

На правах рукописи



Матвеев Максим Олегович

**Вопросы прогнозирования рисков преэклампсии у пациенток с
экстрагенитальными заболеваниями (сахарный диабет 1 и 2 типа,
хроническая артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит,
гломерулонефрит)**

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:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Бицадзе Виктория Омаровна

Официальные оппоненты:

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», главный врач

Габидуллина Рушанья Исмагиловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени В.С. Груздева, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» июня 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, 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) является одной из важнейших проблем современного акушерства, оставаясь таковой несмотря на пристальное внимание к ней всего медицинского сообщества. Частота развития ПЭ не имеет тенденции к существенному снижению. Так, по данным Росстата, существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период в 2022 г. выявлялась в 5,8 %, в 2023 г. – в 6,1 %, в 2024 г. – в 6,3% случаев [Здравоохранение в России 2025]. ПЭ является мультисистемным заболеванием, при котором после 20 недели беременности диагностируется внезапно возникшая артериальная гипертензия (АГ) с осложнениями, включающими в себя протеинурию, дисфункцию органов матери или нарушения в маточно-плацентарном кровотоке [Dimitriadis E. et al., 2023]. Несмотря на то, что частота встречаемости ПЭ, по данным мировой литературы, – 2 – 5% среди всех беременностей, последствия ее присоединения крайне пагубны [Scott G. et al., 2022; Chiang Y.T. et al., 2024]. ПЭ остается одной из ведущих причин материнской и детской смертности во всем мире. Определяясь ежегодно у 4 млн беременных, ПЭ приводит к смерти более 70 тыс. женщин и 500 тыс. младенцев [Magee, L.A. et al., 2022; Dimitriadis E. et al. 2023]. Помимо этого, данное осложнение является одной из ведущих причин преждевременного индуцированного родоразрешения и связанными с ним перинатальной заболеваемости и смертности, особенно при родоразрешении в глубоко недоношенные сроки [Poon, L. et al., 2019; Pittara T. et al., 2021; Muglia L.J. 2022; von Dadelszen P. et al., 2023; Курлович И.В., соавт 2024]. Помимо этих неблагоприятных воздействий в отсроченном периоде как у матери, так и у ребенка, увеличен риск развития гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, внезапной смерти, ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2 типа) и метаболического синдрома, а также терминальной почечной недостаточности [Wang Y et al., 2023; Alur A. et al., 2024; Haudiquet M., 2025]. Благодаря современным достижениям как отечественной, так и зарубежной медицины, большинство современных женщин получает возможность реализовать свой репродуктивный потенциал, вступать в беременность с надеждой на ее благоприятное завершение несмотря на рост частоты экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) в популяции. Как известно, ЭГЗ являются дополнительными факторами риска развития ПЭ, что подтверждено многими профессиональными сообществами (Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG), Национальный институт передового опыта в области здравоохранения (NICE)). По данным Росстата, количество ЭГЗ в Российской Федерации имеет лишь незначительную тенденцию к снижению. Так, заболевания системы кровообращения у беременных в 2022 г. выявлялись в 5,9 %, в 2023 г. – в 5,9 %, в 2024 г. – в 5,5 случаев; сахарный диабет в 2022 г. диагностировался в 10,4 %, в 2023 г. – в 11,4 %, в 2024 г. – в 13,6 % случаев; болезни мочеполовой системы перенесли в 2022 г. – 16,1%, в 2023 г. – 15,6%, в

2024 г. – 15,1% беременных [Здравоохранение в России. 2025]. Учитывая высокую частоту заболеваемости современных женщин соматическими заболеваниями, которые могут обостряться или манифестировать во время гестации, проявляясь идентичными с ПЭ симптомами, такими, как АГ, протеинурия, отеки, в настоящее время назрела необходимость поиска новых или усовершенствования старых маркеров, способствующих ранней верификации ПЭ. Сходство проявления ЭГЗ с признаками ПЭ характерна для таких болезней как СД1 и СД2 типов, хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), хронический пиелонефрит (ХрПН), хронический гломерулонефрит (ХГН). Среди беременных часто отмечается разнообразие клинических проявлений ПЭ, а также увеличивается частота ее атипичных форм или слабо выраженных симптомов [Шалина Р.И., соавт., 2017; Савельева Г.М., соавт., 2018]. Эти особенности могут приводить к неправильной диагностике, и, как следствие, неверному определению тактики ведения беременности в решении вопроса о сроках родоразрешения, что еще раз обосновывает важность изучения представленной проблемы.

Степень разработанности темы исследования

Существующие на сегодняшний день в современном акушерстве клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования и диагностики ПЭ не акцентированы на ее верификации у пациенток с ЭГЗ, клинические и лабораторные проявления которых имеют сходство с ПЭ. Данное обстоятельство способствует поиску или усовершенствованию уже имеющихся маркеров с высокой диагностической значимостью прогнозирования ПЭ.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Улучшение методов прогнозирования ПЭ у беременных с экстрагенитальными заболеваниями путем оптимизации подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике ПЭ у этого контингента беременных.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения ПЭ при различных экстрагенитальных заболеваниях (сахарный диабет 1 и 2 типа, хроническая артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит).
2. Изучить динамику про- и антиангиогенных факторов при различных экстрагенитальных заболеваниях при наличии и отсутствии ПЭ.
3. Оценить исходы беременности у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями при ПЭ не получавшие профилактику АСК.
4. Определить диагностическую и прогностическую значимость про- и антиангиогенных факторов при преэклампсии у беременных с различными экстрагенитальными заболеваниями.

5. Оценить влияния профилактических доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве профилактики ПЭ в дозе 150 мг, на риск развития ПЭ у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями и у пациенток без экстрагенитальных заболеваний.

Научная новизна

Впервые с целью верификации ПЭ изучены про- и антиангиогенные биомаркеры ПЭ при различных ЭГЗ, имеющих в своих проявлениях сходную с ПЭ клиническую и лабораторную симптоматику: СД1 типа, СД2 типа, ХАГ, ХрПН, ХГН. Впервые выявлены статистически значимые пороговые значения для диагностики и прогноза течения ПЭ у данной группы беременных. Впервые разработаны процентильные нормативы для различных сроков гестации у беременных региона Московской области без ЭГЗ, имеющих в своих проявлениях идентичность с ПЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате проведенного исследования данные позволят улучшить понимание механизмов развития ПЭ у беременных с ЭГЗ и дифференцированно подходить к ведению беременности и верификации ПЭ при ЭГЗ, сходных в своих клинических проявлениях с ПЭ.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в формате проспективного когортного исследования, дополненного ретроспективным анализом клинико-анатомических данных. В исследуемую когорту вошли 439 беременных с экстрагенитальной патологией, симптомы которой имитировали клинику преэклампсии. Контрольную группу (группу сравнения) составили 400 условно здоровых жительниц Московского региона. Базой для проведения научной работы послужил ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (под руководством профессора, д.м.н., заслуженного врача РФ В.А. Петрухина). Период набора материала охватывал 2017–2023 гг. Лабораторный этап исследований реализован на мощностях клинико-диагностической лаборатории института (заведующая – д.м.н. Т.С. Будыкина). Методологическую основу диссертации составил системный подход, реализованный через комбинацию формально-логических, общенаучных и узкоспециализированных методик. Применялись клинические осмотры, лабораторные тесты, инструментальная диагностика и статистическая обработка данных. Тематика работы согласуется с государственной программой Московской области «Здравоохранение Подмосковья» (2014–2020) и выполнена согласно приказу Минздрава МО №1072 от 23.07.2018 г., регламентирующему ранний скрининг преэклампсии в регионе. В исследование включены 439 беременных с экстрагенитальными заболеваниями, сходными в своих проявлениях с ПЭ: 35 беременных с СД1; 111 беременных с СД2; 75 беременных с ХАГ; 124 беременные с ХрПН; 94 беременные с ХГН. В период с 2018

по 2022 год включительно в условиях поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ (возглавляемого профессором, доктором медицинских наук В.Е. Балан) проводился прием пациенток, направленных на специализированную амбулаторную помощь в области акушерства. Прием пациенток осуществлялся с кратностью 1 раз в месяц начиная с 20 недель беременности по профилю сопутствующего экстрагенитального заболевания: нефрология при ХрПН и ХГН (прием осуществлялся нефрологом ГБУЗ МО МОНИИАГ д.м.н. Прокопенко Е.И. и акушером-гинекологом д.м.н. ученым секретарем ГБУЗ МО МОНИИАГ Никольской И.Г.); эндокринология при СД1 и СД2 (прием осуществлялся эндокринологом д.м.н. ведущим сотрудником терапевтической группы ГБУЗ МО МОНИИАГ Бурумкуловой Ф.Ф. и акушерами гинекологами ведущими сотрудниками акушерского физиологического отделения д.м.н. Гурьевой В.М. и к.м.н. Коваленко Т.С.), кардиология при ХАГ (прием осуществлялся руководителем терапевтической группы ГБУЗ МО МОНИИАГ д.м.н., профессором Мравяном С.Р.). Эндокринологом было подготовлено заключение относительно компенсации диабета. Соответствие гликемии целевым нормативам определялось согласно положениям Российского консенсуса по сахарному диабету: специалист сопоставлял записи в дневнике самоконтроля с итоговым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). При выявлении неудовлетворительных результатов вносились изменения как в режим питания, так и в дозировки инсулина. В работе использовались следующие подходы: во-первых, для распределения пациенток с хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом по стадиям ХБП оценивалась СКФ (скорость клубочковой фильтрации) – критерии брались из руководств KDIGO и российских клинических рекомендаций по хронической болезни почек [20]; во-вторых, диагноз артериальной гипертензии у беременных выставлялся при фиксации давления 140/90 мм рт. ст. и более, а для уточнения стадий ХАГ применялись положения клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых». Перед началом исследования от всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях. Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с приказами МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», также МЗ РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», которые включали в себя:

- Оценку жалоб и общего состояния. Сбор анамнеза.
- Акушерский и гинекологический осмотр.
- Клинико-инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, доплерометрию плода и кардиотокографию (КТГ).

– Клинико-лабораторные методы исследования. В ходе исследования оценивался широкий спектр параметров с регулярностью один раз в 2–4 недели. Контроль состояния пациенток включал: общий анализ крови (гемоглобин, тромбоциты), биохимию (креатинин, печеночные ферменты, гомоцистеин), коагулограмму. Проводился анализ мочи – как общий (с учетом лейкоцитурии и гематурии), так и суточной протеинурии (при превышении нормы в общем анализе). У пациенток с СД обоих типов отслеживалась гликемия натощак и постпрандиально (через 1 час); если данные из дневников самоконтроля выходили за пределы целевых значений, дополнительно исследовался уровень гликированного гемоглобина. Динамическое наблюдение также включало оценку массы тела, измерение АД три раза в сутки (по дневникам самоконтроля), КТГ плода и доплерографию. Ежемесячно всем беременным проводился посев мочи для исключения значимой бактериурии, клиническая картина которой способна имитировать преэклампсию. При подтверждении данного состояния назначалась амбулаторная антибактериальная терапия препаратами, одобренными для использования во время беременности в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по инфекциям мочевыводящих путей у беременных (2021 г.). Проведение измерения АД проводилась согласно описанию в клиническом протоколе «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». АД измерялось в положении сидя и лежа, и учитывались более высокие его показатели. Для контроля артериального давления в плановом режиме использовались только те антигипертензивные средства, которые официально одобрены при беременности. Основу терапии составляли дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин), иногда в сочетании с кардиоселективными бета-блокаторами (бисопролол, небиволол). По мере утяжеления фоновой патологии, в частности, при манифестации диабетической нефропатии или повышении стадии хронической болезни почек, возникала потребность в расширении схемы лечения: пациенткам требовалось все больше гипотензивных препаратов из разных классов, включая медикаменты центрального механизма действия. Критерии верификации преэклампсии и градация ее степеней опирались на Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ (редакция от 07.06.2016 г.). В работе применялась временная классификация патологии: если осложнение развивалось до завершения 34-й недели гестации, его квалифицировали как «раннюю» ПЭ; при дебюте симптомов на сроке 34 недели и позднее – как «позднюю» форму. Диагностика задержки роста плода (ЗРП) основывалась на данных фетометрии. Заключение выносилось при обнаружении отставания размеров плода от гестационной нормы на интервал в две и более недель, при этом вычисления проводились с использованием фетометрических стандартов, разработанных Hadlock. Состояние кровотока в системе «мать-плацента плод» оценивалось методом доплерографии. Исследовались

показатели в маточных артериях, сосудах пуповины, а также в аорте и средней мозговой артерии плода. Критериями оценки гемодинамики служили систоло диастолическое отношение и индекс резистентности (ИР). Отеки определялись методом осмотра и пальпации: после отнятия пальца фиксировалось время исчезновения ямочки. При наличии отека ямочка исчезала через 1 - 2 минуты. В ходе обследования определялась симметричность отеков при помощи измерения сантиметровой лентой на одинаковом уровне. Клинический анализ мочи на наличие протеинурии проводился стандартным методом на автоматическом анализаторе Aution eleven модели AE 4020 фирмы Arkray (Япония). В случае выявления повышенной протеинурии применялась оценка ее суточного показателя. Кровь для проведения дополнительного этапа изучения бралась натошак в вакуумные пробирки, забираясь стандартным методом из кубитальной вены в стерильных условиях. Концентрация sFlt-1 и PlGF определялась в сыворотке крови беременных с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тестов Elecsys sFlt-1 и Elecsys PlGF компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) на автоматических анализаторах Cobas e 411 с последующим расчетом соотношения sFlt-1/PlGF для каждого образца сыворотки. Местом выполнения диссертационного исследования также являлась кафедра акушерства, гинекологии и перинатальной медицины (функционирующая на базе Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова). Данное структурное подразделение входит в состав ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Также получено согласование исследования комитет по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 03-26 от 06.02.2026). Для решения поставленной задачи нами было отобрана группа пациенток (n=160) для исследования влияния приема АСК в дозе 150 мг в качестве профилактики умеренной и тяжелой ПЭ у беременных с ЭГЗ и без ЭГЗ по данным истории родов перинатального центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы. Эта группа была разделена на 4 подгруппы: первая (n=82) – беременные без ЭГЗ с низкими рисками ПЭ по результатам 1-го скрининга и отсутствием профилактики АСК; вторая (n=33) – беременные без ЭГЗ с низкими рисками ПЭ по результатам 1-го скрининга, получающие терапию АСК в связи с положительным анамнезом ПЭ; третья (n=21) – беременные с ЭГЗ с высоким риском ПЭ по результатам 1-го скрининга, не получающие терапию АСК, четвертая (n=24) – беременные с ЭГЗ и высокими рисками ПЭ по результатам 1-м скрининга, получающие АСК для профилактики ПЭ. Все пациентки были занесены в базу данных созданных таблиц в программе Microsoft Excel. Анализ качественных показателей. Для обработки категориальных данных применялись непараметрические критерии. Основным инструментом выступил расчет критерия Хи-квадрат (χ^2), позволяющий верифицировать статистическую значимость расхождений

между двумя и более относительными величинами. В ряде случаев, для повышения точности оценок, использовалась модификация данного теста – Хи-квадрат с поправкой Йетса, корректирующей погрешности, связанные с непрерывностью распределения. Дополнительно для качественных признаков привлекался Z критерий, относящийся к группе параметрических методов проверки гипотез (основан на свойствах нормального распределения и применялся для тестирования нулевой гипотезы). Анализ количественных показателей. В отношении количественных данных применялся комбинированный подход, включавший как параметрические, так и непараметрические методы. Для выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, достоверность межгрупповых различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (позволял сравнивать средние арифметические значения). В случаях, когда распределение признака отклонялось от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни, предназначенный для сопоставления двух независимых выборок. Описательная статистика и оценка достоверности. Для всех количественных переменных с нормальным распределением вычислялись следующие параметры: M – средняя арифметическая величина; m – стандартная погрешность среднего; σ – среднеквадратическое (стандартное) отклонение; Min и Max – экстремальные (минимальное и максимальное) значения выборки; Me (медиана) с интерквартильным размахом ($Q1-Q3$). Пороговые значения уровня значимости (p) интерпретировались следующим образом: $p < 0,05$ – приемлемая надежность статистических выводов (соответствует 95% доверительному интервалу); $p < 0,01$ – удовлетворительная надежность (99% ДИ); $p < 0,001$ – высокая надежность результатов (99,9% ДИ). Программное обеспечение Часть статистических расчетов, особенно в части непараметрического анализа, выполнялась с использованием оригинального пакета прикладных программ, разработанного доктором физико-математических наук, ведущим научным сотрудником ИПМ им. М.В. Келдыша РАН Ю.Б. Котовым (2004). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным $p < 0,05$. Различия считались доказанными при достижении данного порога.

Личный вклад автора

В основу работы легли данные, полученные при изучении двух групп пациенток: 439 женщин, имевших экстрагенитальную патологию, и 400 соматически здоровых беременных, составивших контрольную категорию. Автор единолично занимался сбором и анализом анамнестических сведений. Вся первичная документация – данные обменных карт, амбулаторных записей и историй родов – была перенесена в специально сконструированные формализованные бланки наблюдения, которые заполнялись индивидуально на каждую участницу. Обработка результатов комплексного обследования и последующий анализ полученной информации выполнены диссертантом без соавторов. На этом этапе автор не

только систематизировал данные из формализованных карт, но и осуществил их кодировку: категориальные признаки были переведены в условные символы, что позволило в дальнейшем обрабатывать их наравне с количественными параметрами. Весь массив информации вносился исследователем в электронную базу на персональном компьютере. Статистическая обработка цифрового материала проводилась при помощи пакета программ SPSS Statistics 17.0; отдельные этапы этой работы и подготовка данных для вычислений выполнены автором собственноручно. Помимо этого, диссертант полностью взял на себя труд по поиску и реферированию научной литературы, а также по подготовке визуальных материалов (презентаций) и текстов публикаций, отражающих основные положения работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие у беременных ЭГЗ (СД 1 типа, СД 2 типа, ХрПН, ХГН, ХАГ) ассоциировано с высоким риском развития ПЭ; при наличии данных ЭГЗ и присоединившейся ПЭ повышается риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела.

2. У беременных с ЭГЗ без присоединившейся ПЭ значения ангиогенных маркеров (PlGF, sFlt-1) и их соотношения (sFlt-1/PlGF) не отличаются от таковых у соматически здоровых беременных без ПЭ.

3. У беременных с ЭГЗ ангиогенные факторы (PlGF, sFlt-1) и их соотношение (sFlt-1/PlGF) являются высоко эффективными прогностическими биомаркерами ранней ПЭ и менее эффективны для прогнозирования поздней ПЭ.

4. У беременных с ЭГЗ ангиогенные биомаркеры (PlGF, sFlt-1) и их соотношение (sFlt-1/PlGF) имеют достоверно более высокую диагностическую ценность в конце второго – начале третьего триместров беременности при прогнозировании риска наступления ПЭ. Наиболее эффективным биомаркером для расчета риска наступления ПЭ является ангиогенное соотношение (sFlt-1/PlGF).

5. У пациенток с ЭГЗ применение АСК менее эффективно в качестве профилактики ПЭ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы, представленные к защите, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности: пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Степень достоверности и апробация результатов

Надежность сформулированных в работе выводов обеспечивается двумя ключевыми факторами: репрезентативностью клинического материала и корректностью примененных статистических инструментов. Характеристика выборки. Эмпирическую базу исследования составили 439 пациенток, страдающих экстрагенитальной патологией, и 420 женщин,

вошедших в контрольную категорию. Столь значительный объем наблюдений позволил минимизировать случайные отклонения и повысить устойчивость полученных закономерностей. Математический аппарат. Обработка цифровых данных осуществлялась с привлечением широкого спектра статистических методов, что дало возможность всесторонне оценить характер распределения признаков. Параметрический анализ включал вычисление t-критерия Стьюдента. В случаях, не соответствующих критериям нормальности, задействовались непараметрические тесты: U-критерий Манна-Уитни, критерии Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Фишера и Хи-квадрат. Часть расчетов выполнена с помощью специализированного пакета оригинальных программ, автором которого является доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник ИПМ им. М.В. Келдыша РАН Ю.Б. Котов (2004). Критерии значимости. За пороговый уровень значимости, подтверждающий достоверность различий между сравниваемыми совокупностями, принято значение $p < 0,05$, что соответствует общепринятым стандартам медико-биологических исследований. Положения, освещенные в диссертации доложены, обсуждены и одобрены на следующих конференциях: на конференции с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» (г. Санкт-Петербург, 20-22 мая 2021 г.), V Всероссийской конференции с международным участием «Тромбоз, гемостаз и репродукция» (г. Санкт-Петербург, 25-27 мая 2021 г.), конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (г. Москва, 23-24 сентября 2022 г.) конференции с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» (г. Санкт-Петербург, 21-23 апреля 2022 г.).

Апробация диссертационной работы, а также её обсуждение состоялись 18 апреля 2026 года на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины, входящей в структуру Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва. Указанное мероприятие зафиксировано в протоколе № 2.

Материалы исследования внедрены в образовательный процесс на той же кафедре: они используются при проведении лекций и практических занятий со студентами, обучающимися по специальностям «Педиатрия» (31.05.02) и «Лечебное дело» (31.05.01), а также в ходе подготовки ординаторов по направлению «Акушерство и гинекология» (31.08.01). Помимо этого, результаты научной работы нашли применение в практическом здравоохранении – они интегрированы в деятельность Перинатального центра ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова (г. Москва). Для врачебного сообщества выпущено методическое письмо.

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, 5 иных публикации по результатам исследования.

Структура и объем работы

Диссертация построена по классической структуре и состоит из введения, четырех глав, выводов и списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация изложена на 130 страницах, содержит 42 таблицы и 22 рисунка. Список литературы содержит 187 литературных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для проведения анализа течения ПЭ у пациенток с ЭГЗ были проанализировано влияние ЭГЗ на риск развития ПЭ. Нами был произведен анализ для каждой нозологической единицы на шанс развития ПЭ. Для количественной оценки силы ассоциации между фоновой патологией и исходом беременности был рассчитан показатель отношения шансов (Odds Ratio, OR) с определением 95% ДИ. В качестве референтной группы использовались данные пациенток без ЭГЗ, среди которых частота ПЭ составила 4,0%. Анализ показал, что наличие сахарного диабета является одним из наиболее значимых предикторов развития ПЭ. Среди пациенток с СД1 типа частота развития ПЭ составила 22,9%, что в 5,7 раза превышает показатели группы сравнения. Статистический анализ подтвердил высокую достоверность данной ассоциации: OR составило 7,11 (95% ДИ [2,79; 18,01]; $p < 0,0001$). Поскольку ДИ не пересекает 1, риск развития ПЭ у данной категории пациенток следует считать статистически значимым и клинически весомым. Схожая тенденция наблюдалась и в группе пациенток с СД2 типа: ПЭ была диагностирована в 24,3% наблюдений. Расчет отношения шансов продемонстрировал еще более выраженную связь: OR = 7,71 (95% ДИ [3,98; 14,95]; $p < 0,0001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что независимо от типа диабета, хроническая гипергликемия и сопутствующие метаболические нарушения создают высокий фон для реализации плацентарной дисфункции и развития ПЭ. При анализе пациенток с ХАГ частота ПЭ составила 9,3%. Расчет риска показал отношение шансов OR = 2,47 (95% ДИ [0,98; 6,23]). Статистическая значимость различий в данной группе не была достигнута ($p = 0,055$), а нижняя граница ДИ (0,98) практически достигает порогового значения 1. Несмотря на отсутствие формальной статистической значимости, мы расцениваем полученные результаты как наличие выраженной тенденции к росту риска. Вероятно, отсутствие достоверных различий связано с недостаточной мощностью исследования в данной подгруппе (ограниченное количество наблюдений), что не позволяет с достаточной точностью отвергнуть нулевую гипотезу. Тем не менее, клиническая значимость данного фактора риска не может быть полностью исключена и требует дальнейшего изучения

на более крупных выборках. Высокая прогностическая значимость была установлена для пациенток с ХрПН и ХГН. В группе с ХрПН ПЭ развилась у 20,2% пациенток, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (OR = 6,06; 95% ДИ [3,11; 11,79]; ($p < 0,0001$)). Наиболее высокие риски были зафиксированы в группе пациенток с ХГН: частота ПЭ достигла 28,7%, а отношение шансов составило 9,67 (95% ДИ [4,95; 18,91]; ($p < 0,0001$)). Столь высокие значения OR указывают на то, что наличие почечной патологии у беременных является мощнейшим независимым фактором риска развития ПЭ, что согласуется с данными литературы о патогенетической общности эндотелиоза при ХГН и ПЭ [Di Leo V., 2020; Schulz A. et al., 2022.]. Таким образом, проведенный анализ позволяет ранжировать ЭГЗ по степени их влияния на риск развития ПЭ. Наибольшую прогностическую значимость имеют ХГН, СД2 типа и СД1 типа, при которых вероятность развития осложнений возрастает в 7 – 10 раз. Статистически значимое повышение риска также характерно для ХрПН. В отношении ХАГ, несмотря на численное увеличение частоты ПЭ, требуется осторожная интерпретация данных ввиду пограничного уровня значимости (таблица 1).

Таблица 1 – Риск развития ПЭ у пациенток с ЭГЗ

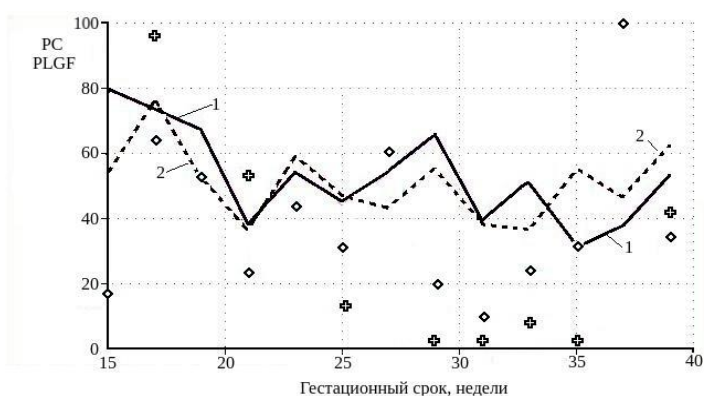
	Частота ПЭ, %	OR [95% ДИ]	p
Группа сравнения	4,0%	1,0	-
СД 1 типа	22,9%	7,11 [2,79;18,01]	<0,0001
СД 2 типа	24,3%	7,71 [3,98;14,95]	<0,0001
ХАГ	9,3%	2,47 [0,98; 6,23]	0,055
ХрПН	20,2%	6,06 [3,11;11,79]	<0,0001
ХГН	28,7%	9,67 [4,95;18,91]	<0,0001

Примечание: выделены значимые различия

Кроме того, нами были проанализированы основные симптомы ЭГЗ, сходные с таковыми при ПЭ (отеки, протеинурия, повышение АД), на риск развития ПЭ. Для пациенток с ЭГЗ значимым признаком явилась гиперпротеинурия *de novo*, а также прогрессирование гиперпротеинурии в группах с СД1 и СД2 типов, ХАГ, ХрПН, ХГН и в группе сравнения ($p < 0,001$). АГ *de novo* также явилась статистически значимым клиническим признаком для всех исследованных групп пациенток с ПЭ ($p < 0,001$). Аналогичным образом проанализировав отеки *de novo* нами была получена статистически значимая зависимость во всех исследуемых группах ($p < 0,001$). Учитывая вышеуказанное, можно сделать вывод, что симптомы ПЭ у пациенток с ЭГЗ в настоящее время являются такими же, как и у пациенток без ЭГЗ. Это, в свою очередь, затрудняет дифференциальную диагностику манифестации ПЭ от прогрессирования ЭГЗ во время беременности. Поскольку ПЭ является риском преждевременных родов, что связывает это осложнение с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности, нами были

рассчитаны риски рождения детей с низкой массой тела менее 2500 г для пациенток обследованных групп. В группе сравнения (пациентки без ЭГЗ и ПЭ) частота рождения детей с массой тела менее 2500 г составила 10,0%. Данный показатель был использован в качестве референтного значения при проведении сравнительного анализа. При анализе перинатальных исходов в подгруппе пациенток с СД1 типа в сочетании с ПЭ частота рождения маловесных детей составила 11,4%. Статистический анализ не выявил достоверных различий по сравнению с группой сравнения: отношение шансов (OR) составило 1,16 (95% ДИ [0,39; 3,46]; $p = 0,788$). Отсутствие статистической значимости, вероятно, может быть объяснено тем, что пациентки с СД1 типа в нашем исследовании находились под тщательным мультидисциплинарным контролем, включая строгий мониторинг гликемии и своевременную коррекцию инсулинотерапии, что позволило минимизировать риски нарушения фетоплацентарного комплекса. В группе пациенток с СД2 типа и ПЭ частота рождения детей с низкой массой тела была выше – 18,0%. В отличие от СД1 типа, в данной подгруппе было зафиксировано статистически значимое повышение риска: OR = 1,98 (95% ДИ [1,10; 3,55]; $p = 0,022$). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при СД2 типа, который часто ассоциирован с метаболическим синдромом, ожирением и инсулинорезистентностью, присоединение ПЭ оказывает более выраженное негативное влияние на трофику плода. В группе пациенток с ХАГ и ПЭ частота рождения маловесных детей составила 10,7%, что практически не отличалось от показателей группы сравнения. Статистический анализ подтвердил отсутствие достоверных различий: OR = 1,07 (95% ДИ [0,48; 2,40]; $p = 0,860$). Данный результат может указывать на эффективность применяемых схем антигипертензивной терапии в отношении поддержания адекватного маточно-плацентарного кровотока, однако требует дальнейшего изучения на более крупных выборках. Наиболее значимое влияние на массу тела новорожденного было выявлено в группе пациенток с ХрПН и ПЭ. Частота рождения детей с массой тела < 2500 г в данной группе достигла 19,4%, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (OR = 2,16; 95% ДИ [1,24; 3,75]; $p = 0,006$). В группе пациенток с ХГН и ПЭ частота рождения маловесных детей составила 16,0%. Несмотря на численное увеличение риска по сравнению с контролем, статистическая значимость различий не была достигнута: OR = 1,71 (95% ДИ [0,90; 3,25]; $p = 0,102$). Пограничное значение верхней границы доверительного интервала и уровень p , близкий к порогу значимости, позволяют предполагать наличие тенденции к росту риска, которая могла бы стать достоверной при увеличении мощности исследования. Таким образом, анализ перинатальных исходов позволяет заключить, что риск рождения детей с низкой массой тела (< 2500 г) при осложнении беременности ПЭ не является универсальным для всех групп ЭГЗ. Статистически достоверное повышение вероятности данного исхода зафиксировано только в группах пациенток с СД2 типа и ХрПН. В

остальных изученных группах (СД1 типа, ХАГ, ХГН) численное увеличение частоты маловесных плодов не достигло уровня статистической значимости, что может свидетельствовать о компенсирующей роли адекватного клинического ведения беременности. Тем не менее, полученные данные подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к мониторингу роста плода у пациенток с сочетанной патологией и ПЭ. На сегодняшний момент остается дискуссионным в клинической практике учет значения соотношения sFlt-1/PlGF при беременности с ПЭ. Большинство исследователей пытались проанализировать отдельно sFlt-1 и PlGF на разных сроках гестации у женщин с развитием ПЭ. Поскольку недостаточно данных, чтобы признать какое-то значение самостоятельным показателем для родоразрешения, и в особенности в ситуациях, когда прогноз для плода сомнительный или неблагоприятный, нами была предпринята попытка изучить каждый маркер в отдельности и их соотношение для пациенток с ЭГЗ. Для изучения динамики нами были построены и проанализированы перцентильные нормативы для каждого в отдельности маркера PlGF, sFlt-1 и их отношения sFlt-1/PlGF на разных сроках гестации для сравнения данных и определения диагностического и прогностического значений маркеров. Также построены перцентильные нормативы для пациенток без ЭГЗ и ПЭ, что позволило выявить динамику маркеров. При анализе маркера PlGF у пациенток с ЭГЗ без ПЭ было выявлено, что значения перцентилей маркера PlGF вблизи 50-го перцентиля, так же, как и у пациенток без ЭГЗ и ПЭ. При присоединении умеренной ПЭ значения маркера PlGF у этих пациенток имеют перцентили в большинстве случаев вблизи 25-го перцентиля или ниже. Это 8 точек из 13. Пациентки с тяжелой ПЭ имеют значения перцентилей, выходящие за пределы межквартильного интервала 25 – 75-го. Это 5 пациенток из 8, начиная с 25 недели гестации (рисунок 1).

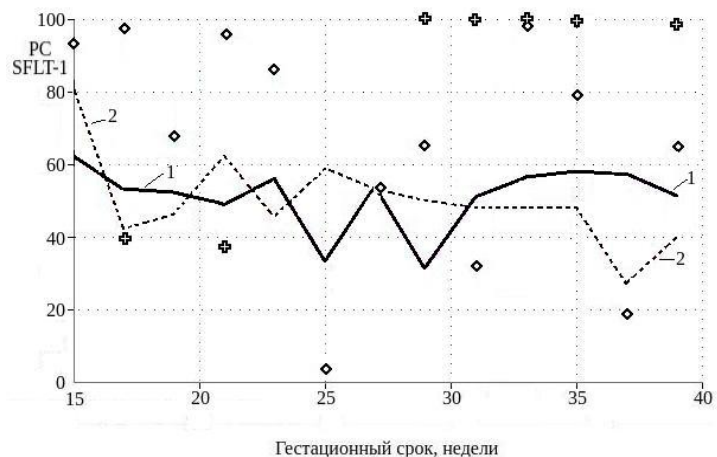


Примечание: 1 линия – пациентки из группы сравнения; 2 линия – пациентки без ПЭ, с ЭГЗ. ◇ – умеренная ПЭ. ✚ – тяжелая ПЭ

Рисунок 1 – Зависимость медианы маркера PlGF от гестационного срока

Аналогичным образом проанализирован и маркер sFlt-1, динамика которого в течение всей беременности у пациенток с ЭГЗ без ПЭ также находится вблизи 50-го перцентиля. Пациентки с умеренной ПЭ имеют повышенные значения sFlt-1: 6 точек из 13 лежат на верхней

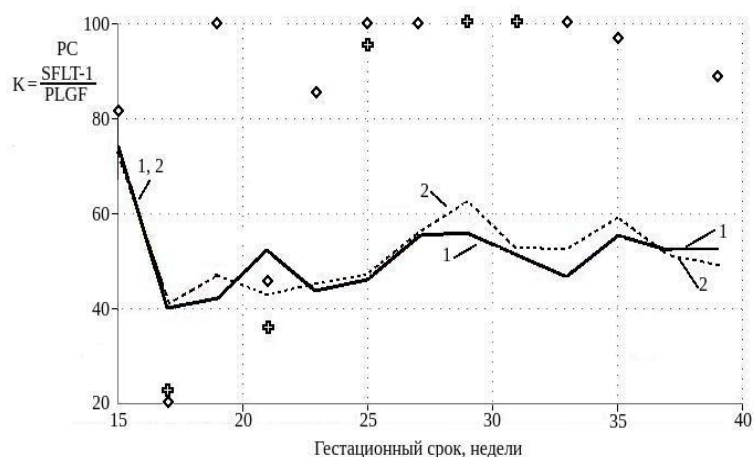
границе интервала и выше, а две точки – вблизи нижней границы интервала. При тяжелой ПЭ имеют место очень высокие перцентили sFlt-1, начиная с III триместра. В начале беременности два значения перцентилей находятся внутри межквартильного интервала (рисунок 2).



Примечание: 1 линия – пациентки из группы сравнения; 2 линия – пациентки без ПЭ, с ЭГЗ. ◇ – умеренная ПЭ. ✚ – тяжелая ПЭ

Рисунок 2 – Зависимость медианы маркера sFlt-1 от гестационного срока

Также проанализировано соотношение маркеров sFlt-1/PlGF. Значение лежит вблизи 50-го перцентилей, повторяя медиану для пациенток без ЭГЗ. У пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ – выше 75-го перцентилей. И 2 точки – ниже нижней границы – 25-го перцентилей (рисунок 3).



Примечание: 1 линия – пациентки из группы сравнения; 2 линия – пациентки без ПЭ, с ЭГЗ. ◇ – умеренная ПЭ. ✚ – тяжелая ПЭ

Рисунок 3 – Зависимость медианы соотношения маркеров sFlt-1/PlGF от гестационного срока

Проведя анализ полученных данных, можно сделать вывод, что значения маркеров sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток с ЭГЗ и без ПЭ находятся в коридоре между 25-м и 75-м перцентилем как у пациенток с ЭГЗ и ПЭ. Без ПЭ ЭГЗ никак не проявляют себя, что позволяет применять точно такие же нормативы для пациенток с ЭГЗ и не выводить для них отдельного норматива. При анализе маркера PlGF видно, что он начинает реагировать с 25 недель гестации для пациенток, у которых развилась тяжелая ПЭ. Его перцентильное значение

выходит за пределы 25-го перцентиля, из чего можно сделать вывод, что ранним маркером тяжелой ПЭ является PIGF и у данных пациенток развивается тяжелая ПЭ. При анализе маркера sFlt-1 напрашивается вывод, что в I триместре и до 25 недель беременности он выше у пациенток с умеренной ПЭ и лишь, начиная с III триместра, он растет у пациенток с тяжелой формой ПЭ. Анализируя соотношение sFlt-1/PIGF, мы можем сделать вывод, что и умеренная, и тяжелая ПЭ реагируют одинаково, начиная с 25 недель гестации, и не дают ответа на вопрос о тяжести ПЭ. Далее нами был проведен анализ для пациенток с ранней и поздней ПЭ. Анализ концентраций sFlt-1 выявил статистически значимое повышение его уровня у беременных с ранней ПЭ, начиная с 21 – 24-й недели гестации. Так, в интервале 21 – 24 недели медианные значения sFlt-1 в группе сравнения без ПЭ составили 1480 пг/мл, тогда как у пациенток с ранней ПЭ – 4421 пг/мл ($p = 0,001$). В последующие сроки беременности различия между группами сохранялись и нарастали: на 24 – 27-й неделе показатели составили 1756 пг/мл и 7270 пг/мл соответственно ($p = 0,016$); на 27–30-й неделе – 1672 пг/мл и 8784 пг/мл соответственно ($p = 0,001$). Максимальная статистическая значимость различий была зафиксирована в срок 30 – 33 недели: 2016 пг/мл у пациенток без ПЭ, против 8041 пг/мл у беременных с ранней ПЭ ($p < 0,0001$) (таблица 2). При оценке уровня маркера PIGF в сроке 21 – 24 недели гестации различия между группами находились на грани статистической значимости: у пациенток без ПЭ концентрация составила 259 пг/мл, тогда как у беременных с ранней ПЭ – 120 пг/мл ($p = 0,053$). В последующие сроки наблюдения различия становились достоверными. Так, в интервале 24 – 27 недель значения PIGF составили 350 пг/мл в группе без ПЭ и 78 пг/мл в группе с ПЭ ($p = 0,011$). В сроки 27 – 30 недель показатели равнялись 410 пг/мл и 82 пг/мл соответственно ($p = 0,001$), а в интервале 30 – 33 недель – 284 пг/мл и 82 пг/мл соответственно ($p = 0,0004$) (таблица 3).

Таблица 2 – Значения sFlt-1 в различные сроки беременности у пациенток с ЭГЗ без ПЭ и с ранней ПЭ

Срок гестации, недель	sFlt-1, пг/мл, Ме [Q1;Q3]		p
	Без ПЭ (n=345)	Ранняя ПЭ (n=37)	
12-15	1174 [876; 1574]	2226	-
15-18	1501 [996; 1773]	2247 [1808; 2676]	0,089
18-21	1584 [1295; 2350]	2319 [1464; 2607]	0,564
21-24	1480 [1019; 1908]	4421 [2914; 6808]	0,001
24-27	1756 [1096; 2246]	7270 [2658; 12657]	0,016
27-30	1672 [1247; 2109]	8784 [4848; 9106]	0,001
30-33	2016 [1444; 2760]	8041 [5851; 10353]	<0,0001

Примечание: выделены значимые различия

Таблица 3 – Значения PlGF в различные сроки беременности у пациенток с ЭГЗ без ПЭ и с ранней ПЭ

Срок гестации, неделя	PlGF, пг/мл, Ме [Q1;Q3]		p
	Без ПЭ (n=345)	Ранняя ПЭ (n=37)	
12-15	56 [35; 102]	17	-
15-18	109 [71; 157]	88 [52; 120]	0,282
18-21	164 [99; 224]	145 [56; 161]	0,374
21-24	259 [167; 387]	120 [15; 236]	0,053
24-27	350 [236; 537]	78 [15; 166]	0,011
27-30	410 [334; 681]	82 [56; 85]	0,001
30-33	284 [177; 462]	82 [55; 164]	0,0004
Примечание: выделены значимые различия			

Анализ соотношения sFlt-1/PlGF у беременных с ЭГЗ выявил статистически значимые различия между пациентками с развитием ранней ПЭ и без нее, начиная с 21 – 24-й недели гестации. В указанный срок значения соотношения составили 6,2 в группе без ПЭ и 213,1 в группе с ранней ПЭ ($p = 0,003$). В последующие периоды различия сохранялись и были достоверными: в сроке 24 – 27 недель показатели равнялись 4,3 и 380,3 соответственно ($p = 0,003$); в 27 – 30 недель – 3,5 и 103,7 соответственно ($p = 0,0004$); в 30 – 33 недели – 6,4 и 79,1 соответственно ($p < 0,0001$) (таблица 4).

Таблица 4 – Значения sFlt-1/PlGF в различные сроки беременности у пациенток с ЭГЗ без ПЭ и с ранней ПЭ

Срок гестации, неделя	sFlt-1/PlGF, пг/мл, Ме [Q1;Q3]		p
	Без ПЭ (n=345)	Ранняя ПЭ (n=37)	
12-15	20,3 [15,6; 20,9]	127,8	-
15-18	12,4 [8,9; 15,8]	29,6 [22,3; 44,6]	0,089
18-21	10,7 [6,6; 21,8]	18,3 [9,1; 41,1]	0,374
21-24	6,2 [3,4; 10,0]	213,1 [12,6; 424,2]	0,003
24-27	4,3 [3,2; 8,1]	380,3 [13,7; 839,3]	0,003
27-30	3,5 [2,1; 6,2]	103,7 [66,9; 110,9]	0,0004
30-33	6,4 [3,9; 12,3]	79,1 [49,2; 152,7]	<0,0001
Примечание: выделены значимые различия			

Аналогичный сравнительный анализ маркеров был проведен у пациенток с ЭГЗ, у которых впоследствии развилась поздняя ПЭ, в сравнении с беременными без ЭГЗ. При оценке

уровня sFlt-1 достоверных различий между группами в большинстве сроков гестации выявлено не было. Профили концентраций sFlt-1 у пациенток с поздней ПЭ и в группе сравнения характеризовались схожей динамикой, за исключением интервала 24 – 27 недель. В указанный период зафиксировано статистически значимое различие: медианные значения sFlt-1 в группе без ПЭ составили 1756 пг/мл, тогда как у беременных с поздней ПЭ показатель был достоверно ниже – 628 пг/мл ($p = 0,027$). При анализе PlGF статистически значимых различий между беременными с развитием поздней ПЭ и пациентками без ЭГЗ и ПЭ не обнаружено на протяжении всего периода наблюдения. Это свидетельствует о том, что изолированное определение PlGF может иметь ограниченную прогностическую ценность для поздней формы заболевания у пациенток с ЭГЗ. Наиболее информативным показателем оказалось соотношение sFlt-1/PlGF. Статистически значимые различия между группами были обнаружены в специфические временные окна. Так, в сроке 24 – 27 недель беременности значение соотношения в группе без ПЭ составило 4,3, а в группе с поздней ПЭ – 1,3 ($p = 0,027$). В последующем, в интервале 27 – 30 недель гестации, динамика изменилась: у пациенток без ПЭ показатель равнялся 3,5, тогда как у беременных с ПЭ отмечалось достоверное увеличение соотношения до 8,1 ($p = 0,047$). Полученные данные указывают на наличие специфического «окна» нарушений ангиогенного баланса, характерного для поздней ПЭ на фоне ЭГЗ. В рамках настоящего исследования была проведена комплексная оценка диагностической и прогностической эффективности биомаркеров у пациенток с ЭГЗ и ПЭ в сравнении с группой беременных без ПЭ и ЭГЗ. Анализ охватывал ключевые периоды II и начала III триместра гестации. При оценке sFlt-1 статистически значимые различия между группами были выявлены в наиболее прогностически значимые сроки: начиная с 21 – 24 недель гестации ($p = 0,001$), а также в интервалах 27 – 30 недель ($p = 0,001$) и 30 – 33 недель беременности ($p = 0,0002$). Анализ PlGF продемонстрировал несколько иную динамику: статистически значимое снижение уровня маркера у пациенток с последующим развитием ПЭ фиксировалось в более поздние сроки беременности – 27–30 недель ($p = 0,002$) и 30 – 33 недели ($p = 0,001$). Наиболее высокую дискриминационную способность продемонстрировало соотношение sFlt-1/PlGF, которое интегрирует изменения обоих звеньев ангиогенного баланса. Достоверные различия были установлены начиная с 21 – 24 недель гестации ($p = 0,003$) и сохранялись на высоком уровне значимости в сроки 27 – 30 недель ($p < 0,0001$) и 30 – 33 недели беременности ($p < 0,0001$). Таким образом, суммарный анализ полученных данных позволяет заключить, что исследуемые биомаркеры обладают высокой прогностической ценностью в интервале с 21-й по 33-ю неделю беременности. В этот период возможно выявление рисков развития как ранней, так и поздней форм ПЭ у пациенток группы высокого риска с ЭГЗ. Однако после 33-й недели гестации диагностическая информативность данных маркеров существенно снижается, что,

вероятно, связано с физиологическими изменениями ангиогенного профиля в перинатальном периоде и клинических проявлений. Следовательно, для целей диагностики и прогнозирования у данной категории пациенток оптимальным представляется использование комбинированного теста в сроках до 33 недель гестации. Для прогнозирования времени наступления ПЭ у беременных с ЭГЗ были проанализированы биомаркеры, а также был произведен обратный отсчет сроков гестации до родов.

Так, при анализе sFlt-1 были получены статистически значимые различия у беременных с ПЭ по отношению к беременным без ПЭ ($p = 0,0003$), начиная с 4 недель до родов. В то же время при анализе проангиогенного фактора PlGF статистически значимые изменения ($p = 0,015$) были выявлены за 6 недель до родов. Аналогичным образом был произведен расчет и для соотношения sFlt-1/PlGF, при этом статистически значимые изменения ($p = 0,018$) также обнаружены за 6 недель до родов. Для решения вопроса о диагностической значимости биомаркеров были построены ROC-кривые для определения их эффективности в диагностике ПЭ. Для построения ROC-кривых взяты данные определения биомаркеров в 21 – 33 недели гестации. Точка отсечения для каждого показателя взята при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, т. е. при их наиболее высоких значениях. Для sFlt-1 точкой отсечения стало значение 3675, т. е. у пациенток с более высокими значениями развилась ПЭ (рисунок 4).

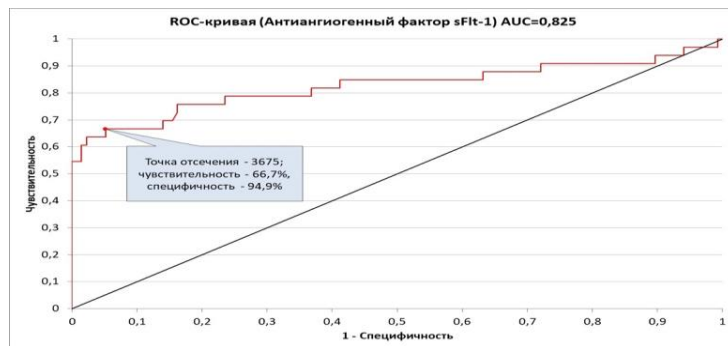


Рисунок 4 – ROC-кривая для sFlt-1 у беременных с ПЭ и ЭГЗ; AUC = 0,825

Точкой отсечения для PlGF стало значение 256, при значениях ниже у пациенток развивалась ПЭ (рисунок 5).

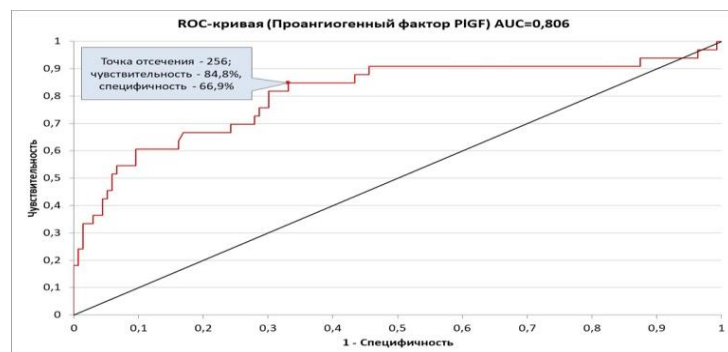


Рисунок 5 – ROC-кривая для PlGF у беременных с ПЭ и ЭГЗ; AUC = 0,806

Аналогичным образом проанализировано соотношение sFlt-1/PlGF. По чувствительности, специфичности и AUC (площади под ROC-кривой) этот показатель оказался самым эффективным в диагностике ПЭ. Точка отсечения достаточно низкая – 11,8, т. е. при соотношении выше этого значения ПЭ развивалась у большинства пациенток с ЭГЗ (рисунок 6).

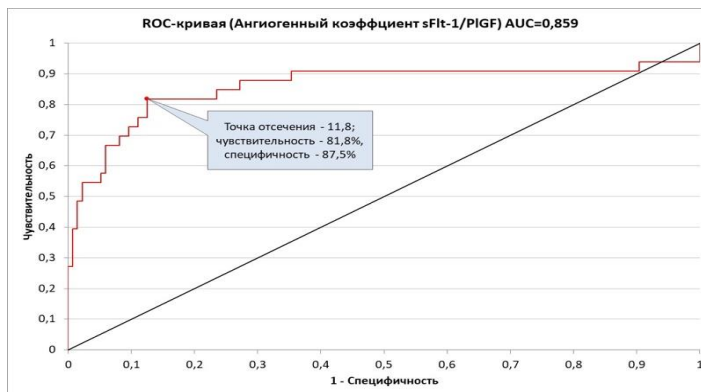


Рисунок 6 – ROC-кривая для соотношения sFlt-1/PlGF у беременных с ПЭ и ЭГЗ; AUC = 0,859

В порядке убывания прогностической ценности биомаркеры располагаются следующим образом: ангиогенный коэффициент sFlt-1/PlGF > антиангиогенный фактор sFlt-1 > проангиогенный фактор PlGF. Далее нами была проведена оценка исходов беременности у пациенток с ЭГЗ при ПЭ, не получавших профилактику АСК. При оценке исходов беременности нами проанализированы риски преждевременных родов и риск рождения детей с низкой массой тела менее 2500 г. Оценка акушерских исходов, в частности частоты преждевременных родов, является критически важным аспектом анализа перинатальных рисков у пациенток с ЭГЗ. В нашем исследовании мы проанализировали влияние комбинации ПЭ и ЭГЗ на вероятность преждевременных родов. В группе сравнения (пациентки без ЭГЗ и ПЭ) частота преждевременных родов составила 8,3%. Этот показатель был принят за базовый уровень риска при сравнении с основными группами. Наиболее выраженное неблагоприятное влияние на срок родоразрешения было выявлено у пациенток с СД1 типа на фоне развившейся ПЭ. В данной подгруппе преждевременные роды были зафиксированы в 25,7% случаев. Расчет OR продемонстрировал статистически значимое повышение риска по сравнению с группой сравнения: OR = 3,85 (95% ДИ [1,67; 8,90]; (p = 0,002). У пациенток с СД2 типа в сочетании с ПЭ частота преждевременных родов составила 16,2%. Хотя риск также был достоверно выше контрольных значений (OR = 2,15; 95% ДИ [1,16; 3,99]; (p = 0,015), следует отметить, что вероятность преждевременных родов при СД1 типа оказалась выше, чем при СД2 типа. Значимое влияние на срок гестации оказало наличие ХрПН. Среди пациенток с сочетанием ХрПН и ПЭ преждевременные роды встретились в 20,2% наблюдений. Статистический анализ подтвердил достоверность различий: OR = 2,81 (95% ДИ [1,60; 4,94]; (p < 0,001). Аналогичная

тенденция наблюдалась в группе пациенток с ХГН и ПЭ, где частота преждевременных родов достигла 16,0%. Риск преждевременного прерывания беременности в этой группе был статистически значимо выше контроля (OR = 2,11; 95% ДИ [1,09; 4,07]; (p = 0,026). Особенности пациенток с ХАГ. В отличие от других рассмотренных нозологий, у пациенток с ХАГ и ПЭ не было выявлено статистически значимого увеличения риска преждевременных родов по сравнению с группой сравнения. Частота преждевременных родов в этой группе составила 8,0%, что практически идентично показателям контроля (8,3%). Отношение шансов составило 0,97 (95% ДИ [0,39; 2,40]; (p = 0,942). Отсутствие достоверных различий в данной группе может быть объяснено несколькими факторами: возможно, более тщательным мониторингом и своевременной коррекцией артериального давления у пациенток с известной гипертензией, что позволило пролонгировать беременность до своевременных родов, либо недостаточной мощностью выборки в данной подгруппе. Тем не менее, полученный результат требует осторожной интерпретации и дальнейшего изучения. Таким образом, проведенный анализ позволяет констатировать, что развитие ПЭ на фоне ЭГЗ существенно модифицирует риски неблагоприятных акушерских исходов. Наличие СД1 типа, ХрПН, ХГН и СД2 типа в сочетании с ПЭ является достоверным предиктором преждевременных родов, увеличивая шансы на преждевременное родоразрешения в 2 – 4 раза по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Исключение составила группа пациенток с ХАГ, где статистически значимого прироста риска в нашем исследовании зафиксировано не было. Нами так же была проведена оценка влияния профилактических доз АСК в качестве профилактики ПЭ в дозе 150 мг на риск развития ПЭ у пациенток с ЭГЗ и без ЭГЗ. Имеется большое расхождение в исследованиях по применению АСК в качестве профилактики развития ПЭ. Различные метаанализы и исследования могут переоценивать эффекты влияния применения АСК в качестве профилактики развития ПЭ, поэтому для решения этого вопроса было разработано многонациональное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Аспирин для профилактики преэклампсии на основе доказательств» (ASPREE). Целью этого исследования было изучение влияния АСК в дозе 150 мг в день, назначенного в первом триместре, на частоту преждевременной ПЭ (с родами до 37 недель). По данным первичных результатов ПЭ с родами до 37 недель беременности была снижена на 62% в группе АСК по сравнению с группой плацебо (1,6% против 4,3%, ОР с поправкой на место проведения исследования и расчетный риск 0,38, 95% ДИ 0,20 – 0,74, p = 0,004) [O'Gorman N. et al., 2016; Rolnik D.L. et al., 2017]. В дальнейшем анализ данных исследования ASPREE показал, что эффект лечения сильно зависит от соблюдения режима приема АСК [Wright D. et al., 2017]; АСК может быть неэффективна в снижении частоты ПЭ у женщин с ХАГ [Poon L.C. et al., 2017]. Также рандомизированное исследование 2022 года, проведенное в 13 китайских центрах и включавшее 898 участниц с

факторами риска ПЭ, показало отсутствие существенной разницы в частоте ПЭ между группами АСК и плацебо (16,8% против 17,1%, RR 0,99, 95% CI 0,74–1,32; $p = 0,924$) [Lin L. et al., 2022]. Для оценки эффективности профилактики ПЭ АСК в дозе 150 мг/сутки был проанализирован исход беременности у 160 пациенток, стратифицированных на четыре группы в зависимости от наличия ЭГЗ, рисков по скринингу I триместра и приема АСК. Статистический анализ не выявил достоверного влияния профилактического приема АСК на частоту развития умеренной ($p = 0,518$) и тяжелой ($p = 0,598$) ПЭ. Результаты подтверждены непараметрическим критерием Краскела–Уоллиса: значимых различий между группами по частоте умеренной ($p = 0,521$) и тяжелой ($p = 0,600$) ПЭ не обнаружено. Таким образом, в проведенном исследовании применение АСК у пациенток с ЭГЗ и высоким риском ПЭ не ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты развития умеренных и тяжелых форм осложнения. Отсутствие ожидаемого эффекта вероятнее всего обусловлено ограниченным размером выборки и гетерогенностью соматической патологии, что требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях с большей мощностью.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с ЭГЗ, такими как ХГН, СД1 и СД2 типов и ХрПН относятся к группе высокого риска развития ПЭ. Наиболее высокий риск развития ПЭ отмечается у пациенток с ХГН – 28,7% ($p < 0,0001$), у пациенток с СД1 и СД2 типов риски составляют 22,9% ($< 0,0001$) и 24,3% ($p < 0,0001$) соответственно, у пациенток с ХрПН – 20,2% ($p < 0,0001$).

2. У пациенток с ЭГЗ и ПЭ достоверно повышен риск развития преждевременных родов: у пациенток с СД1 и СД2 типов $p = 0,002$ и $0,015$ соответственно, у пациенток с ХГН $p = 0,026$, у пациенток с ХрПН $p < 0,001$. Риск рождения детей с низкой массой тела достоверно повышен у пациенток с СД2 типа ($p = 0,022$) и ХрПН ($p = 0,006$).

3. Перцентильные значения маркеров sFlt-1 и PlGF и их соотношение sFlt-1/ PlGF у беременных с наличием ЭГЗ при отсутствии ПЭ не отличаются от таковых у соматически здоровых беременных при отсутствии ПЭ и находятся в численном интервале между 25-м и 75-м перцентилем.

4. Прогностически неблагоприятными критериями в прогнозировании ПЭ у беременных с ЭГЗ являются повышение уровня ангиогенного фактора sFlt-1 выше 75-го перцентиля до 25 недели гестации для умеренной ПЭ и снижение уровня ангиогенного фактора PlGF ниже 25-го перцентиля до 25 недели гестации для тяжелой ПЭ.

5. Уровни ангиогенных маркеров достоверно различаются у беременных с ранней ПЭ с 21 по 33 недели беременности и с поздней ПЭ – на сроках с 24 по 30 недели беременности. Максимальной прогностической ценностью в диагностике ПЭ у беременных с ЭГЗ обладает соотношение sFlt-1/PlGF (ангиогенный индекс): чувствительность – 81,8%, специфичность –

87,5%, площадь под ROC-кривой 0,859 ($p < 0,0001$); точка отсечения соотношения sFlt-1/PlGF составляет 11,8; максимальная глубина прогноза – 6 недель.

6. Применение АСК у пациенток с ЭГЗ достоверно не снижает частоту развития ПЭ как умеренной так и тяжелой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Математический анализ результатов скрининга пациенток в целях прогнозирования преэклампсии / В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов, **М. О. Матвеев**, Т. А. Семенова, А. А. Травкина, Т. С. Будыкина // Вестник Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ". – 2020. – Т. 9. – № 6. – С. 567-576. – DOI: 10.1134/S2304487X20050041.

2. Возможности профилактики преэклампсии: сегодня и завтра / В. М. Гурьева, А. А. Травкина, **М. О. Матвеев**, Л.С. Морохотова, Ю.Б. Котов, Т.А. Семенова // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 6. – С. 24-33. – DOI: 10.18565/pharmateca.2020.6.24-32.

3. Математическое выделение ранних прогностических признаков преэклампсии / В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов, Т. А. Семенова, А. А. Травкина, **М. О. Матвеев**, Л. С. Морохотова, Т. С. Будыкина // Вестник Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ". – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 338-348. – DOI: 10.1134/S2304487X21040040.

4. Математическая модель взаимосвязи маркеров sFLT-1 и PlGF при преэклампсии / В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов, **М. О. Матвеев**, Т.А. Семенова, А.А. Травкина, Т.С. Будыкина // Вестник Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ". – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 129-134. – DOI: 10.1134/S2304487X21020024.

5. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии / В. М. Гурьева, А. А. Травкина, **М. О. Матвеев**, Л.С. Морохотова, Т.С. Будыкина, Ю.Б. Котов, Т.А. Семенова // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – № 7. – С. 195-200. – DOI: 10.18565/aig.2021.7.195-200. [Scopus]

6. Прогнозирование, диагностика и профилактика преэклампсии : Пособие для врачей / В. А. Петрухин, Н. В. Зароченцева, Л. С. Логутова, И.О. Шугинин, В.М. Гурьева, С.Р. Мравян, Т.С. Будыкина, М.А. Чечнева, Ю.Б. Котов, И.В. Барина, И.И. Бочарова, С.В. Новикова, К.Н. Ахвледиани, А.А. Травкина, Е.Ю. Упрямова, Т.С. Коваленко, М.В. Капустина, Е.В. Магилевская, А.П. Мельников, Н.В. Шидловская, А.Н. Аксенов, Л.А. Дальниковская, М.Ю. Шахина, Ю.П. Титченко, П.А. Петров, О.А. Яхонтова, В.И. Улятовская, Т.В. Реброва, Т.В. Давыдова, О.Н. Куликова, А.А. Аксенова, Р.С. Осипов, **М.О. Матвеев**. – Москва : ООО "МАКС Пресс", 2022. – 20 с. – ISBN 978-5-317-06988-9.

7. Усовершенствованная методика прогнозирования преэклампсии / Р. С. Осипов, **М. О. Матвеев**, Т. С. Коваленко, А.А. Травкина, Т.С. Будыкина, И.О. Шугинин, В.А. Петрухин // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2024. – Т. 24. – № 2. – С. 6-13. – DOI: 10.17116/rosakush2024240216. [Scopus]

8. Исследование уровней биомаркеров - растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PlGF) и их соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии / **М. О. Матвеев**, Е. И. Прокопенко, И. Г. Никольская, А. А. Федосов, Д. В. Блинов, В. О. Бицадзе // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2025. – Т. 19. – № 5. – С. 632-653. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.671. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПЭ – преэклампсия

АГ – артериальная гипертензия

АСК – ацетилсалициловая кислота

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

СД1 типа – сахарный диабет 1 типа

СД2 типа – сахарный диабет 2 типа

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХрПН – хронический пиелонефрит

ХГН – хронический гломерулонефрит

PlGF – Placental Growth Factor – плацентарный фактор роста

sFlt-1 – soluble Fms-like tyrosine kinase-1 – растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1

OR – отношение шансов