внимание уделяется необходимости специализированного наблюдения за пациентками высокого риска, что обеспечивает более рациональное и целенаправленное использование ресурсов научных и клинических учреждений.

Полученные данные вносят вклад в дальнейшее раскрытие механизмов гипертензивных нарушений при беременности и открывают перспективы для разработки более эффективных

терапевтических стратегий, способных изменить подходы к клиническому ведению этих состояний.

Теоретическая и практическая значимость работы

В процессе исследования установлено прогностическое значение комплексной оценки кардиоваскулярного профиля беременной, включающей параметры центральной гемодинамики (сердечный выброс, общее периферическое сопротивление), а также периферического кровотока в глазных и почечных артериях, в отношении риска развития ранней и поздней преэклампсии. На основании интегрального анализа клинико-anamнестических, биохимических и гемодинамических показателей разработаны и валидированы математические модели для стратификации риска и прогнозирования различных фенотипов данного осложнения.

Результаты данного исследования и разработанные на их основе алгоритмы могут быть применены в клинической практике для внедрения персонализированного мониторинга беременных женщин высокого риска. Это позволит своевременно принимать необходимые профилактические меры и улучшить сроки родов, что в конечном итоге приведет к значительному снижению показателей материнской и младенческой заболеваемости в перинатальный период.

Методология и методы исследования

Все пациентки, включенные в исследование, обследованы согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и действующим клиническим рекомендациям. Обследование на протяжении беременности включало стандартный клинический осмотр, пренатальный скрининг I, II и III триместров с определением биохимических маркеров (РАРР-А, свободная β -субъединица ХГЧ), ультразвуковую фетометрию, доплерометрию маточных, пупочных, глазных и почечных артерий, а также эхокардиографию для оценки центральной гемодинамики.

Объектом исследования явились беременные, разделенные на группу высокого риска преэклампсии по данным скрининга I триместра и контрольную группу. Предметом исследования стали динамические изменения клинических, биохимических и гемодинамических параметров в сопоставлении с фактом развития и фенотипом преэклампсии.

Для статистического анализа применяли пакет IBM SPSS Statistics версии 26.0. Нормальность распределения количественных данных проверяли посредством теста Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия оценивали с применением непараметрических критериев — в частности, критерия Манна–Уитни. Анализ категориальных переменных выполняли с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера. Построение прогностических моделей осуществлялось методом многомерной логистической регрессии: вычислялось отношение шансов (OR), проводился ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC).

Одобрение на проведение настоящего исследования было получено от Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) — протокол № 25-22 от 08.12.2022 года.

Положения, выносимые на защиту

1. Параметры центральной и периферической гемодинамики, в том числе сердечный выброс, общее периферическое сосудистое сопротивление и параметры кровотока в глазных и почечных артериях, статистически значимо отличаются у беременных с преэклампсией по сравнению с женщинами, у которых беременность протекает физиологически. Эти различия достоверно коррелируют с риском развития ранних и тяжёлых форм заболевания.

2. Комплексная оценка клинико-anamnestических данных, биохимических маркеров и показателей маточно-плацентарного кровотока в I триместре позволяет эффективно прогнозировать развитие различных клинических фенотипов преэклампсии.

3. Установленные пороговые значения доплерометрических показателей глазных и почечных артерий служат объективным основанием для персонализации мониторинга и оценки риска развития ранней и тяжёлой преэклампсии.

4. Разработанные математические модели, интегрирующие клинические, биохимические и гемодинамические параметры, обладают высокой прогностической точностью для стратификации риска преэклампсии и её осложнённых фенотипов.

5. Включение оценки кардиоваскулярного профиля беременной в алгоритм скрининга I триместра повышает эффективность диагностики преэклампсии и обосновывает своевременное назначение профилактических мероприятий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология. Результаты данного исследования относятся к следующим разделам специализированной области: раздел 2 — беременность, роды и послеродовой период у женщин, включая случаи с осложнениями; раздел 4 — разработка и совершенствование методов диагностики и борьбы с осложнениями беременности и родов.

Степень достоверности и апробация результатов

Данная диссертация была написана со строгим соблюдением этических стандартов и принципов доказательной медицины. Методология исследования включала разработку плана исследования, расчет необходимого объема выборки для обеспечения репрезентативности, а также выбор подходящих статистических методов и необходимых компьютерных программ для статистической обработки полученных данных. Для проведения исследования были использованы новейшие методы клинического анализа и визуальной диагностики.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на:

- XVIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (январь 2024г.);
- XXV Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (октябрь, 2024г.);
- XII ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения - 2024» (Москва, май 2024г.);
- III научно-практической конференции Молодежного Совета ГКБ им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы «Молодежь. Медицина. Москва» (октябрь, 2024г.);
- IV научно-практической конференции Молодежного Совета ГКБ им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы «Молодежь. Медицина. Москва» (октябрь, 2025 г.).

Результаты диссертационного исследования и основные материалы работы были доложены и получили одобрение на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2025 году в Москве.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Разработанные модели и алгоритмы нашли применение в лечебной работе отделений патологии беременности и консультативно-диагностического отделения перинатального центра ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в формировании и ведении когорты исследования, осуществляя отбор и наблюдение за 300 беременными женщинами с последующим исключением участниц, не соответствующих критериям включения. Исследование проводилось с применением ультразвуковой диагностики на всех этапах беременности: в первом, втором и третьем триместрах. Методология включала трансабдоминальную доплерометрию для изучения маточного и пупочно-плацентарного кровотока, а также доплерографическое исследование почечных и глазных сосудов. Автор самостоятельно проводил сбор анамнестических и клинических данных, а также выполнял забор биологического материала для определения биохимических маркеров (РАРР-А и свободный β-ХГЧ). Кроме того, автор лично обеспечивал стандартизацию всех методик исследования, контроль качества получаемых данных и их сопоставимость. Проведён анализ полученных

результатов, включая статистическую обработку и научное обобщение, что позволило выявить особенности гемодинамики и биохимических показателей у пациенток с высоким риском преэклампсии.

Публикации по теме диссертации

На основе результатов проведенных исследований автор опубликовал 15 научных статей. Среди них — 2 статьи в журналах, включенных в список рецензируемых научных журналов Университета имени Сеченова и в список ВАК Министерства образования и науки России, 4 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных «Scopus», а также 9 статей, опубликованных в сборниках материалов международных и российских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста. В её структуру входят введение, обзор литературы, клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, практические рекомендации, перечень сокращений и библиография. В библиографическом списке представлено 190 источников (39 отечественных и 151 зарубежных). Работа иллюстрирована 43 таблицами и 76 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Сбор клинического материала и инструментальные исследования проводились в отделении пренатальной диагностики и отделениях патологии беременности Перинатального центра ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 25-22 от 08.12.2022).

Проведено проспективное когортное исследование, в которое первоначально было включено 300 беременных. После исключения пациенток, не соответствующих критериям, и выбывших из наблюдения, окончательный анализ включил данные 214 женщин с одноплодной беременностью, завершивших протокол наблюдения.

В соответствии с целью и задачами на основании результатов скрининга I триместра были сформированы 2 группы:

- Основная группа (n=85) – беременные с высоким риском развития ПЭ на основании анамнеза, повышения пульсационного индекса маточных артерий (UtA-PI >95-го перцентиля) и/или снижения уровня PAPP-A (<0,5 МоМ).

- Контрольная группа (n=129) – беременные с низким риском ПЭ по данным скрининга. Графические схемы дизайна исследования приведены на рисунках 1-2.

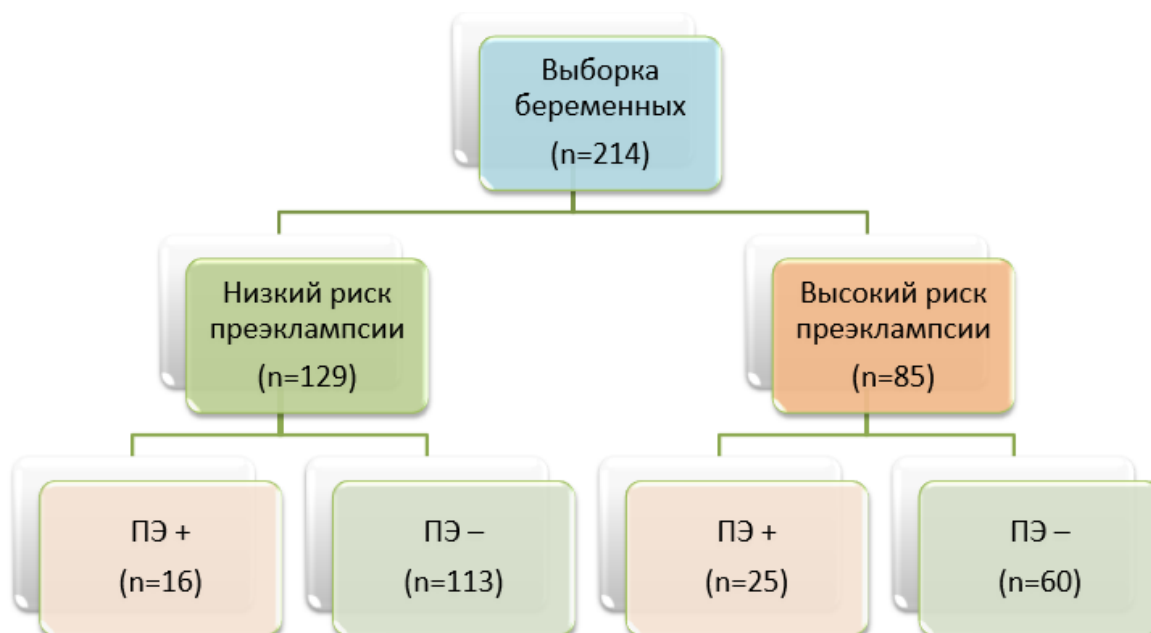


Рисунок 1 – Дизайн исследования (1 этап)

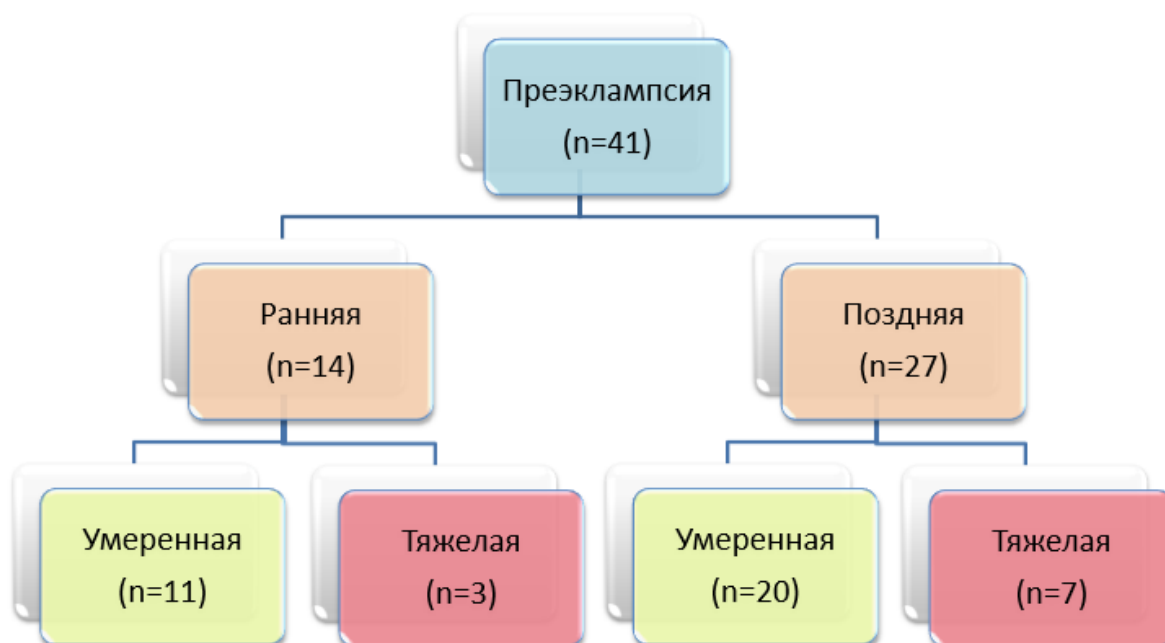


Рисунок 2 – Дизайн исследования (2 этап)

В исследование были включены пациентки с одноплодной самопроизвольно наступившей беременностью в возрасте от 18 лет, предоставившие письменное добровольное информированное согласие на участие в комплексном обследовании и соответствующие установленным критериям.

Критерии включения в исследование:

- Одноплодная самопроизвольная беременность.
- Возраст до 45 лет.
- Индекс массы тела (ИМТ) <35 кг/м².
- Наличие подписанного информированного согласия.
- Плановое прохождение скринингов I, II и III триместров и родоразрешение в учреждении исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Многоплодная беременность.
- Беременность в результате применения ВРТ.
- Хромосомные аномалии и тяжелые врожденные пороки развития плода.
- Аутоиммунные заболевания у матери.
- Возраст 45 лет и старше.
- ИМТ ≥ 35 кг/м².

Всем пациенткам проведено комплексное обследование, включавшее: сбор анамнеза и клинических данных, определение биохимических маркеров (РАРР-А, свободная β -субъединица ХГЧ) в I триместре, ультразвуковую фетометрию, доплерометрию маточных, пупочных, глазных и почечных артерий в I (11-13+6 нед.), II (18-21 нед.) и III (30-34 нед.) триместрах, а также ЭхоКГ для оценки центральной гемодинамики (сердечный выброс, общее периферическое сопротивление) в III триместре (30-34 нед.). Все ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате экспертного класса GE Voluson E6.

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.6.7 и IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты собственных исследований

Клинико-anamнестические факторы риска и результаты I пренатального скрининга в стратификации риска различных фенотипов преэклампсии

На первой стадии исследования было выполнено сравнение по клинико-anamнестическим факторам риска основной группы пациенток (n=85) с высоким уровнем риска преэклампсии с контрольной группой (n=129) с низким уровнем риска преэклампсии по данным первого пренатального скрининга.

В таблице 1 представлено сравнение групп исследования с высоким и низким риском развития преэклампсии по возрасту и индексу массы тела. Пациентки основной группы (с высоким риском) статистически значимо старше, чем пациентки контрольной группы (медианный возраст составляет соответственно 29 и 26 лет).

Таблица 1 – Сравнение групп исследования по возрасту и ИМТ

Показатель	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=129)	p*
Возраст, лет	29,0 [27,0; 34,0]	26,0 [23,0; 29,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	24,0 [23,0; 27,0]	25,0 [23,0; 26,0]	0,976
<i>Примечание:</i> * p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

В таблице 2 представлено сравнение групп исследования по анамнестическим показателям. В группе с высоким риском развития преэклампсии (основной) статистически значимо чаще встречаются сахарный диабет и преэклампсия в анамнезе, отсутствующие у пациенток контрольной группы (p<0,01). По распространенности курения и семейного анамнеза преэклампсии (у матери) группы различаются статистически незначимо (p>0,05).

Таблица 2 – Сравнение групп исследования по анамнезу

Показатель	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=129)	p*
Курение, n (%)	13 (15,3)	16 (12,4)	0,545
Сахарный диабет, n (%)	6 (7,1)	0 (0,0)	0,002
История преэклампсии в семье (у матери), n (%)	7 (8,2)	5 (3,9)	0,175
Преэклампсия в личном анамнезе, n (%)	9 (10,6)	0 (0,0)	<0,001
<i>Примечание:</i> * p для критерия хи-квадрат. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

В таблице 3 представлено сравнение групп исследования по клиническим показателям Бета-ХГЧ и РАРР-А. Уровень Бета-ХГЧ статистически значимо выше в основной группе по сравнению с контрольной, медианные значения равны 1,28 и 1,04 соответственно (p<0,001). Уровень РАРР-А, наоборот, статистически значимо ниже в группе с высоким риском развития преэклампсии, и выше в контрольной группе.

Таблица 3 – Сравнение групп исследования по клиническим показателям

Показатель	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=129)	p*
Бета-ХГЧ (МоМ)	1,28 [1,03; 1,45]	1,04 [0,78; 1,16]	<0,001
РАРР-А (МоМ)	1,05 [0,68; 1,23]	1,47 [1,19; 1,64]	<0,001
<i>Примечание:</i> * p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Наглядно различия в уровнях Бета-ХГЧ и РАРР-А представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.

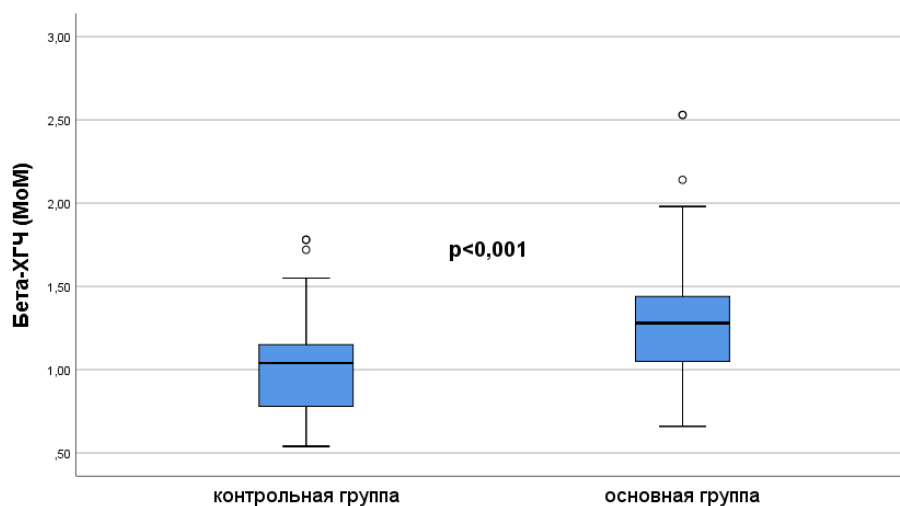


Рисунок 1 – Диаграмма размаха уровня Бета-ХГЧ у пациенток по группам исследования

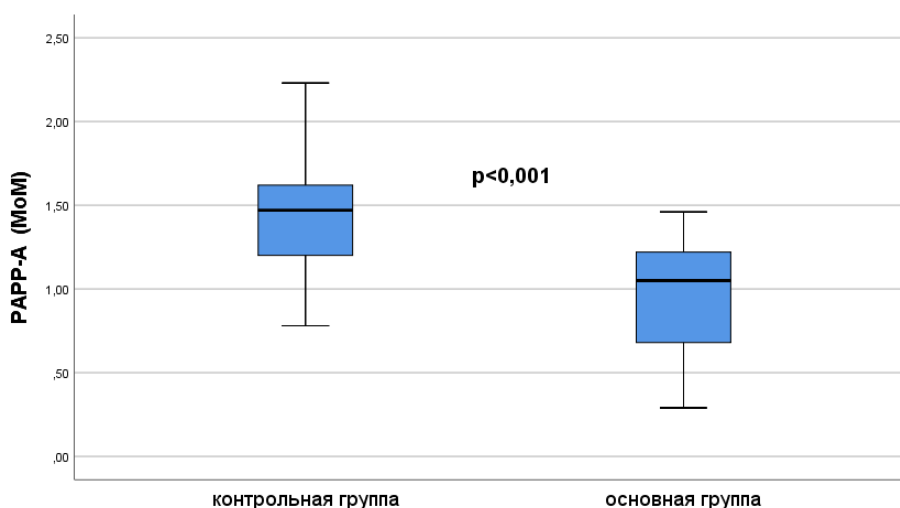


Рисунок 2 – Диаграмма размаха уровня PAPP-A у пациенток по группам исследования

Таким образом, по результатам первого этапа исследования было установлено, что достоверными факторами риска развития преэклампсии являются старший репродуктивный возраст пациентки, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также указания на перенесенную ранее преэклампсию. Помимо клинических факторов, важное прогностическое значение имеют и лабораторные маркеры: повышение уровня β -ХГЧ и снижение PAPP-A.

Полученные на данном этапе данные полностью подтверждают высокую прогностическую ценность применяемой модели пренатального скрининга, основанной на расчете индивидуальных рисков.

В рамках следующего этапа исследования основное внимание было уделено оценке параметров периферической гемодинамики, которые рассматривались нами в качестве потенциальных прогностических критериев преэклампсии и её различных фенотипов. Анализ

проводился в сроки скрининговых исследований: I триместр — 11–13 недель и 6 дней, II триместр — 18–21 неделя, III триместр — 30–34 недели.

Первоначально был проведен сравнительный анализ показателей периферической гемодинамики в группах беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей преэклампсией.

Статистически значимые различия, выявленные в ходе анализа, наглядно представлены на рисунках 3–5.

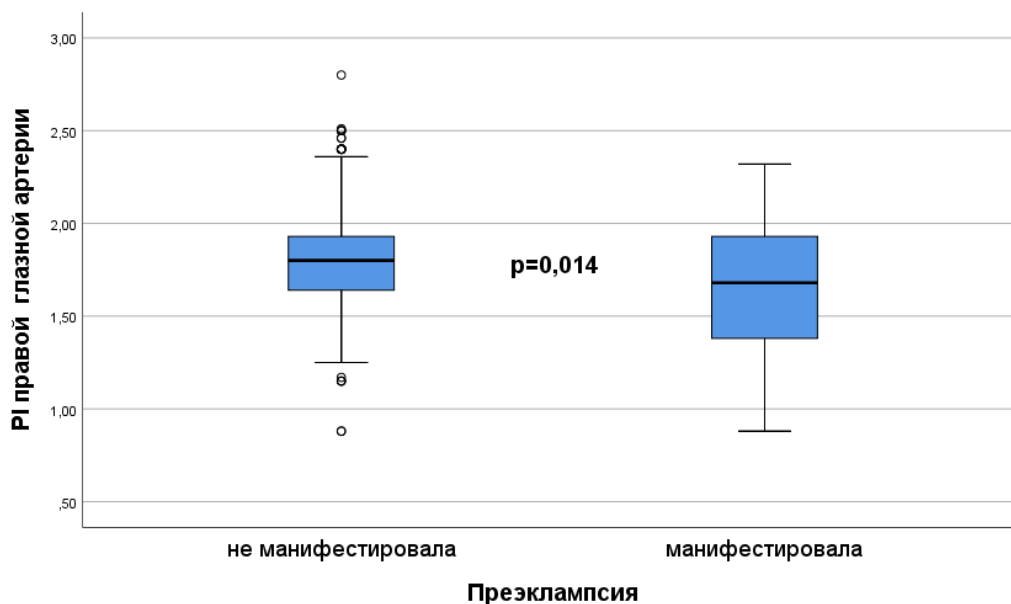


Рисунок 3 – Диаграмма размаха RI правой глазной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

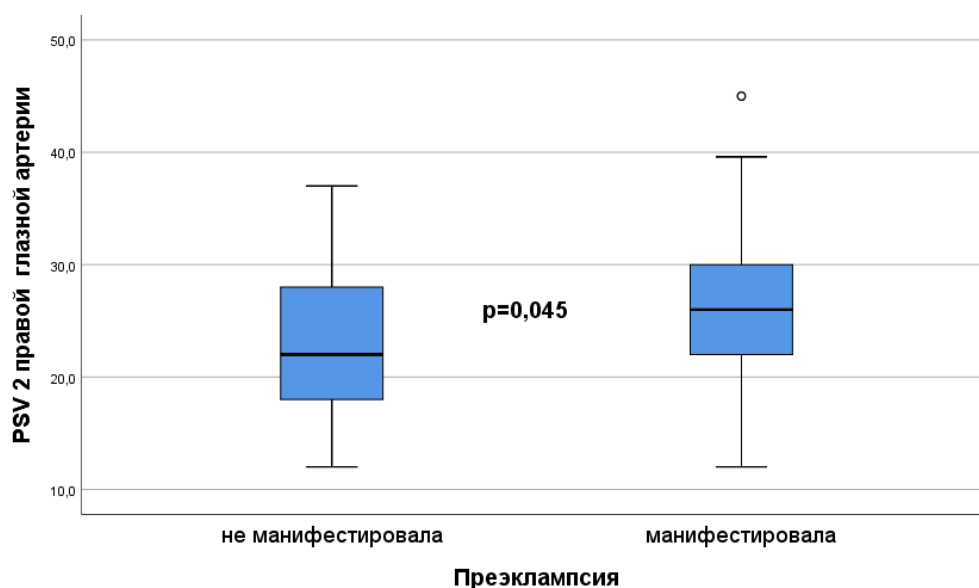


Рисунок 4 – Диаграмма размаха PSV2 правой глазной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

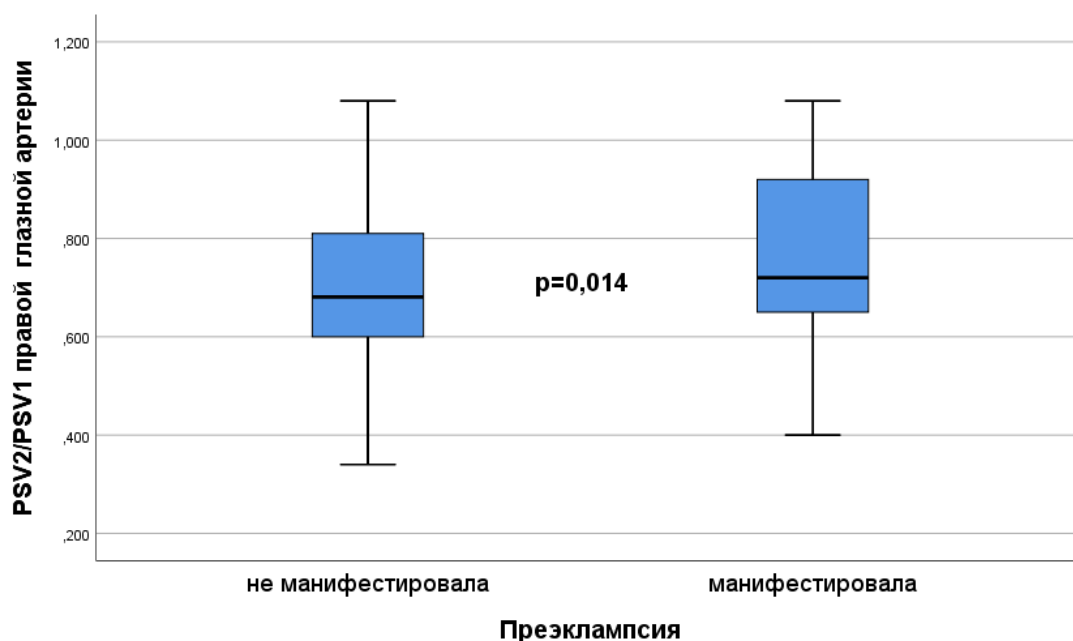


Рисунок 5 – Диаграмма размаха PSV2/PSV1 правой глазной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

Проведённый анализ показателей периферической гемодинамики у пациенток с преэклампсией и её фенотипами выявил статистически значимые различия между группами. У женщин с развившейся преэклампсией по сравнению с группой без ПЭ наблюдались более низкие значения PI правой глазной артерии, а также более высокие показатели PSV 2 правой глазной артерии, PSV2/PSV1 глазных артерий.

Прогностические модели оценки риска развития преэклампсии

В результате однофакторного анализа факторов риска преэклампсии (ПЭ) наибольшей прогностической ценностью обладают показатели периферической и центральной гемодинамики, полученные в ходе пренатальных скринингов. Наиболее информативным предиктором развития ПЭ является пульсационный индекс (PI) пупочной артерии в сроке 30–34 недели (AUC = 0,888). Высокую прогностическую значимость также демонстрируют общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) (AUC = 0,794), PI маточных артерий в III триместре (AUC = 0,740) и PI маточных артерий во II триместре (AUC = 0,703). Среди клинико-анамнестических факторов статистически значимыми были возраст (AUC = 0,683) и индекс массы тела (ИМТ) (AUC = 0,653). Снижение значений пульсационного индекса глазных артерий, уровня PAPP-A (MoM) и сердечного выброса также ассоциировано с повышением риска ПЭ.

На следующем этапе для формирования комплексных прогностических алгоритмов был проведен многофакторный анализ. На основании статистических критериев значимости, чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой были отобраны и валидированы две модели (Таблица 4).

Таблица 4 – Многофакторный анализ факторов риска развития преэклампсии (без фенотипов)

Фактор	Модель 1		Модель 2	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p*
ИМТ	1,261 (1,046-1,520)	0,015	1,207 (1,013-1,438)	0,036
PSV правой почечной артерии	1,038 (1,008-1,068)	0,012	-	-
RAPP-A (MoM)	0,128 (0,029-0,578)	0,007	0,175 (0,044-0,690)	0,013
↓ Сердечного выброса	0,103 (0,013-0,816)	0,031	0,057 (0,007-0,491)	0,009
↑ ОПСС	1,015 (1,002-1,028)	0,024	1,013 (1,0002-1,025)	0,046
PSV2/PSV1 правой глазной артерии	-	-	58,472 (1,265-2703,8)	0,038
Константа	0,00	0,322	0,002	0,619
Хи-квадрат	106,417		104,043	
p	<0,001		<0,001	
R ² Кокса и Снелла	0,392		0,385	
R ² Найджелкерка	0,628		0,617	
Чувствительность	0,610		0,585	
Специфичность	0,988		0,988	
Площадь под ROC-кривой (95%ДИ)	0,799 (0,705-0,894)		0,781 (0,691-0,883)	

Примечание: * p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Все модели обладают достаточно высокой, но различной прогностической способностью. Модель 1, включающая параметры почечного кровотока (PSV), и Модель 2, включающая параметр глазного кровотока (PSV2/PSV1), продемонстрировали высокую прогностическую точность и специфичность (Рисунок 6). Это подтверждает значимость интегральной оценки кардиоваскулярного профиля беременной.

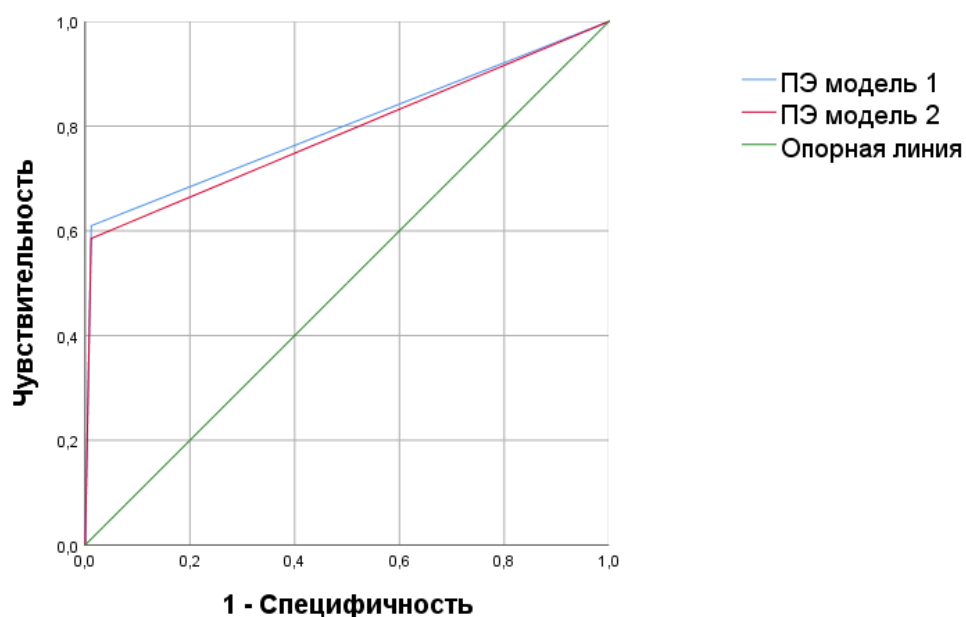


Рисунок 6 – ROC-кривые моделей риска развития ПЭ (без фенотипов)

Для прогнозирования развития специфических фенотипов ПЭ также были построены модели. Установлено, что риск развития ранней ПЭ достоверно повышается при увеличении RI почечных артерий и снижении сердечного выброса.

Для прогнозирования вероятности развития ранней преэклампсии по сравнению с поздней было оценено две модели многофакторной логистической регрессии (табл. 5). Причина также, как и в предыдущем случае, заключается в высокой корреляции факторов риска. Все модели являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Модель 1 включает RI правой почечной артерии. Модель 2 включает RI левой почечной артерии и сердечный выброс.

Таблица 5 – Многофакторный анализ факторов риска развития ранней преэклампсии

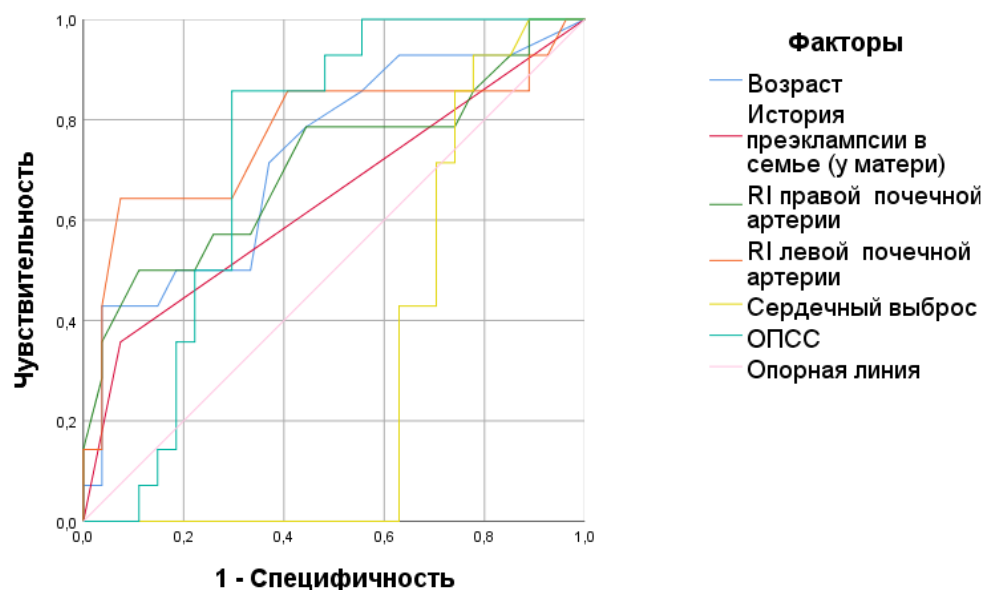
Фактор	Модель 1		Модель 2	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p*
RI правой почечной артерии	931981,4 (2,024-4,3*10 ¹¹)	0,039	-	-
RI левой почечной артерии	-	-	1222463,4 (1,33-1,12*10 ¹²)	0,045
↓ Сердечного выброса	-	-	0,267 (0,077-0,920)	0,036
Константа	0,0	0,029	0,041	0,570
Хи-квадрат	5,162		12,301	
p	0,023		0,002	
R ² Кокса и Снелла	0,118		0,259	
R ² Найджелкерка	0,164		0,358	
Чувствительность	0,357		0,500	
Специфичность	0,962		0,852	
Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	0,660 (0,470-0,850)		0,676 (0,492-0,860)	

Примечание: * p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

В ходе оценки прогностической значимости построенных моделей с помощью ROC-анализа были получены следующие результаты.

Установлено, что Модель 1 характеризуется высокой специфичностью (96,2%) при умеренной чувствительности (35,7%), тогда как включение в Модель 2 дополнительных параметров (RI левой почечной артерии и показателя сердечного выброса) позволило повысить чувствительность до 50,0%, однако сопровождалось некоторым снижением специфичности (85,2%). При этом площадь под ROC-кривой для обеих моделей оказалась сопоставимой (0,660 и 0,676 соответственно), что подтверждает их принципиальную пригодность для прогнозирования.

Графическое отображение ROC-кривых для рассматриваемых моделей представлено на рисунке 7.

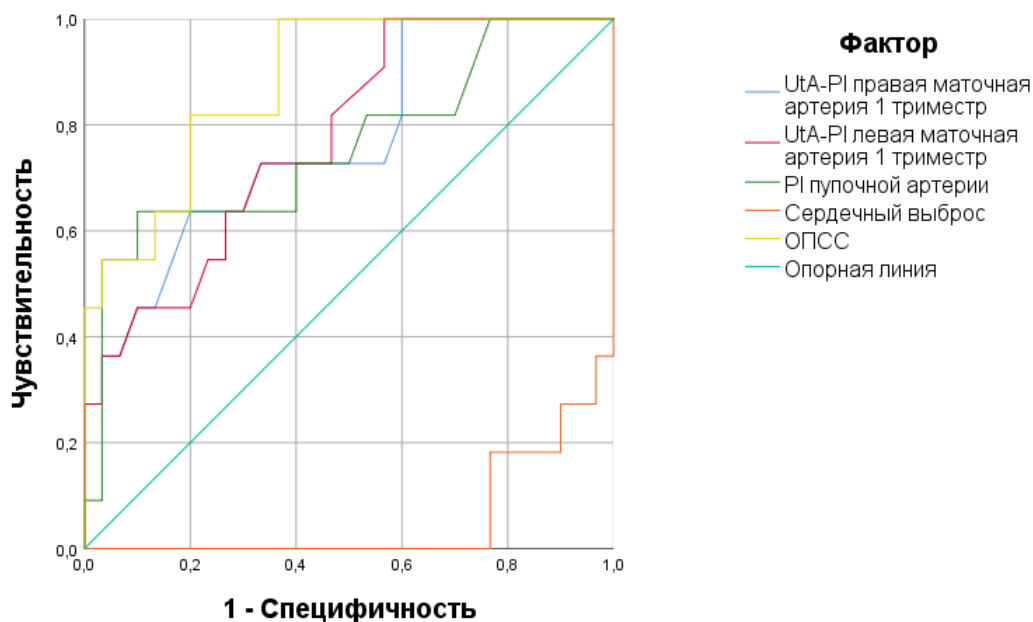


Факторы, кривые которых расположены выше опорной диагональной линии, повышают риски ПЭ, ниже - снижают.

Рисунок 7 – ROC-кривые факторов риска развития ранней ПЭ

Для дифференциации тяжелой ПЭ от умеренной ключевыми предикторами являются повышение ОПСС, UtA-PI маточных артерий в I триместре и PI пупочной артерии.

Наглядно прогностическая способность факторов представлена на рисунке 8.



Факторы, кривые которых расположены выше опорной линии, повышают риск ПЭ, ниже - снижают

Рисунок 8 – ROC-кривые факторов риска развития тяжелой ПЭ

Для прогнозирования вероятности развития тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной также было оценено две модели логистической регрессии (табл. 6). Все модели являются статистически значимыми ($p < 0,01$).

Модель 1 включает PI пупочной артерии. Модель 2 включает UtA-PI правой маточной артерии в I триместре, сердечный выброс и ОПСС.

Таблица 6 – Многофакторный анализ факторов риска развития тяжелой преэклампсии

Фактор	Модель 1		Модель 2	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p*
UtA-PI правая маточная артерия I триместр	-	-	9,551 (1,076-84,791)	0,040
PI пупочной артерии	115,861 (2,826-4750,127)	0,012	-	-
↓ Сердечного выброса	-	-	0,0005 ($1,47 \cdot 10^{-7}$)	0,010
↑ ОПСС	-	-	1,009 (1,001-1,017)	0,048
Константа	0,00	0,006	186030860	0,328
Chi-квадрат	8,2518		31,203	
p	0,004		<0,001	
R ² Кокса и Снелла	0,182		0,533	
R ² Найджелкерка	0,264		0,775	
Чувствительность	0,545		0,818	
Специфичность	0,967		0,900	
Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	0,756 (0,561-0,951)		0,859 (0,711-1,00)	
<i>Примечание: * p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия</i>				

По результатам сравнения прогнозной способности моделей можно сделать следующие выводы. Модель 1 обладает более высокой специфичностью, но меньшей чувствительностью и площадью под ROC-кривой по сравнению с моделью 2.

Таким образом, прогнозирование рисков развития тяжелой преэклампсии по сравнению с умеренной возможно на основании показателей UtA-PI правой маточной артерии в I триместре, PI пупочной артерии, сердечного выброса и ОПСС.

Показатели глазного и пупочного кровотока обладают прогнозной способностью для развития преэклампсии и ее раннего фенотипа.

ВЫВОДЫ

1. ПЭ является гетерогенным клиническим синдромом и необходим комплексный, дифференцированный подход к ее прогнозированию и профилактике. Включение клинико-анамнестических, биохимических и гемодинамических маркеров в алгоритмы скрининга первого триместра позволяет повысить точность прогноза и своевременно назначить превентивные меры,

такие как низкодозовая терапия ацетилсалициловой кислотой, что особенно важно для групп высокого риска. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию разработанных моделей в различных популяциях и оценку их эффективности в многоцентровых исследованиях.

2. В ходе исследования подтверждено, что возраст $\geq 29,5$ лет, ИМТ $\geq 25,5$ кг/м², наличие преэклампсии в личном и семейном анамнезе, повышение уровня Бета-ХГЧ (МоМ) и снижение PAPP-A (МоМ) являются значимыми факторами риска развития преэклампсии. Для ранней ПЭ ключевыми маркерами стали возраст $\geq 35,5$ лет и отягощенный семейный анамнез, в то время как для дифференциации тяжелой ПЭ значимыми предикторами оказались повышенные показатели UtA-PI маточных артерий в I триместре ($\geq 1,395$) и PI пупочной артерии ($\geq 1,665$).

3. Выявлено, что снижение PI правой глазной артерии ($< 1,555$), повышение PSV2 правой глазной артерии и соотношения PSV2/PSV1 в глазных артериях ($\geq 0,905$ для правой и $\geq 0,8275$ для левой) ассоциировано с повышенным риском развития ПЭ. Применительно к ранней ПЭ прогностически значимым оказалось нарастание PI глазных артерий в третьем триместре, тогда как для тяжелой формы заболевания характерным предиктором выступило снижение EDV правой глазной артерии.

4. Повышенные значения пиковой систолической скорости кровотока в почечных артериях (PSV от 61,21 см/с справа и от 58,28 см/с слева) в сочетании с повышенным индексом резистентности (RI от 0,645 справа и от 0,657 слева) выступают значимым предиктором нарушения почечного кровотока и служат ранним признаком формирующейся ПЭ. Наиболее тесная связь с риском ранней преэклампсии прослеживается для более высоких значений RI почечных артерий: пороговые величины составили 0,685 для правой и 0,675 для левой артерии. Указанные показатели характеризуются достаточной прогностической ценностью: площадь под ROC-кривой достигла 0,708 для правой почечной артерии и 0,771 для левой.

5. Установлено, что снижение сердечного выброса ниже отметки 5,395 л/мин и нарастание ОПСС до уровня 1246,75 дин·с·см⁻⁵ и выше являются статистически значимыми факторами риска развития ПЭ. При раннем начале ПЭ эти изменения проявляются особенно ярко: сердечный выброс снижается до значений менее 5,5 л/мин, а ОПСС возрастает до 1323,1 дин·с·см⁻⁵ и более. В случае же тяжелой преэклампсии наблюдается ещё более выраженное критическое падение сердечного выброса (ниже 4,925 л/мин) на фоне существенного увеличения ОПСС ($\geq 1285,05$ дин·с·см⁻⁵).

6. На основании многофакторного анализа были разработаны математические модели, позволяющие стратифицировать риск развития ПЭ и её различных фенотипов. Модель прогнозирования общей ПЭ, в которую вошли ИМТ, PSV в правой почечной артерии, уровень PAPP-A, сердечный выброс, ОПСС и соотношение PSV2/PSV1 в правой глазной артерии,

продемонстрировала хорошую прогностическую ценность с площадью под ROC-кривой (AUC) 0,799. Для ранней преэклампсии значимыми предикторами оказались RI почечных артерий и сердечный выброс. Прогностическая способность этих моделей составила AUC в диапазоне 0,660–0,676. Модель прогнозирования тяжелой ПЭ, включающая пульсационный индекс правой маточной артерии, пульсационный индекс пупочной артерии, сердечный выброс и ОПСС, показала наиболее высокую диагностическую точность — AUC 0,859.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В I триместре беременности (с 11 до 13 недель 6 дней) для персонализированного прогнозирования ранней и поздней ПЭ целесообразно дополнить стандартное обследование комплексной оценкой кардиоваскулярного профиля женщины. В этот комплекс рекомендуется включать доплерометрию глазных и почечных артерий, а также эхокардиографию как неинвазивные методы дополнительной диагностики.

2. Благодаря одновременному анализу показателей периферической и центральной гемодинамики удалось предложить индивидуальный подход к оценке риска ПЭ. Такой метод помогает избежать излишней гипердиагностики, которая часто возникает при опоре только на данные анамнеза, и позволяет целенаправленно назначать профилактическое лечение именно тем пациенткам, у которых риск действительно высок.

3. Для выявления высокого риска преэклампсии в целом в I триместре беременности предлагается ориентироваться на следующие пороговые значения основных параметров:

- PSV2/PSV1 правой глазной артерии 0,91 и выше
- RI правой почечной артерии 0,65 и выше
- PAP-A (MoM) 0,44 и ниже
- ОПСС 1247 дин·с·см⁻⁵ и выше

Если гемодинамические показатели превышают указанные пороги, а концентрация PAP-A, напротив, оказывается ниже, беременную относят к группе высокого риска по ПЭ. В таких случаях необходимо назначить ацетилсалициловую кислоту с 12 по 36 неделю гестации и усилить динамическое наблюдение.

4. Чтобы прогнозировать высокий риск именно ранней преэклампсии, в I триместре рекомендуется учитывать следующие пороговые значения:

- RI левой почечной артерии 0,68 и выше
- Сердечный выброс 5,5 л/мин и ниже

Сочетание этих гемодинамических изменений связано с наиболее высоким риском преждевременного родоразрешения. Поэтому требуется повышенная настороженность,

наблюдение в перинатальном центре высшей категории и решение вопроса о плановой госпитализации в III триместре.

5. Для прогнозирования высокого риска тяжелой преэклампсии в I триместре целесообразно использовать такие пороговые значения:

- UtA-PI маточной артерии 1,37 и выше
- PI пупочной артерии 1,67 и выше

Превышение этих порогов свидетельствует о большой вероятности тяжелого полиорганного течения заболевания. В таких ситуациях нужен особенно тщательный контроль состояния фетоплацентарного комплекса и заблаговременная подготовка к возможному досрочному родоразрешению.

6. Внедрять разработанные модели прогнозирования преэклампсии в рутинную клиническую практику рекомендуется через интеграцию соответствующих алгоритмов в электронные системы поддержки принятия врачебных решений. Такие системы автоматически обрабатывают данные, получаемые при каждом визите беременной, что заметно повышает качество скрининга и эффективность профилактических мероприятий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при плацентарной недостаточности и задержке роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ф. Н. Алиева, И. В. Игнатко, **М. И. Мэлэк**, Р. Н. Ниёзова, В. М. Анохина // **Женское здоровье и репродукция.** – 2025. – № 3 (68). – С. 1.

2. Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19 / И. В. Игнатко, А. Д. Меграбян, Т. Е. Кузьмина, Ф. Н. Алиева, **М. И. Мэлэк** // **Доктор.Ру.** – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 7–13. [**Scopus**].

3. Ранняя и поздняя формы задержки роста плода. Факторы риска и осложнения раннего неонатального периода / И. В. Игнатко, И. М. Богомазова, Е. В. Тимохина, В. С. Белоусова, О. В. Завьялов, Ф. Н. Алиева, **М. И. Мэлэк**, Е. М. Романова, К. С. Папко // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 5–12. [**Scopus**].

4. Клиническая роль мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании нарастания тяжести преэклампсии / Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, И. С. Григорьян, И. А. Федюнина, И. М. Богомазова, С. В. Песетова, **М. И. Мэлэк**, С. Ф. Аскерова, А. В. Черкашина // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 32–38. [**Scopus**].

5. Значение мозгового натрийуретического пептида в оценке состояния плода и прогнозирования перинатальных исходов у беременных с преэклампсией / Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, И. С. Григорьян, Д. Х. Саракова, И. А. Федюнина, И. М. Богомазова, С. В. Песетова, К.

И. Сеурко, **М. И. Мэлэк**, А. В. Черкашина // **Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.** – 2025. – Т. 12, № 2. – С. 205–214. [Scopus].

6. Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / **М. И. Мэлэк**, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Т. Е. Кузьмина, И. А. Федюнина, Ю. А. Самойлова, Ф. Н. Алиева, И. С. Григорьян, С. А. Подсекаева // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2025. – Т. 19, № 3. – С. 341–350. [Scopus].

7. Оценка осложнений беременности при гестационном сахарном диабете и их связь с состоянием фетоплацентарной системы / Ф. Н. Алиева, И. В. Игнатко, **М. И. Мэлэк**, И. М. Богомазова // **Материалы форума «XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя»».** — Москва, 2024. — С. 4–5.

8. Ранняя и поздняя форма задержки роста плода: клинико-анамнестические факторы риска, осложнения раннего неонатального периода / И. В. Игнатко, И. М. Богомазова, Е. В. Тимохина, В. С. Белоусова, Ф. Н. Алиева, **М. И. Мэлэк**, Е. М. Романова, К. С. Папко // **Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине».** — Москва, 2024. — С. 58.

9. Перинатальная асфиксия: факторы риска и возможности профилактики / И. В. Игнатко, И. М. Богомазова, В. С. Белоусова, Е. В. Тимохина, **М. И. Мэлэк**, Ф. Н. Алиева, Е. М. Романова, Е. А. Рогова, А. Н. Салахутдинова // **Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине».** — Москва, 2024. — С. 56.

10. Прогностическая ценность изучения параметров кровотока в глазных артериях у пациенток во время беременности / И. В. Игнатко, **М. И. Мэлэк**, И. М. Богомазова, Ф. Н. Алиева, Е. М. Романова // **Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине».** — Москва, 2024. — С. 124–125.

11. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода на фоне гестационного сахарного диабета / И. В. Игнатко, Ф. Н. Алиева, И. М. Богомазова, **М. И. Мэлэк**, Е. М. Романова // **Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине».** — Москва, 2024. — С. 189–190.

12. Комплексная оценка состояния шейки матки у беременных с пролапсом митрального клапана / И. В. Игнатко, А. Л. Мартиросова, Т. В. Рассказова, **М. И. Мэлэк**, Е. М. Романова // **Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине».** — Москва, 2024. — С. 191–192.

13. Исследование кровотока в глазных артериях у беременных женщин для целей прогнозирования преэклампсии / И. В. Игнатко, **М. И. Мэлэк**, И. М. Богомазова, Ф. Н. Алиева, И. С. Григорьян // **Материалы форума «XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя»».** — Москва, 2024. — С. 38–39.

14. Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / М. И. Мэлэк, И. В. Игнатко, Т. Е. Кузьмина, Д. Х. Сарахова, Ф. Н. Алиева, С. А. Подсекаева // Материалы XXXI Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». — Москва, 2025. — С. 154–155.

15. Роль мозгового натрийуритического пептида в прогрессировании тяжести преэклампсии / Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, И. С. Григорьян, И. А. Федюнина, И. М. Богомазова, М. И. Мэлэк // Материалы XXXI Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». — Москва, 2025. — С. 193–194.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии

ДИ — доверительный интервал

ИМТ — индекс массы тела

ОПСС — общее периферическое сопротивление

ОШ — отношение шансов

РАРР-А — ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы

PI — пульсационный индекс

PLGF — плацентарный фактор роста

PSV — пиковая систолическая скорость

ПЭ — преэклампсия

RI — индекс резистентности

СВ — сердечный выброс

UtA — маточная артерия

UtA-PI — пульсационный индекс маточных артерий

ХГЧ — хорионический гонадотропин человека

ЭхоКГ — эхокардиография

EDV — конечная диастолическая скорость