

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор РАН

Бицадзе Виктория Омаровна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	19
1.1 История изучения преэклампсии .....	19
1.2 Современный взгляд на проблему .....	20
1.2.1 Определение, эпидемиология преэклампсии .....	20
1.2.2 Классификация преэклампсии .....	22
1.2.3 Патофизиология преэклампсии .....	23
1.3 Клиническая картина преэклампсии .....	26
1.4 Диагностика и прогнозирование преэклампсии .....	28
1.5 Экстрагенитальная патология и преэклампсия .....	33
1.5.1 Преэклампсия и сахарный диабет .....	33
1.5.2 Заболевания почек и преэклампсия .....	35
1.5.3 Хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия .....	38
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП .....	40
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
3.1 Риск присоединения преэклампсии для различных экстрагенитальных заболеваний .....	54
3.2 Риск преждевременных родов в случае присоединения преэклампсии для различных экстрагенитальных заболеваний .....	57
3.3 Риск рождения детей с низкой массой тела для экстрагенитальных заболеваний в случаях осложнения беременности преэклампсией .....	60
3.4 Симптомы преэклампсии при различных экстрагенитальных заболеваниях ..	63
3.5 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность PlGF, sFlt-1 и их отношения sFlt-1/ PlGF для диагностики умеренной и тяжелой преэклампсии .....	65
3.5.1 Анализ маркера PlGF .....	66
3.5.2 Анализ маркера sFlt-1 .....	68

3.5.3 Анализ соотношения маркеров sFlt-1/ PlGF .....	69
3.6 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностики ранней и поздней преэклампсии .....	71
3.7 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностики преэклампсии .....	77
3.8 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностики времени наступления преэклампсии .....	81
3.9 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностической значимости .....	85
3.10 Оценка влияния профилактики на риск развития преэклампсии у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями и без экстрагенитальных заболеваний .....	87
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ..	90
ВЫВОДЫ .....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	108

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [14].

ПЭ характеризуется как мультисистемное заболевание, диагностируемое как внезапно возникшая артериальная гипертензия после 20 недель беременности, с осложнениями, включающими в себя протеинурию, дисфункцию органов матери или нарушения в маточно-плацентарном кровотоке [141].

Частота встречаемости заболевания, по данным мировой литературы, – 2-5% среди всех беременностей [10, 40, 44, 77, 102, 178], однако последствия ее присоединения крайне пагубны. ПЭ остается одной из ведущих причин материнской и детской смертности. По статистике во всем мире ПЭ определяется ежегодно у 4 миллионов женщин, что приводит к смерти более 70 000 женщин и 500 000 младенцев [141, 168, 172]. Помимо этого, данное осложнение является одной из ведущих причин преждевременного индуцированного родоразрешения, что в свою очередь также вызывает перинатальную заболеваемость и смертность [59, 70, 172] особенно при родоразрешении в глубоко недоношенные сроки, когда шансы на выживание ребенка очень низки [34, 130, 150]. 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 и метаболического синдрома, а также терминальной почечной недостаточности [60, 62, 90, 94, 113, 122].

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 в популяции, которые как известно являются дополнительными факторами риска развития ПЭ, что подтверждено многими профессиональными сообществами такими, как: Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) [19], Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG), Национальный институт передового опыта в области здравоохранения (NICE) [19, 97, 98].

По данным Росстата, количество экстрагенитальных заболеваний в России 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 [14].

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 сахарный диабет 1 типа(СД1) и сахарный диабет 2 типа(СД2), 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 [33, 39]. 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, СД2, ХАГ, Хр. ПН, 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 экстрагенитальных заболеваний, 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 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 клиничко-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» [21].

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 доплерометрию.

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 учитывалось более высокие его показатели [19]. 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.) [19]. 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 [19].

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 [92], при этом вычисления проводились с использованием фетометрических стандартов, разработанных Hadlock [80]. 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 [43].

Клинический анализ мочи на наличие протеинурии проводился стандартным методом на автоматическом анализаторе Aution eleven модели АЕ-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 ( $\chi^2$ ), 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;
- $\sigma$  – 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);  $\cdot p < 0,01$  – удовлетворительная надежность (99% ДИ);  $\cdot p < 0,001$  – 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 преэклампсии повышается риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела.

2. У беременных с ЭГЗ без присоединившейся преэклампсии 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 преэклампсии и менее эффективны для прогнозирования поздней преэклампсии.

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 преэклампсии является ангиогенное соотношения sFlt-1/PlGF

5. У пациенток с ЭГЗ, применение АСК менее эффективна 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) [24]. 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 [42].

### **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 диссертации**

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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 История изучения преэклампсии

Проблема ПЭ во время беременности особенно актуальна. Она берет свое начало с древнейших времен и длительное время активно изучается множеством мировых и отечественных ученых.

Так, Гиппократ в 4 в. до н.э. впервые описал симптомы ПЭ, сравнив их с эпилепсией [47]. Дальнейшее изучение и наблюдения за беременными с ПЭ позволили накопить и трансформировать знания и представления об этиологии и патогенезе ПЭ. Нельзя не отметить, что термин ПЭ предложил наш соотечественник С.Д. Михнов в 1896 году в результате изучения эклампсии [29].

В дальнейшем терминология гипертензивных расстройств во время беременности претерпела немало изменений: токсемия, поздний токсикоз беременных, нефропатия, ОПГ-гестоз [2]. До 1998 года на территории РФ использовался термин «гестоз», но после интеграции в мировое врачебное сообщество и принятия МКБ-10 повсеместно начал применяться термин «преэклампсия».

Классической триадой симптомов ПЭ является повышение АД, протеинурия, отеки. Эта триада были описана еще в 1913 году немецким акушером W. Zangemeister и получила название «триада Цангемейстера». Ей и по сей день пользуются для постановки диагноза ПЭ [187].

Множество ученых, в том числе и отечественных, длительное время вело неустанный поиск причин патогенеза ПЭ. Среди многочисленных теорий о патогенезе существовала, к примеру, «теория неврозозов», выдвинутая в 1933 году F. J. Browne [157]. В 70-х годах XX века изучались иммунные факторы развития ПЭ, которые, как считалось, возникали в результате нарушения адаптационного иммунитета беременных [11, 36].

В 80-х годах XX века огромное внимание уделялось маточно-плацентарному кровотоку. Сторонники этой теории считали, что пусковым фактором для развития ПЭ является спазм сосудов [137].

Огромный вклад, начиная с XIX века, в понимание механизмов развития ПЭ внесли патологоанатомы и эмбриологи, которые сформулировали патогенез изменений в органе мишени – матке [37], подводя нас таким образом к пониманию того, что ПЭ является мультисистемным заболеванием мультифакторного происхождения.

До начала XX наиболее эффективным методом лечения ПЭ считалось прерывание беременности. По сей день этот метод остается самым успешным. Нельзя не отметить деятельность отечественных ученых В.В. Строгонова и Д.П. Бровкина, которым удалось снизить материнскую смертность и мертворождение благодаря использованию наркотических средств и магния сульфата, применение которых временно давало возможность стабилизации жизненно важных органов матери и плода для подготовки к родоразрешению [35, 48].

## **1.2 Современный взгляд на проблему**

### **1.2.1 Определение, эпидемиология преэклампсии**

Преэклампсия (ПЭ) – это мультисистемное патологическое состояние при беременности, которое характеризуется повышением артериального давления и протеинурией после 20 недель гестации [58, 108].

В настоящее время в современном акушерстве часто встречаемой патологией является ПЭ, которая входит в раздел гипертензивных расстройств во время беременности.

Среди всех гипертензивных расстройств во время беременности на долю ПЭ приходится 2 – 8 % случаев во всем мире [1, 97], однако ее частота не имеет тенденции к снижению. Смертность в результате этого серьезного осложнения

составляет 10 – 15 %, что приводит к 70 000 смертей в год во всем мире [158, 171]. В Российской Федерации встречаемость АГ во время беременности на 1000 родов в 2019 и 2020 г составила 47,9 и 46,4; умеренной ПЭ – 30,5 и 28,4; тяжелой ПЭ – 9,4 и 9,3 соответственно [32].

Несмотря на незначительное снижение показателей и осложнений после перенесенной ПЭ, частота ПЭ остается стабильной, что ставит перед нами задачу своевременного выявления и заблаговременного прогнозирования ПЭ с целью предотвращения последствий для матери и плода.

ПЭ, как показывают многочисленные исследования, приводит к заболеваниям у матери и оказывает отдаленные последствия на новорожденного. Исследования долгосрочных осложнений у женщин, перенесших ПЭ, показывают, что артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, венозная тромбоэмболия, почечная недостаточность, хроническая болезнь почек и даже уровень смертности встречаются в данной группе чаще, чем в общей популяции. Перенесенная ранняя преэклампсия имеет самый высокий риск развития ишемической болезни сердца, поскольку патофизиология преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний является общей [28, 57, 85, 106, 109, 112, 115, 124, 125, 134, 142, 146, 154, 163, 180]. Так, в своих исследованиях, Американское кардиологическое общество рассматривает перенесенную в анамнезе ПЭ как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у матери [135, 146, 151, 180]. Schaaf J.M. в своем исследовании, проведенном на 304 женщинах, перенесших ПЭ, отмечает возникновение проблем с фертильностью и страх у женщин перед следующей беременностью [153]. ПЭ может также привести к психологическим проблемам и когнитивной патологии, возникающими на фоне посттравматического стресса и депрессии [86, 135].

В Дании было проведено крупнейшее ретроспективное когортное исследование влияния умеренной и тяжелой ПЭ на здоровье потомства до 30-летнего возраста. Исследование охватывало период с 1979 по 2009 гг., что позволило проанализировать здоровье 758524 детей по 6 группам в соответствии со сроком родоразрешения их матерей, а также рассмотреть 3 537 525 диагнозов

(14 групп заболеваний). Ученые пришли к выводу о том, что ПЭ наносит негативное влияние в независимости от тяжести ее проявлений. При этом повышается риск некоторых заболеваний у потомства, в частности, метаболического синдрома [105]

### 1.2.2 Классификация преэклампсии

Согласно новым клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» от 2021 г., принятым на территории РФ, ПЭ классифицируется по тяжести на умеренную и тяжелую.

Умеренная ПЭ, осложняющая беременность, роды, и послеродовый период характеризуется подъёмом систолического артериального давления (САД)  $>140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $> 90$  мм рт. ст. после 20 недель гестации в независимости от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией более 0,3 г в сутки или 0,3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов [19].

При тяжелой ПЭ, осложняющей беременность и роды, послеродовый период характеризуется подъёмом САД  $>160$  мм рт. ст. и/или ДАД  $>110$  мм рт. ст. после 20 недель гестации в независимости от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией 5 г в сутки или 3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов или с одним параметром, свидетельствующим об полиорганной недостаточности [19, 45]. Такое разделение ПЭ по степени тяжести для практикующего врача имеет принципиальное значение, поскольку дифференцировка умеренной или тяжелой ПЭ необходима для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения у беременной [19, 52]. Однако, с точки зрения клинического подхода и исходов беременности, а также влияния на дальнейшую судьбу матери и плода, удобнее разделять ПЭ с ранним началом до 34 недель беременности и с поздним началом после 34 недель беременности, так как раннее начало ПЭ увеличивает риск развития осложнений

для матери и плода в десятки раз, по сравнению с ее поздним началом ПЭ [9, 50, 65, 131].

### 1.2.3 Патопфизиология преэклампсии

Огромный труд, проведенный учеными за последнюю сотню лет, постепенно открывает нам огромную завесу тайны этиологии и патогенеза ПЭ, но до сих пор остаются спорные вопросы, до конца не ясен и пусковой механизм ее развития.

Для течения нормальной беременности важную роль играет адекватная доставка кислорода, питательных веществ и продуктов жизнедеятельности между плодом и матерью. Для правильного функционирования этого процесса необходим ряд факторов, которые влияют на дальнейшее течение нормальной беременности. Имплантация плодного яйца сопровождается сложными процессами взаимодействия тканей матери и эмбриона. Когда зародыш погружается в эндометрий, клетки наружной оболочки (трофобласта) начинают активно проникать вглубь слизистой оболочки матки. Благодаря их инвазивной активности, достигающей базального слоя эндометриальной стромы, закладываются первичные ворсины хориона. Эти структуры вступают в непосредственный контакт с сосудистой сетью матери, а именно – со спиральными артериями [72, 156, 169].

На данном этапе ключевую роль играют биологически активные вещества, выделяемые трофобластом. Под их влиянием запускается каскад реакций: активируются молекулы межклеточного взаимодействия, факторы роста и цитокины. Следствием этого становится глубокая структурная перестройка сосудистой стенки – мышечный слой спиральных артерий утрачивает свои сократительные свойства, а их внутренний диаметр увеличивается. Подобная трансформация сосудов жизненно необходима, поскольку именно она создает условия для беспрепятственного притока крови к формирующейся плаценте.

Важно отметить временные рамки описываемых изменений: старт процессов гестационной перестройки сосудов приходится на завершение первого триместра, а полное завершение морфофункциональной адаптации артерий наблюдается к 18-20 неделям беременности [3, 6, 91, 152]. Однако большинство авторов считает, что при ПЭ с ранним началом ее проявлений до 34 недель происходит поверхностная инвазия трофобласта, недостаточная трансформация мышечного слоя спиральных артерий, вследствие чего запускается механизм дисфункции эндотелия у матери, вызывающая дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами [53, 118, 145].

Современный взгляд на патогенез преэклампсии: двухстадийная модель. В настоящее время доминирующее положение занимает теория, рассматривающая преэклампсию как двухэтапный процесс, истоки которого кроются в плацентарной дисфункции.

Первый (латентный) этап. Начало патологическому каскаду дает несостоятельность цитотрофобласта: его недостаточное проникновение в стенки маточных сосудов. Как следствие описанных ранее нарушений, формируется неполноценный маточно-плацентарный кровоток [71, 139, 183]. Возникающая ишемия плацентарной ткани и сопутствующий оксидативный стресс запускают в ней синтез биологически активных соединений – провоспалительных цитокинов и регуляторов ангиогенеза. Эти молекулы, поступая в материнский кровоток, инициируют повреждение сосудистого эндотелия, которое на первых порах носит локальный характер, но вскоре приобретает системные масштабы [75, 174].

Второй (манифестный) этап. Переход процесса в клиническую фазу, согласно мнению большинства исследователей, обусловлен нарастанием оксидативного стресса. Это состояние усугубляется как избыточной генерацией свободных радикалов, так и истощением собственных антиоксидантных ресурсов организма [103, 120, 127]. Образующиеся в большом количестве активные формы кислорода атакуют клеточные мембраны, разрушая входящие в их состав полиненасыщенные жирные кислоты, что делает клетки особенно уязвимыми [96,

174]. Итогом описанных патофизиологических сдвигов становится классическая триада и не только:

- Нарушение сосудистого тонуса проявляется стойким подъемом артериального давления.
- Повышение проницаемости почечного фильтра ведет к потере белка с мочой (протеинурии).
- Изменение реологических свойств крови, вызванное гиперпродукцией эндотелием прокоагулянтных факторов, создает угрозу тромбообразования.

В финале неконтролируемое течение этих процессов способно привести к полиорганной недостаточности [128, 183].

В патофизиологии огромное внимание многих ученых, изучающих ПЭ, уделяется ангиогенным и антиангиогенным факторам.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) представляет собой циркулирующую усеченную форму мембранного рецептора Flt-1, которая является растворимым рецептором фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1). Это гликопротеин, который соответствует почти всей внеклеточной фракции Flt-1, лишенной своего трансмембранного домена и внутриклеточного домена тирозинкиназы. sFlt-1 может связываться с плацентарным фактором роста (PlGF) без индуцирования внутриклеточного сигнала [121]. sFlt-1 высвобождается сосудистыми эндотелиальными клетками и циркулирующими клетками (моноцитами, макрофагами, тромбоцитами), а также в большом количестве экспрессируется в плаценте [173]. Быстрое снижение уровня sFlt-1 в сыворотке матери после родов подтвердило, что плацента является основным источником sFlt-1 во время беременности [51, 164].

PlGF представляет собой гомодимерный гликопротеин, который принадлежит к семейству факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) [117]. PlGF в большом количестве экспрессируется плацентой [138].

При нормальной беременности sFlt-1 и PlGF находятся в физиологическом балансе [184]. Впервые эффект артериальной гипертензии и протеинурии, симптомы, сходные с ПЭ, были продемонстрированы при изучении состояния

раковых больных, получавших в лечении ингибиторы VEGF – сигнала [56, 136]. Richard J. Levine, et al. в исследовании 175 женщинах с ПЭ наблюдали у них увеличение концентрации sFlt-1 и отмечали снижение концентрации PlGF за 5 недель до первых клинических симптомов, что позволяет доказать влияние избыточной продукции sFlt-1 на развитие дисбаланса между антиангиогенными (sFlt-1) и ангиогенными (PlGF) факторами [78].

Несмотря на большое количество работ, посвященное проблеме изучения этиологии и патофизиологии ПЭ, остается еще много вопросов, требующих дальнейшего изучения данной проблемы с целью выработки ее максимально ранней диагностики, верификации и алгоритмов ведения разных групп пациенток с ПЭ.

### 1.3 Клиническая картина преэклампсии

Для классической формы ПЭ характерна «триада Цангемейстера»: отеки, протеинурия, АГ, наблюдаемые у 50 – 80 % беременных с ПЭ [126]. Первым и серьезным клиническим симптомом из триады выступает АГ. Критериями диагностики у беременных являются систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст. после 20 недель гестации [7, 19, 38, 41, 97, 186]. Данные показатели основаны на фундаментальных исследованиях, проведенных в 1976 г. Friedman E.A., а также в 1988 г. Chobanian Aram V. и Davey D.A. [79, 167].

Однако в своем когортном проспективном исследовании Corrie Macdonald-Wallis, проведенном на 13016 женщинах, показал, что женщины, у которых отмечалось более высокое АД с самых ранних сроков беременности, находящихся на верхней границе нормы, в последствии чаще развивали картину данного осложнения беременности. Это доказывает необходимость контроля АД не только после 20 недель гестации, но и до 20 недель, вызывает необходимость пересмотра нормы для постановки диагноза ПЭ у разных пациенток в зависимости от исходного АД.

Вторым симптомом ПЭ является протеинурия. При умеренной протеинурии белок мочи  $> 0,3$  г в сутки или  $> 0,3$  г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час. При массивной протеинурии – белок мочи  $> 5$  г в сутки или  $> 3$  г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час [19, 88]. Однако, большинство ученых считает, что появление белка в моче необходимо расценивать не как осложнение, а как необратимые изменения в организме беременной.

Хотя отеки традиционно входят в классическую триаду симптомов преэклампсии (ПЭ), в настоящее время они утратили статус обязательного диагностического признака этого состояния. Следует учитывать, что при неосложненном течении беременности появление отеков встречается у 50–80% женщин [19, 126]. Вместе с тем, ряд исследователей указывают на сохраняющееся прогностическое значение данного симптома: в своих работах они подчеркивают, что такие проявления, как стремительно прогрессирующая отечность или анасарка, следует расценивать как маркеры неблагоприятного течения ПЭ [5, 54].

В случае тяжелой ПЭ, выделяется ряд дополнительных жалоб и изменений в клинко-лабораторных и инструментальных исследованиях, а именно: расстройства центральной нервной системы (ЦНС) - нарушение зрения, головная боль; нарушение функции почек (олигурия  $< 500$  мл/сут, повышение уровня креатинина); отек легких, внезапное возникновение отеков лица, рук, ног, отек диска зрительного нерва; нарушение функции печени (повышение трансаминаз); боль в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота (перерастяжение капсулы печени вследствие нарушения кровообращения); тромбоцитопения (ниже  $100 \times 10^6$ /л); подтверждение страдания плода (задержки роста плода (ЗРП) [5, 104, 126].

Однако стоит отметить тот факт, что, по данным литературы, отмечается большое количество наблюдений с атипичным течением ПЭ [41, 81, 177]. Симухина М.А и соавт. в своем исследовании описывают 74 % случаев, когда у пациенток наблюдалась тяжелая ПЭ с атипичным течением [33]. В 40% наблюдений у погибших от тяжелой ПЭ пациенток показатели АД не превышали 140 мм рт. ст., а в ходе исследования наблюдалась классическая картина течения

ПЭ, которую характеризуют классическая триада симптомов и лабораторные изменения. "Центральный" синдром представляет собой сочетание АГ различной степени тяжести и головной боли, а отеки и протеинурия отмечаются только у 1/3 обследуемых. В то же время его отличительной особенностью является скорость развития. "Печеночный синдром", при котором наблюдается тошнота или боль в верхней части живота, АГ и протеинурия различной степени тяжести, отеки, дисфункция тромбоцитов и повышенный уровень аминотрансфераз, может проявляться достаточно долго без выраженных клинических симптомов и проявляться только лабораторными изменениями [39].

Столь разнообразное проявление ПЭ, ставит перед клиницистом задачу поиска новых подходов к диагностике и верификации ПЭ, включая проведение дифференциального диагноза между ПЭ и манифестацией соматического заболевания или его обострения во время беременности. Особенно это касается заболеваний, течение которых сопровождается изменениями, характерными для симптомов ПЭ: АГ, протеинурией, отеками.

#### **1.4 Диагностика и прогнозирование преэклампсии**

В последнее время огромное внимание ученых приковано к ангиогенным и антиангиогенным маркерам ПЭ.

В своих работах Verlohren S. et al. отметили – в исследовании 2010 г., с участием 351 пациенток, у 71 из которых была выявлена ПЭ, и во работе 2012 г., основанной на обследовании 388 пациенток, у 164 из которых беременность осложнилась ПЭ, впервые дали количественную оценку ангиогенным и антиангиогенным маркерам, а также их соотношению sFlt-1/PlGF. Методом ROC-анализа авторы показали, что для диагностики ПЭ можно использовать пороговую величину sFlt-1/PlGF >85, а также то, что значение sFlt-1/PlGF достоверно выше при ПЭ, чем при других гипертензивных осложнениях беременности [22, 63, 175].

Также в своей работе Sarosh Rana et.al., проспективно на 616 пациентках, определяя уровень sFlt-1/PlGF в сопоставлении с возможностью пролонгирования беременности в зависимости от уровня sFlt-1/PlGF, показали, что значения sFlt-1/PlGF > 400 увеличивают риск немедленного родоразрешения в 3,5 раза на всех сроках гестации, а при sFlt-1/PlGF > 655 в сроках менее 34 недель, риск немедленного родоразрешения возрастает в 2,7 раза. В сроках гестации более 34 недель при и значении sFlt-1/PlGF > 201 – более чем в 3,5 раза. Авторы пришли к выводу о том, что диагностическое значение уровня sFlt-1/PlGF превышает все другие клинические признаки ПЭ, а именно: систолическое АД, протеинурию, биохимические показатели [22, 64].

К таким же выводам в своей работе пришли и Gómez-Arriaga PI et.al. В данном исследовании представленные значения sFlt-1/PlGF показаны в группе беременных с ранней ПЭ при наличии и отсутствии тяжелых акушерских осложнений. Результаты анализируемой работы приведены в таблице 1 [22, 182].

Таблица 1 – Результаты значения sFlt-1/PlGF у беременных с ПЭ

Акушерские осложнения	Частота осложнений (в %)	sFlt-1/PlGF при осложнениях	sFlt-1/PlGF при отсутствии осложнений
Рефрактерная гипертензия	1,7	472	479
Острая почечная недостаточность	19,6	649	437
Отек легких	7,8	414	483
HELLP – синдром	21,6	538	462
Отслойка плаценты	51	927	460
Другие осложнения	10,4	537	417
Аntenатальная гибель плода	5,9	567	473
Постнатальная смертность	3,9	344	484

Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что не все тяжелые осложнения ПЭ развиваются при значительном повышении sFlt-1/PlGF. Достоверные отличия были получены только лишь при острой почечной недостаточности и отслойке плаценты. Однако стоит отметить, что, согласно заключениям исследователей, значение  $sFlt-1/PlGF > 450$  требует немедленной госпитализации и решения вопроса о родоразрешении [22, 182].

Обратимся к дальнейшим исследованиям клинически значимых показателей sFlt-1/PlGF при ПЭ с ранним ее началом и анализом исходов беременности. Так, Simón E. показал, что клинические параметры такие, как: АД, протеинурия, изменения биохимических и клинических показателей (креатинина сыворотки, ферментов печени и количества тромбоцитов), не стали предикторами неблагоприятных исходов беременности [159]. Лишь высокое значение  $sFlt-1/PlGF > 655$  было связано с пятикратным повышением риска родоразрешения в ближайшие 48 ч [22, 159].

Однако Tasta O. et al. в своем исследовании определили более низкие значения соотношения sFlt-1/PlGF при ранней ПЭ с точки зрения необходимости родоразрешения. При значении  $sFlt-1/PlGF > 293$  в течение 5 дней наступали неблагоприятные материнские и перинатальные исходы, (чувствительность теста – 95 %, специфичность – 50 %) [89]. С целью поиска пороговых значений sFlt-1/PlGF для исключения развития ПЭ в ближайшие недели [140] было проведено большое проспективное многоцентровое исследование PROGNOSIS (Prediction of ShortTerm Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study) с включением 1273 пациенток на сроке 24-37 недель гестации. Таким значением оказался  $sFlt-1/PlGF < 38$ . При этом показателе можно было прогнозировать отсутствие ПЭ в течение недели (чувствительность – 80 %, специфичность – 78,3 %). А при значении  $sFlt-1/PlGF > 38$  в последующем в течение 4 недель развитие ПЭ произошло у 36,7 % женщин (чувствительность – 66,2%, специфичность – 83,1%). Таким образом, авторами сделан вывод о том, что при  $sFlt-1/PlGF < 38$  можно прогнозировать краткосрочное отсутствие ПЭ [22, 140].

К таким же выводам в своей работе пришел и Xuming Bian et.al., исследовавшие 764 беременных в популяции азиатских женщин. Исследователи показали, что значение  $sFlt-1/PlGF < 38$  имеет отрицательную прогностическую ценность- 98,6% для присоединения ПЭ в течение недели (чувствительность 76,5%, специфичность - 82,1%). В случае показателей соотношения  $sFlt-1/PlGF > 38$  имеет место положительный прогноз развития ПЭ в течение 4 недель у 30,3% (чувствительность - 62%, специфичность - 83,9%). Также в этой работе показатель соотношения  $sFlt-1/PlGF > 38$  имел положительную прогностическую ценность неблагоприятного исхода для плода в течение ближайших 4 недель у 53,5%, а значение  $sFlt-1/PlGF < 38$  – отрицательную прогностическую ценность неблагоприятного исхода беременности для плода в течение недели в 98,9 % [22, 162].

Отечественные исследователи Курцер М.А. и соавт. в одной из своих работ сделали заключение, что определение соотношения  $sFlt-1/PlGF$  является дополнительным инструментом не только для постановки диагноза ПЭ и определения степени ее тяжести, но и для определения срока родоразрешения с целью профилактики неблагоприятных перинатальных осложнений. Пороговой отсечкой явилось значение  $sFlt-1/PlGF=1197$  при чувствительности 60% и специфичности 96% [16]. Также в другой своей работе авторам удалось получить прямую корреляцию между соотношением  $sFlt-1/PlGF$  и тяжестью ПЭ. Обследовав 206 беременных с подозрением на ПЭ, они показали, что соотношение  $sFlt-1/PlGF$  при тяжелой ПЭ выше, чем при умеренной ПЭ. Для деления на группы исследователи также использовали пороговую величину  $sFlt-1/PlGF=38$  и получили хорошие показатели диагностической значимости [22, 23].

К таким же выводам в своем исследовании пришли Иванец Т.Ю. и соавтор., проводя измерения маркеров на разных сроках гестации у беременных со спонтанно наступившей беременностью и в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Было подтверждено, что соотношение  $sFlt-1/PlGF$  является значимым маркером ПЭ [76].

Все описанное позволяет предположить, что значение соотношения sFlt-1/PlGF для прогнозирования и диагностики ПЭ, начиная с 20 недель до 33 недель и 6 дней беременности  $<38$ , исключает развитие ПЭ в течение 1 – 4 недель. Значение для такого же срока  $>38 - <85$  повышает вероятность развития ПЭ в течение 4-х недель, а показатель  $\geq 85$  увеличивает риск развития ПЭ в ближайшие дни. Позже 34 недель, при соотношении sFlt-1/PlGF  $<38$  исключается развитие ПЭ в течение 1 – 4 недель. Показатель  $>38 - <110$  повышает вероятность развития ПЭ в течение 4-х недель, а показатель  $\geq 110$  увеличивает риск развития ПЭ в ближайшие дни [22].

Благодаря внедрению в клиническую практику исследования анти- и ангиогенных факторов во множестве стран, с точки зрения экономических потерь для населения и здравоохранения, были изучены и проанализированы затраты на лечение и реабилитацию, а также предотвращение тяжелых форм ПЭ. Например, в Германии, где за пороговое значение было принято соотношение sFlt-1/PlGF = 38, в результате было показано уменьшение необоснованных госпитализаций с 44,6% до 24,0 %. Выявление беременных с высоким риском ПЭ и своевременное лечение и родоразрешение этих групп беременных привели к существенной экономии средств [165].

Также, благодаря внедрению в клиническую практику, в Великобритании были показаны экономическая эффективность и снижение частоты необоснованной госпитализации беременных с подозрением на ПЭ [161].

Большое исследование провела группа японских ученых для подсчета экономической эффективности внедрения маркеров анти- и ангиогенных факторов с пороговым значением sFlt-1/PLGF  $\leq 38$ . Было показано снижение частоты госпитализации с 14,4% до 8,7% у беременных с подозрением на ПЭ. В свою очередь, это привело к экономии средств в японской системе здравоохранения [12, 84].

На сегодняшний момент учет значения соотношения sFlt-1/PlGF при беременности с ПЭ остается дискуссионным в клинической практике, так как недостаточно данных для того, чтобы признать какое-то значение

самостоятельным показателем для родоразрешения, в особенности, когда прогноз для плода сомнительный или неблагоприятный вследствие его крайней недоношенности. Однако высокое значение sFlt-1/PlGF может быть дополнительным аргументом, поскольку эффективных терапевтических стратегий лечения ПЭ на сегодняшний день нет [22].

Все это доказывает необходимость продолжения исследования в области значений анти- и ангиогенных факторов для накопления большего клинического опыта. В свою очередь, это позволит определить более точное значение соотношения sFlt-1/PlGF, при котором пролонгирование беременности будет утверждено нецелесообразным и прописано в клиническом протоколе.

## **1.5 Экстрагенитальная патология и преэклампсия**

Экстрагенитальные заболевания в современном мире занимают лидирующую позицию. По данным литературы, около 30 – 40 % женщин к моменту наступления беременности имеют одно или несколько заболеваний, осложняющих течение беременности [46]. Большинство заболеваний может манифестировать во время беременности, а также обостряться, что приводит к трудности дифференцировки между ПЭ и их проявлениями в случае, если симптомы таковых входят в триаду симптомов ПЭ: АГ, протеинурия, отеки.

### **1.5.1 Преэклампсия и сахарный диабет**

Согласно данным литературы, сахарный диабет (СД) у беременных в 2-4 раза увеличивает риск развития ПЭ по сравнению с беременными без нарушения углеводного обмена [170]. По сравнению с относительно низкой частотой ПЭ у женщин в популяции 2-7 % [30, 110], ПЭ диагностируется у 15-20 % беременных женщин с СД1 [61, 123, 119] и 10-14 % беременных женщин с СД2 [74, 119]. Согласно данным Капустина Р.В., 2018 г., частота ПЭ в группе беременных с СД

еще выше: при СД1 она соответствует 23,3%, а СД2 - 35,8%. Также исследователь обращает внимание на прогрессирование/возникновение ряда осложнений после перенесенной ПЭ среди пациенток с СД [18]. Так, при исследовании, проведенном по оценке состояния здоровья 203 женщинах с СД 1 типа и перенесенной ими ПЭ в течение 11 лет, было выявлено, что они чаще принимали антигипертензивные препараты, (50 против 10 %) [143], страдали ишемической болезнью сердца (12 против 2 %), инфарктом миокарда (7 против 0 %) и диабетической нефропатией (42 против 9 %) [143].

Так, в Швеции было проведено исследование, которое показало, что у женщин СД1, перенесшими ПЭ через 6 месяцев после родов развилась ретинопатия (50 против 9 %) [144]. К подобному заключению пришли и в Финляндии после 16 лет наблюдения за здоровьем подобных пациенток [КР 3,9, 95 % ДИ 1,3–11,3].

Изучена и доказана взаимосвязь между нарушением углеводного обмена при СД и риском развития ПЭ [133]. Выявилось, что превышающие рекомендованные значения HbA1C в первом триместре у пациенток с СД2 были связаны с повышенным риском ПЭ [ОШ 1,26; 95% ДИ 1,02–1,54], неонатальной гипогликемии [ОШ 1,32; 95% ДИ 1,10–1,60] и поступлением новорожденного в отделение интенсивной терапии [ОШ 1,32; 95% ДИ 1,10–1,60] [179]. Исследование ПЭ у пациенток с СД1 и СД2 осложняется несколькими факторами. Во-первых, объединением в некоторых исследованиях анализа осложнений пациенток, страдающих СД1 и СД2 с данными других пациенток из высокой группы риска СД [185]. Во-вторых, отсутствием стандартизированных критериев гиперпротеинурии при диагностике ПЭ у пациенток, имеющих исходную протеинурию [185]. Особенно трудно диагностировать ПЭ в группе пациентов с диабетической нефропатией, где частота ее возникновения составляет 50%, прогрессирующая протеинурия выявляется с такой же частотой вплоть до развития нефротического синдрома, но высокие показатели протеинурии совсем не однозначны при добавлении ПЭ, что указывает на необходимость пересмотра показателей ПЭ. Делает диагностику приоритетной задачей в этой группе

пациентов. Распространенность ПЭ у пациенток с СД1 и СД2 – высокая, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для поиска точных диагностических и прогностических маркеров ПЭ для ее своевременного выявления и помощи данной когорте пациенток.

### **1.5.2 Заболевания почек и преэклампсия**

Во время беременности мочевыделительная система претерпевают важные анатомические и физиологические изменения, адаптируясь для вынашивания беременности. При этом по мере увеличения срока гестации, нагрузка на почки увеличивается. Почки - один из важных органов, который более всего уязвим при ПЭ, в особенности у пациенток, у которых до наступления беременности были сходные с ПЭ клинические и лабораторные показатели, идентичные ПЭ, но обусловленные самой почечной патологией. Распространенность заболеваний почек среди населения в целом очень высока - 10-16%. У женщин репродуктивного возраста признаки поражения почек выявляются в 3-4% случаев, но этот показатель недооценивается, так как очень часто заболевания почек протекают латентно и не вызывают дискомфорта, не побуждают женщину обращаться к врачу для обследования. Это занижает частоту распространенности заболеваний почек в репродуктивном возрасте, носящих вследствие вышеописанных особенностей, еще название «тихих убийц» [100, 129, 147].

Наиболее часто встречаемой болезнью почек у беременных являются гломерулонефрит (ХГН) и пиелонефрит (ХрПН), которые, как уже было отмечено ранее, встречаются как до наступления беременности с возможностью декомпенсации во время ее течения, так и во время беременности, проявляясь манифестацией заболевания. ХГН клинически может проявляться изолированным мочевым синдромом, остроснефротическим синдромом (отеки, протеинурия, гематурия). Особо опасен быстро прогрессирующий ХГН (гематурия, протеинурия, АГ, быстрое снижение функции почек), сопровождающийся нефротическим синдромом (отеки, массивная протеинурия  $>3,5$  г/л,

гипоальбуминемия, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия) [13, 149], т.е. сходными с ПЭ клиническими и лабораторными проявлениями. Многие исследователи считают, что ХГН, существующий до наступления беременности, влияет и на плацентацию, вследствие неглубокой инвазии цитотрафобластов, приводящей к снижению перфузии и к ПЭ. Так, ХГН до наступления беременности часто характеризуется клубочковым эндотелиозом с поражением почек, воспалением сосудов матери. Вырабатываемые дополнительные сосудистые и воспалительные факторы плаценты могут ухудшать состояние почек у матери, что показано на рисунке 1 [82, 93, 116, 176].

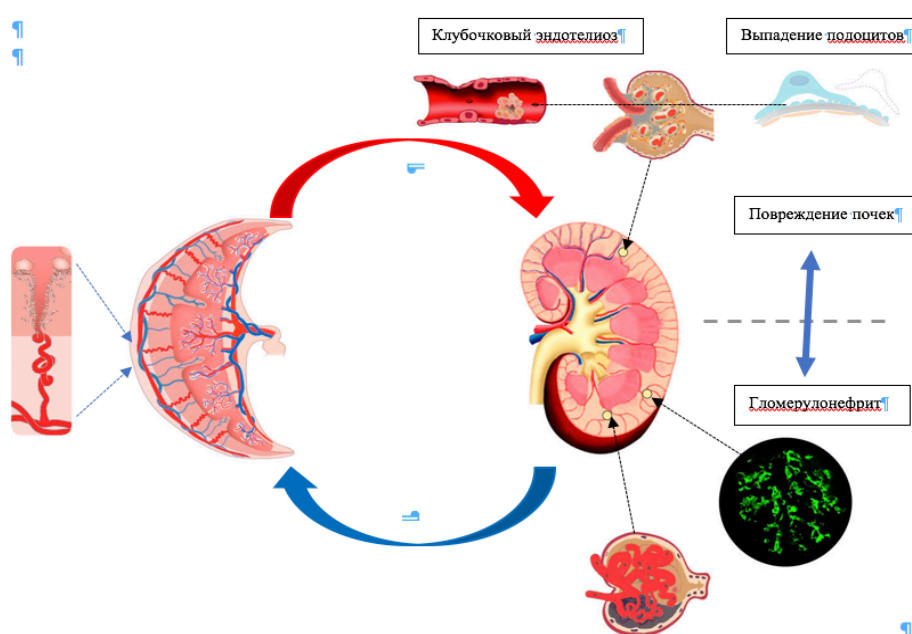


Рисунок 1 – Влияние гломерулонефрита на развитие ПЭ

Учитывая огромное количество синдромов и симптомов заболеваний почек, сходных по своим проявлениям с ПЭ, практикующий врач при оказании помощи может столкнуться с трудностями в верификации заболевания с наличием или отсутствием или сочетанием ПЭ у такой когорты пациенток.

Не менее опасным для беременной является и ХрПН. По данным литературы, характерным осложнением у беременных с ХрПН является ПЭ, встречающаяся у данных пациенток в 21 – 80 % случаях [101]. Хотя клиническая

симптоматика пиелонефрита зачастую у врача акушера – гинеколога не вызывает сомнений, не стоит забывать о стертых формах течения заболевания, в особенности у пациенток с ранее выявлявшемся до беременности вторичным пиелонефритом на фоне врожденных аномалий мочевого тракта, мочекаменной болезни, при перенесенной трансплантации органов, являющейся показанием пожизненно принимать иммуносупрессивные препараты. Так, многие исследователи считают, что генерализованная воспалительная реакция под действием цитокинов играет ключевую роль в патогенезе ПЭ [83]. Также стоит отметить, что и при нормально протекающей беременности возможна цитокиновая реакция на нее организма матери. При ПЭ эта реакция увеличена во много раз [87, 132]. При обострении пиелонефрита в организме беременной повышается количество бактериальных агентов и выброс провоспалительных цитокинов, оказывающих воздействие на эндотелий. Так, в своем исследовании Izadi et al. обнаружили, что при инфекции мочевыводящих путей чаще встречается тяжелая ПЭ [181]. Rezavand et al. в своем исследовании показал, что при бессимптомной бактериурии частота ПЭ в 6,8 раз выше, чем у женщин без нее [69]. Исследование было проведено в 23 странах Африки, Латинской Америки и Азии. Оно показало связь между инфекцией мочеполовых путей и ПЭ [155]. Согласно данным Никольской И.Г. (2019г), частота ПЭ в группе пациенток с заболеваниями почек зависит от исходной почечной функции, нарастая от первой стадии хронической болезни почек к четвертой в 3,8 раза, активности исходного нефрологического заболевания о которой можно судить по показателям суточной протеинурии. У пациентов с начальной суточной протеинурией в диапазоне 0,3-0,9 гр. ПЭ наблюдается в 2 раза реже, чем суточная протеинурия в диапазоне 1,0-2,9 г и в 2,7 раза реже, чем суточная протеинурия на нефротическом уровне-более 3,0 г. [31]. Разница в показателях у пациентов с ХГН, ХрПН, диабетической нефропатией обусловлена высокой частотой острого повреждения почек на их фоне по сравнению с обычной популяционной выборкой. Частота ПЭ у пациенток с заболеваниями почек была связана с функцией почек и составила 88,9% у пациенток с ХБП (3-4 стадии ХБП) по сравнению с 11,1% у беременных женщин

без ХБП (1-2 стадии ХБП) [31]. При диагностике ПЭ у пациентов с нефрологическими заболеваниями помогает определить ангиогенный коэффициент sFlt-1 / PlGF, без которого при регистрации беременной женщины на 20 неделе беременности невозможно различить признаки ПЭ и проявления активного нефрологического заболевания. Этот метод диагностики ПЭ требует дополнительных исследований, поскольку он проводился на относительно небольшой выборке пациентов. Учитывая все вышеописанное, можно сделать вывод о том, что поиск маркеров предикторов ПЭ у данных пациенток также является приоритетным.

### **1.5.3 Хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия**

Диагностика хронической артериальной гипертензии не вызывает сомнений у врача акушера-гинеколога, так как хронической артериальной гипертензией называется гипертензия, существующая до наступления беременности. Но не каждая беременная женщина измеряет свое АД до беременности. Иногда данная процедура выполняется впервые при постановке на учет, когда сложно дифференцировать ХАГ от АГ беременных или при постановке на учет после 20 недель - от ПЭ. Существуют четкие научные данные о связи хронической артериальной гипертензии и ПЭ. Так, в исследовании ESC (Европейское общество кардиологов) было выявлено, что у 10,5 % женщин с ХАГ течение беременности осложнилось ПЭ [111]. В большом метаанализе 55 исследований из 25 стран, включивших в себя 795 221 беременных, было показано, что частота встречаемости ПЭ у беременных с хронической артериальной гипертензией составила 25,9% [95 % ДИ от 21,0 до 31,5%] [107]. В большинстве случаев требуется проведение дифференциального диагноза для того, чтобы не упустить ПЭ, учитывая тот факт, что вовремя верификации диагноза может осложниться эклампсией и HELLP - синдромом. ХАГ не сопровождается протеинурией, но выявление белка в моче в недиагностическом титре не всегда свидетельствует о присоединении ПЭ, однако всегда встает вопрос, не является ли это началом ПЭ и

требуется ли данным пациентам внимание и дополнительный контроль в стационаре. Важен также вопрос, могут ли данные пациентки наблюдаться амбулаторно. В таких случаях врачу требуются дополнительные маркеры диагностики ПЭ для того, чтобы выявлять и прогнозировать развитие ПЭ у данной когорты пациенток [73, 99, 148, 160].

Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что ПЭ является очень грозным, а также наиболее частым осложнением беременности в группе пациенток с экстрагенитальными заболеваниями, симптомы которой на фоне сходных с проявлением таковых при таких соматических заболеваний как ХАГ, СД1, СД2, ХГН, ХрПН требуют дифференциации. Во время беременности возможны как гипердиагностика, так и недооценка присоединения ПЭ или степени ее тяжести. Данное обстоятельство доказывает, необходимость более подробного изучения особенностей ПЭ в группе данных соматических болезней с целью усовершенствования ее диагностических маркеров.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

В исследование включено 349 пациенток с экстрагенитальными заболеваниями - сахарным диабетом обоих типов, хронической артериальной гипертензией, хроническим вторичным пиелонефритом, хроническим гломерулонефритом, которые, наряду со специфичностью проявлений каждой болезни, могут иметь сходные с ПЭ признаки: - АГ, гиперпротеинурию, отеки.

Беременные были распределены по группам соответственно исходной патологии: первую группу СД 1 типа составили 35 пациенток, вторую группу – СД 2 типа - 111 беременных, в третью группу с ХАГ вошли 75 пациенток, в четвертую вошли 124 пациентки с ХрПН, в пятую – 94 пациентки с ХГН. В каждой из групп выделялись две подгруппы в зависимости от присоединения или отсутствия ПЭ. Так, в первой группе с СД1 пациенток с ПЭ было 8, во второй среди беременных с СД2 – 27, в третьей с ХАГ – 7, в четвертой – с ХрПН – 25, в пятой – с ХГН – 27. Подгруппы без ПЭ состояли соответственно из 27 беременных с СД1, 84 беременных с СД2, 68 пациенток с ХАГ, 99 с ХрПН, 67 - с ХГН. Группу сравнения составили 400 беременных, не имеющих подобных заболеваний или других болезней, сходных по своим проявлениям с ПЭ, в которой также были выделены 2 подгруппы: с проявлениями ПЭ во время беременности – 16 пациенток и без ПЭ – 384 беременные. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Давность заболевания составляла 12 - 8 лет в группах с СД, причем 12(10,8%) пациенткам с СД2 диагноз был установлен эндокринологом во время данной беременности при верификации выявленного у них манифестного СД в начале второго триместра беременности. Пациентки групп СД1 и ХАГ имели диагностику этих заболеваний до вступления в беременность, пациентки с ХрПН также в большинстве своем были осведомлены об имеющейся у них хронической мочевой инфекции на фоне врожденных аномалий развития мочевых путей (ВАР) - 39 или мочекаменной болезни (МКБ) – 22 , так как страдали ими в течение

длительного времени и проходили обследования в урологических стационарах, иногда – многократно.

Тем не менее, двоим диагноз был установлен лишь во время беременности при первом произведенном в их жизни УЗИ почек, выявившем аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек у одной и неполное удвоение почки с одной из сторон у другой. Мочекаменная болезнь, которой страдали 47 пациенток часто сочеталась с ВАР, реже – верифицировалась самостоятельно, подтверждаясь частыми госпитализациями по поводу почечных колик и данными УЗИ во время беременности.

Также 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. 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. Дизайн исследования представлен на рисунке 3 [42].

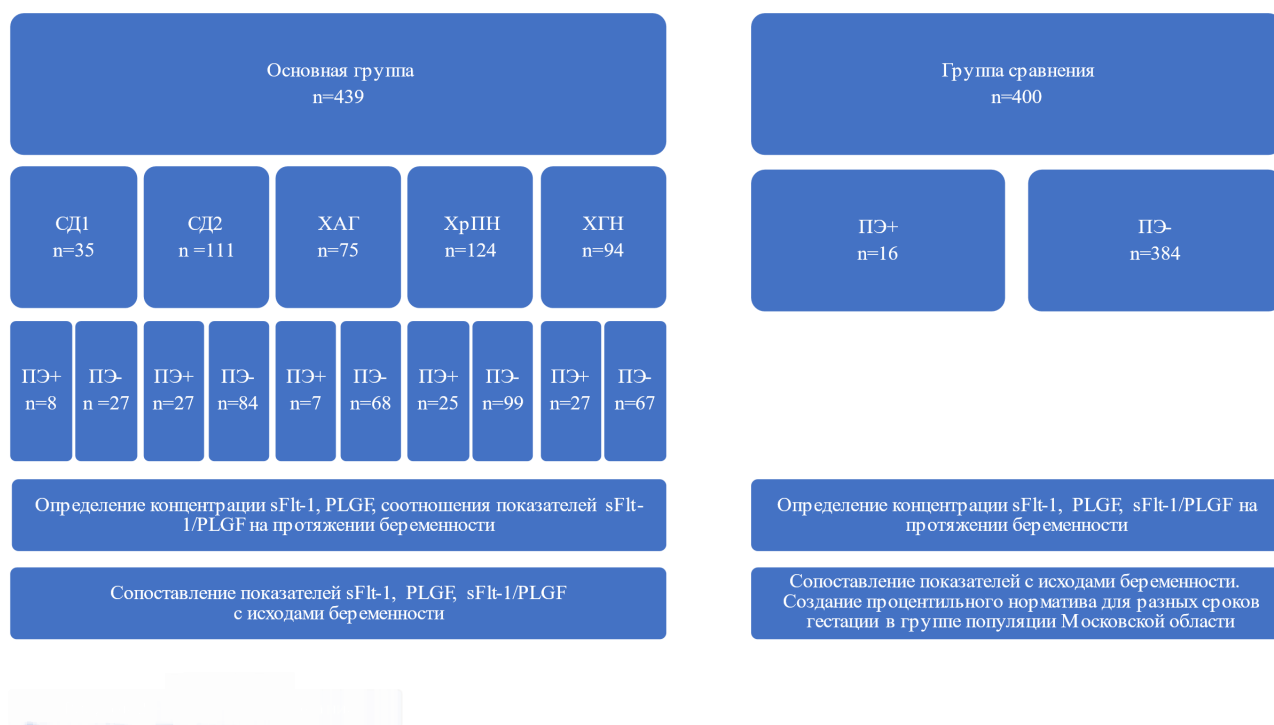


Рисунок 2 – Дизайн исследования



Рисунок 3 – Дизайн исследования [42]

Пациентки с ХГН, в отличие от описанных ранее беременных, чаще других не были осведомлены об имеющемся у них заболевании почек. ХГН был верифицирован всего у 24 (19,3%) из них после произведенного им морфологического исследования почечного биоптата вследствие развития нефротического синдрома, 54 (43,5%) пациентки наблюдались у нефролога, но результаты обследований не требовали проведения биопсии, 16 (12,9%)

беременным диагноз был установлен во время беременности нефрологом впервые при проведении обследования на фоне их постановки на учет.

Несмотря на столь тяжелую соматическую патологию, лишь единицы наблюдаемых нами пациенток вступали в беременность на фоне прегравидарной подготовки – 27(6,1%).

Пациентки, вошедшие в наше исследование, были неоднородны по возрасту. Как видно из таблицы 2 и рисунка 4, пациентки с ХГН и пиелонефритом были значительно моложе, относительно пациенток других групп с СД 1 и СД 2 типов, ХАГ и группы сравнения.

Таблица 2 – Показатели возраста пациенток

<i>Переменная</i>	<i>Размер выборки</i>	<i>Среднее</i>	<i>Минимум</i>	<i>Нижний ус (ограничитель)</i>	<i>Q1</i>	<i>Медиана</i>	<i>Q3</i>	<i>Верхний ус (ограничитель)</i>	<i>Максимум</i>
СД1	35	32,51± 4,90	24	24	27	34	36	42	42
СД2	111	33,15± 4,73	24	24	31	33	37	43	43
ХАГ	75	32,99± 4,92	24	24	29	33	37	44	44
ХГН	94	<b>30,09</b> ± <b>5,49*</b>	19,3	19,3	26, 1	30,8	34,9	42	42
Пиелонефрит	124	<b>28,67</b> ± <b>4,87*</b>	18,2	18,3	25, 2	28,4	31,8	39,8	39,8
Группа контроля	400	32,65	18	25	31	33	35	41	44
Примечание: * – p < 0,0001.									

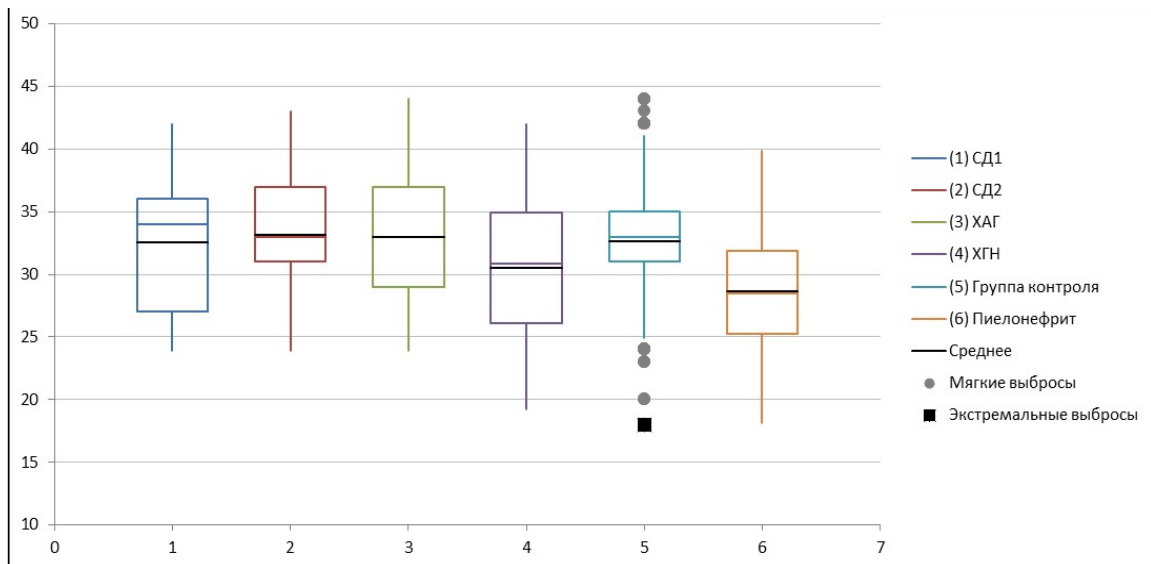


Рисунок 4 – Возраст пациенток в изучаемых группах и в группе контроля

При оценке массы тела пациенток, вошедших в наше исследование, как представлено в таблице 3, видно, что в контрольной группе статистически достоверно превалировала доля беременных с нормальной массой тела, имевшаяся более, чем у половины ее участниц - 68,5% ( $p=0,016$ ). Доля пациенток с нормальной массой тела также была характерна для беременных с СД1 (45,7%) и ХАГ (44,0%), определяясь среди них почти у половины, а также для ХрПН и ХГН, выявляясь среди них у каждой третьей беременной: 35,5% при ХрПН и 29,8% при ХГН ( $p= 0,016$ ).

При анализе ИМТ у пациенток внутри каждой из групп в зависимости от присоединения или отсутствия ПЭ, подтверждена сопряженность последней с избыточной массой тела и ожирением 1 при СД1 ( $p=0,001$ ); а также с ожирением различных степеней при ХАГ  $p=0,003$ . В группе сравнения статистически чаще доказана зависимость присоединения ПЭ среди пациенток с избыточной массой тела (43,8% пациенток с ПЭ против 15,9% без данного осложнения беременности) и ожирением различных степеней тяжести (15,1% с ПЭ, имеющих ожирение 1 и 2 против 4,2% с ожирением 1 и 2 без ПЭ),  $p < 0,0001$ .

Таблица 3 – ИМТ пациенток обследуемых групп

Показатель, ИМТ	СД 1 n = 35			СД2 n = 111			ХАГ n = 75			Хронический пиелонефрит n = 124			ХГН n = 94			Группа сравнения n = 400			p
	ПЭ + n=8	ПЭ – n=27	Всего n=35	ПЭ + n=27	ПЭ – n=84	Всего n=111	ПЭ + n=7	ПЭ – n=68	Всего n=75	ПЭ + n=25	ПЭ – n=99	Всего n=124	ПЭ + n=27	ПЭ – n=67	Всего n=94	ПЭ + n=16	ПЭ – n=384	Всего n=400	
Дефицит массы тела, ИМТ 16,0-18,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3,0)	3 (2,4)	0	3 (4,5)	3 (3,2)	0	38 (9,9)	38 (9,5)	-
Нормальная масса тела, ИМТ = 18,5-24,9	0	16 (59,3)	16 (45,7)	1 (3,7)	2 (2,4)	3 (2,7)	1 (14,3)	32 (47,1)	33 (44,0)	10 (40,0)	34 (34,3)	44 (35,5)	11 (40,7)	17 (25,4)	28 (29,8)	5 (31,3)	269 (70,1)	274 (68,5)	<b>0,016</b>
Избыточная масса тела, ИМТ = 25,0-29,9	5 (62,5)	9 (33,3)	14 (40,0)	4 (14,8)	16 (19,0)	20 (18,0)	2 (28,6)	29 (42,6)	31 (41,3)	11 (44,0)	42 (42,4)	53 (42,7)	11 (40,7)	21 (31,3)	32 (34,0)	7 (43,8)	61 (15,9)	68 (17,0)	0,256
Ожирение I, ИМТ = 30-34,9	2 (25,0)	2 (7,4)	4 (11,4)	7 (25,9)	31 (36,9)	38 (34,2)	3 (42,9)	6 (8,8)	9 (12,0)	2 (8,0)	16 (16,2)	18 (14,5)	2 (7,4)	17 (25,4)	19 (20,2)	1 (6,3)	11 (2,9)	12 (3,0)	0,088
Ожирение II, ИМТ = 35,0-39,9	1 (12,5)	0	1 (2,9)	12 (44,4)	34 (40,5)	46 (41,4)	1 (14,3)	1 (1,5)	2 (2,7)	1 (4,0)	3 (3,0)	4 (3,2)	1 (3,7)	8 (11,9)	9 (9,6)	3 (18,8)	5 (1,3)	8 (2,0)	0,797
Морбидное ожирение, ИМТ более 40,0	0	0	0	3 (11,1)	1 (1,2)	4 (3,6)	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,0)	2 (1,6)	2 (7,4)	1 (1,5)	3 (3,2)	0	0	0	0,788
Всего	8	27	35	27	84	111	7	68	75	25	99	124	27	67	94	16	384	400	
p	0,001			0,195			0,003			0,879			0,371			<0,0001			

Примечание: \* – p =0,016.

Таблица 4 – Сопутствующая соматическая патология пациенток обследуемых групп

Показатель	СД 1 n = 35			СД 2 n = 111			ХАГ n = 75			ХПИН n = 124			ХГН n = 94			Группа сравнения n = 400			p •
	ПЭ + n=8, абс. (%)	ПЭ – n =27, абс. (%)	Всего	ПЭ + n =27, абс. (%)	ПЭ – n = 84, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 7, абс. (%)	ПЭ – n = 68, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 25, абс. (%)	ПЭ – n = 99, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 27, абс. (%)	ПЭ – n = 67, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 16, абс. (%)	ПЭ – n = 384, абс. (%)	Всего	
Отсутствие экстрагенитальных заболеваний	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (2,8)	212 (97,2)	218	-
Заболевания органов зрения (миопия, ПВХРД)	2 (16,7)	10 (83,3)	12	4 (17,4)	19 (82,6)	23	3 (9,7)	28 (90,3)	31	3 (14,3)	18 (85,7)	21	3 (27,3)	8 (72,7)	11	9 (25,0)	27 (75,0)	36	0,620
Заболевания дыхательных путей (БА, хронический бронхит).	0	6 (100)	6	6 (33,3)	12 (66,7)	18	0	10 (100)	10	2 (33,3)	4 (66,7)	6	4 (33,3)	8 (66,7)	12	2 (12,5)	14 (87,5)	16	0,686
Заболевания ЖКТ, печени и желчного пузыря(язвенная болезнь 12пк, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит, ЖКБ, хронический панкреатит)	0	11 (100)	11	<b>4</b> <b>(28,6)</b>	10 (71,4)	14	<b>3*</b> <b>(20,0)</b>	12 (80,0)	15	3 (13,6)	19 (86,4)	22	<b>11*</b> <b>(36,7)</b>	19 (63,3)	30	<b>2*</b> <b>(1,6)</b>	120 (98,4)	122	<b>&lt;0,001</b>
Сердечно-сосудистая патология (варикозное расширение вен н/конечностей, ПМК, ПТК)	<b>2*</b> <b>(25,0)</b>	6 (75,0)	8	<b>8*</b> <b>(32,0)</b>	17 (68,0)	25	1 (11,1)	8 (88,9)	9	<b>9*</b> <b>(31,0)</b>	20 (69,0)	29	<b>8*</b> <b>(40,0)</b>	12 (60,0)	20	<b>4*</b> <b>(2,3)</b>	168 (97,7)	172	<b>&lt;0,001</b>
Заболевания щитовидной железы	<b>2**</b> <b>(33,3)</b>	4 (66,7)	6	<b>1**</b> <b>(8,3)</b>	11 (91,7)	12	<b>3**</b> <b>(21,4)</b>	11 (78,6)	14	<b>4**</b> <b>(30,8)</b>	9 (69,2)	13	<b>8**</b> <b>(42,1)</b>	11 (57,9)	19	0	57 (100)	57	<b>0,001</b>
Лор – заболевания (хронический тонзиллит, хронический гайморит)	0	5 (100)	5	3 (50,0)	3 (50,0)	6	0	2 (100)	2	3 (27,3)	8 (72,7)	11	3 (75,0)	1 (25,0)	4	5 (18,5)	22 (81,5)	27	0,493
Всего	6	42	48	26	72	98	10	71	81	24	78	102	37	59	96	28	620	648	

Примечание: \* - p <0,001, \*\* - p =0,001.

Характеристика экстрагенитальной заболеваемости обследованных пациенток представлена в Таблице 4. Из нее видно, что сопутствующая экстрагенитальная патология у пациенток обследуемых групп с ПЭ, чаще была представлена заболеваниями ЖКТ, сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями щитовидной железы, которые по отношению к группе контроля встречались чаще других ( $p < 0,001$ ). Так, в группе пациенток с СД2 болезни ЖКТ встречались в случае присоединившейся ПЭ в 28,6%, при ХАГ – в 20%, при ХГН – в 36,7%, при ХрПН – в 13,6% по сравнению с 1,6% беременных группы сравнения. При СД1 они не выявлялись ни у одной пациентки с присоединившейся ПЭ.

Также сердечно-сосудистая патология выявлялась в случае присоединения ПЭ у 40% пациенток с ХГН, 32% с СД 2 типа, 31% с ХрПН, 25% пациенток с СД 1 типа – и 11,1% при ХАГ по отношению к группе контроля – 2,3 % ( $p < 0,001$ ).

Заболевания щитовидной железы чаще наблюдались у пациенток с ПЭ в группе ХГН – 42,1%, СД 1 типа и СД 2 типа – 33,3 и 8,3 % соответственно, ХрПН – 30,8% и пациенток с ХАГ – 21,4 %, по отношению к группе контроля, где такие заболевания не встречались вовсе ( $p = 0,001$ ).

При заболеваниях органов зрения, органов дыхания и лор-заболеваниях статистически значимых отклонений получено не было.

Аналогичным образом проанализирована частота гинекологических заболеваний, представленная в таблице 5. Среди обследованных пациенток с ПЭ, отрицали наличие гинекологических заболеваний в группе с ХГН – 36,4% беременных, при СД 2 типа – 29%, при ХрПН – 18,8% по отношению к группе контроля 4,4% ( $p < 0,001$ ). Особенно часто болели гинекологическими болезнями пациентки с СД1 и ХАГ, у которых частота здоровых сводилась к нулю. Однако для остальных гинекологических заболеваний не представилось возможности найти какие-либо статистически значимых отличий по отношению к группе сравнения.

Таблица 5 – Гинекологические заболевания у пациенток обследуемых групп

Показатель	СД 1 n = 35			СД 2 n = 111			ХАГ n = 75			ХПИН n = 124			ХГН n = 94			Группа сравнения n = 400			p •
	ПЭ + n=8, абс. (%)	ПЭ – n=27, абс. (%)	Всего	ПЭ + n=27, абс. (%)	ПЭ – n = 84, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 7, абс. (%)	ПЭ – n = 68, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 25, абс. (%)	ПЭ – n = 99, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 27, абс. (%)	ПЭ – n = 67, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 16, абс. (%)	ПЭ – n = 384, абс. (%)	Всего	
Отрицают заболевания	0	6 (100)	6	<b>9*</b> <b>(29,0)</b>	22 (71,0)	31	0	37 (100)	37	<b>6*</b> <b>(18,8)</b>	26 (81,3)	32	<b>8*</b> <b>(36,4)</b>	14 (63,6)	22	<b>11*</b> <b>(4,4)</b>	238 (95,6)	249	<0,001
Миома матки	4 (20,0)	16 (80,0)	20	6 (25,0)	18 (75,0)	24	2 (18,2)	9 (81,8)	11	3 (20,0)	12 (80,0)	15	2 (16,7)	10 (83,3)	12	0	39 (100)	39	0,375
Патология шейки матки	3 (33,3)	6 (66,7)	9	7 (46,7)	8 (53,3)	15	1 (14,3)	6 (85,7)	7	5 (17,2)	24 (82,8)	29	5 (15,6)	27 (84,4)	32	3 (9,7)	28 (90,3)	31	0,363
Кисты и доброкачественные образования яичников	1 (25,0)	3 (75,0)	4	3 (21,4)	11 (78,6)	14	0	4 (100)	4	0	4 (100)	4	2 (25,0)	6 (75,0)	8	1 (4,3)	22 (95,7)	23	0,374
Эндометриоз, аденомиоз	0	4 (100)	4	4 (36,4)	7 (63,6)	11	3 (60,0)	2 (40,0)	5	0	3 (100)	3	0	1 (100)	1	0	19 (100)	19	0,067
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	0	6 (100)	6	3 (18,8)	13 (81,3)	16	0	3 (100)	3	6 (35,3)	11 (64,7)	17	4 (26,7)	11 (73,3)	15	0	32 (100)	32	0,078
Вульвовагиниты и бактериальные вагинозы	1 (20,0)	4 (80,0)	5	6 (37,5)	10 (62,5)	16	2 (33,3)	4 (66,7)	6	4 (40,0)	6 (60,0)	10	3 (30,0)	7 (70,0)	10	2 (14,3)	12 (85,7)	14	0,725
СПКЯ, НОМЦ	3 (21,4)	11 (78,6)	14	4 (16,0)	21 (84,0)	25	3 (30,0)	7 (70,0)	10	4 (22,2)	14 (77,8)	18	5 (21,7)	18 (78,3)	23	0	9 (100)	9	0,653
Врожденные аномалия развития репродуктивной системы	0	2 (100)	2	0	0	0	0	0	0	8 (29,6)	19 (70,4)	27	3 (23,1)	10 (76,9)	13	0	0	0	0,625
Всего	12	58	70	42	110	152	11	72	83	36	119	155	32	104	136	17	399	416	

Таблица 6 – Методы родоразрешения у пациенток обследованных групп

Показатель		СД 1 n = 35			СД 2 n = 111			ХАГ n = 75			ХПИН n = 124			ХГН n = 94			Группа сравнения n = 400			p •
		ПЭ + n=8, abc (%)	ПЭ – n=27, abc (%)	Всего	ПЭ + n=27, abc (%)	ПЭ – n = 84, abc (%)	Всего	ПЭ + n = 7, abc (%)	ПЭ – n = 68, abc (%)	Всего	ПЭ + n = 25, abc (%)	ПЭ – n = 99, abc (%)	Всего	ПЭ + n = 27, abc (%)	ПЭ – n = 67, abc (%)	Всего	ПЭ + n = 16, abc (%)	ПЭ – n = 384, abc (%)	Всего	
Самопроизвольные роды		<b>6*</b> (21,4)	22 (78,6)	28	<b>19*</b> (27,9)	49 (72,1)	68	<b>1*</b> (1,9)	52 (98,1)	53	<b>11*</b> (15,1)	62 (84,9)	73	<b>3*</b> (10,7)	25 (89,3)	28	<b>3*</b> (1,0)	289 (99,0)	292	<0,001
Кесарево сечение	плановое	0	3 (100)	3	<b>6*</b> (20,0)	24 (80,0)	30	<b>2*</b> (18,2)	9 (81,8)	11	<b>5*</b> (17,2)	24 (82,8)	29	<b>11*</b> (57,9)	8 (42,1)	19	0	59 (100)	59	<0,001
	экстренное	2 (50,0)	2 (50,0)	4	2 (15,4)	11 (84,6)	13	4 (36,4)	7 (63,6)	11	6 (31,6)	13 (68,4)	19	13 (27,7)	34 (72,3)	47	13 (26,5)	36 (73,5)	49	0,770
Всего		8	27	35	27	84	111	7	68	75	25	99	121	27	67	94	16	384	400	
p		0,274			0,509			0,005			0,248			0,008			<0,001			
Примечание: * - p <0,001.																				

При анализе методов родоразрешения у пациенток с различными экстрагенитальными заболеваниями, согласно таблице 6 выявлено, что самопроизвольные роды в случаях ПЭ, чаще встречались у пациенток с СД 2 типа и СД 1 типа – 21,4% и 27,9% соответственно, реже - у пациенток с ХрПН – 15,1%, ХГН - 10,7%, совсем редко - при ХАГ – 1,9%, приближая данные этой группы к показателям группы сравнения– 1,0% ( $p < 0,001$ ).

Плановое кесарево сечение чаще остальных проводилось у пациенток в группах с ХГН - 57,9%, а так же у пациенток с СД 2 типа – 20%, ХАГ – 18,2% и ХрПН – 17,2% ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения, проведение планового кесарева сечения не имело места, все пациентки с ПЭ были родоразрешены экстренно.

При сравнении частоты экстренного кесарева сечения, среди обследуемых групп и группой сравнения, статистических различий получено не было.

Чаще всего экстренное кесарево сечение – 36,4% проводилось в группе с ХАГ, что в 2 раза превышало данные показатели по отношению к частоте планового кесарева сечения – 18,2% и в 18 раз по отношению к частоте самопроизвольных родов – 1,9% ( $p = 0,005$ ).

В противоположность этому факту, в группе беременных с ХГН преобладало родоразрешение путем планового кесарева сечения, которым были родоразрешены 57,9% больных. Плановое кесарево сечение проводилось в данной группе в 2 раза чаще экстренного – 27,7% и в 5,4 раза чаще самопроизвольных родов 10,7% ( $p = 0,008$ ).

В группе сравнения частота экстренного кесарева сечение составила 26,5%, что несравнимо выше числа самопроизвольных родов – 1,0% ( $p < 0,001$ ).

При анализе причин планового кесарева сечения у пациенток с ПЭ в исследуемых группах, как видно из таблицы 7, преобладал рубец на матке после предыдущего кесарева сечения или перенесенных ранее операциях на матке, в группе ХГН – 80 %, ХАГ – 40%, СД 2 типа -25% и ХрПН – 20% по отношению к группе сравнения где данная причина не встречалась ( $p < 0,001$ ).

При анализе причин экстренного кесарева сечения у пациенток обследованных групп, как видно из таблицы 8, статистически значимых различий получено не было.

Таблица 7 – Причины планового кесарева сечения

Показатель	СД 1 n = 35			СД 2 n = 111			ХАГ n = 75			ХПИН n = 124			ХГН n = 94			Группа сравнения n = 400			p •
	ПЭ + n=8, абс. (%)	ПЭ – n =27, абс. (%)	Всего	ПЭ + n =27, абс. (%)	ПЭ – n = 84, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 7, абс. (%)	ПЭ – n = 68, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 25, абс. (%)	ПЭ – n = 99, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 27, абс. (%)	ПЭ – n = 67, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 16, абс. (%)	ПЭ – n = 384, абс. (%)	Всего	
Рубец на матке	0	1 (100)	1	<b>3*</b> <b>(25,0)</b>	9 (75,0)	12	<b>2*</b> <b>(40,0)</b>	3 (60,0)	5	<b>1*</b> <b>(20,0)</b>	4 (80,0)	5	<b>4*</b> <b>(80,0)</b>	1 (20,0)	5	0	32 (100)	32	<0,001
Плацентарная недостаточность	0	0	0	0	3 (100)	3	0	4 (100)	4	3 (33,3)	6 (66,7)	9	2 (66,7)	1 (33,3)	3	0	0	0	0,465
Крупный плод	0	2 (100)	2	1 (33,3)	2 (66,7)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,361
Неготовность организма к родам	0	0	0	2 (33,3)	4 (66,7)	6	0	2 (100)	2	0	10 (100)	10	3 (37,5)	5 (62,5)	8	0	13 (100)	13	0,144
Гемолитическая болезнь плода	0	0	0	0	3 (100)	3	0	0	0	0	3 (100)	3	0	1 (100)	1	0	3 (100)	3	-
Поперечное положения плода	0	0	0	0	1 (100)	1	0	0	0	1 (100)	0	1	1 (100)	0	1	0	1 (100)	1	0,522
Тазовое предложение	0	0	0	0	2 (100)	2	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	1	0	4 (100)	4	0,150
Рекомендации специалистов	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1	0	0	0	0	6 (100)	6	-
Всего	0	3	3	6	24	30	2	9	11	5	24	29	11	8	19	0	59	59	

Примечание: \* – p <0,001.

Таблица 8 – Причины экстренного кесарева сечения

Показатель	СД 1 n = 35			СД 2 n = 111			ХАГ n = 75			ХПИН n = 124			ХГН n = 94			Группа сравнения n = 400			p •
	ПЭ + n=8, абс. (%)	ПЭ – n=27, абс. (%)	Всего	ПЭ + n=27, абс. (%)	ПЭ – n = 84, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 7, абс.(%)	ПЭ – n = 68, абс.(%)	Всего	ПЭ + n = 25, абс.(%)	ПЭ – n = 99, абс.(%)	Всего	ПЭ + n = 27, абс.(%)	ПЭ – n = 67, абс.(%)	Всего	ПЭ + n = 16, абс.(%)	ПЭ – n = 384, абс.(%)	Всего	
Острая гипоксия плода	1 (50,0)	1 (50,0)	2	0	4 (80,0)	5	2 (66,7)	1 (33,3)	3	1 (20,0)	4 (80,0)	5	3 (25,0)	9 (75,0)	12	3 (21,4)	11 (78,6)	14	0,423
Тяжелая ПЭ	1 (100)	0	1	0	0	0	1 (100)	0	1	3 (100)	0	3	2 (100)	0	2	6 (100)	0	6	-
Первичная слабость родовой деятельности	0	0	0	1 (100)	0	1	0	0	0	0	2 (100)	2	0	8 (100)	8	0	0	0	0,025
Вторичная слабость родовой деятельности	0	0	0	0	2 (100)	2	0	4 (100)	4	2 (40,0)	3 (60,0)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	5	2 (33,3)	4 (66,7)	6	0,529
Клинически узкий таз	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1	0	1 (100)	1	0	4 (100)	4	2 (40,0)	3 (60,0)	5	0,402
Начало родовой деятельности у пациенток с рубцом на матке	0	0	0	1 (16,7)	5 (83,3)	6	0	0	0	0	2 (100)	2	2 (50,0)	2 (50,0)	4	0	14 (100)	14	0,226
Дородовое излитие околоплодных вод у пациенток с рубцом на матке	0	1 (100)	1	0	0	0	1 (50,0)	1 (50,0)	2	0	1 (100)	1	4 (36,4)	7 (63,6)	11	0	4 (100)	4	0,510
Всего	2	2	4	2	11	13	4	7	11	6	13	19	13	34	47	13	36	49	

### ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа течения ПЭ у пациенток с ЭГЗ все полученные данные были обработаны статистическими методами. Были изучены риски развития ПЭ на фоне ЭГЗ. При оценке исходов беременности проанализирована частота преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г).

#### 3.1 Риск присоединения преэклампсии для различных экстрагенитальных заболеваний

В ходе исследования проведена оценка влияния ЭГЗ у матерей на вероятность развития ПЭ в период беременности. При сравнительном анализе риска возникновения ПЭ при различных экстрагенитальных заболеваниях относительно контрольной группы были получены следующие результаты.

Таблица 9 – Риск присоединения ПЭ в группе «СД 1» vs Группа контроля

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		СД 1 типа	Группа сравнения	
Преэклампсия	Нет	27 (77,1%)	384 (96,0%)	411
	Да	<b>8 (22,9%)</b>	<b>16 (4,0%)</b>	24
Всего		35	400	435

Шанс развития ПЭ в группе пациенток с СД 1 по сравнению с группой сравнения представлен в таблице 9 Среди пациенток группы сравнения согласно нашим исследованиям ПЭ встречалась в 4,0% случаев. Среди пациенток с СД 1 ПЭ встречалась в 5,7 раза чаще и выявлялась в 22,9% случаев. Отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с СД 1 по сравнению с группой сравнения составило OR = 7,11, при этом 95% доверительный интервал [2,79; 18,01]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группе с СД 1 статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 10 – Риск присоединения ПЭ в группе группа «СД 2» vs Группа контроля

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		СД 2 типа	Группа сравнения	
Преэклампсия	Нет	84 (75,7%)	384 (96,0%)	468
	Да	<b>27 (24,3%)</b>	<b>16 (4,0%)</b>	43
Всего		111	400	511

Среди пациенток группы сравнения ПЭ встречалась в 4,0% случаев. Среди пациенток с СД 2 – в 24,3% случаев. Отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с СД 2 по сравнению с группой сравнения составило  $OR = 7,71$ ; 95% доверительный интервал [3,98; 14,95]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группе с СД 2 статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,0001$ ) (Таблица 10).

Аналогичным образом был проанализирован риск присоединения ПЭ у пациенток с ХАГ.

Таблица 11 – Риск присоединения ПЭ в группе ХАГ vs Группа контроля группа «ХАГ» vs Группа контроля

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХАГ	Группа сравнения	
Преэклампсия	Нет	68 (90,7%)	384 (96,0%)	452
	Да	7 (9,3%)	16 (4,0%)	23
Всего		75	400	475

Среди пациенток группы сравнения ПЭ встречалась в 4,0% случаев. Среди пациенток с ХАГ – в 9,3% случаев. Отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с ХАГ по сравнению с группой сравнения составило  $OR = 2,47$ ; 95% доверительный интервал [0,98; 6,23]. Поскольку 95% ДИ содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группе с ХАГ по сравнению с группой сравнения не различалась статистически значимо ( $p = 0,055$ ). Однако у пациенток с ХАГ отмечается тенденция к статистической значимости различий риска. Велика вероятность того, что количество пациенток, вошедших в группу с ХАГ,

оказалось недостаточным для получения статистически значимых результатов (Таблица 11).

Таблица 12 – Риск присоединения ПЭ в группе «ХрПН» vs Группа контроля группа «Пиелонефрит» vs Группа контроля

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХрПН	Группа сравнения	
Преэклампсия	Нет	99 (79,8%)	384 (96,0%)	483
	Да	<b>25 (20,2%)</b>	<b>16 (4,0%)</b>	41
Всего		124	400	524

Также был рассчитан риск развития ПЭ у пациенток с ХрПН. Частота ПЭ в группе сравнения составила 4,0%. Среди пациенток с ХрПН и ПЭ встречалась в 20,2% случаев. Отношение шансов развития ПЭ в группе с ХрПН по сравнению с группой сравнения составило  $OR = 6,06$  (95% доверительный интервал [3,11; 11,79]). Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота ПЭ в группе с ХрПН статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, риск развития ПЭ при ХПН достоверно повышен (Таблица 12).

Таблица 13 – Риск присоединения ПЭ в группе «ХГН» vs Группа контроля

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХГН	Группа сравнения	
Преэклампсия	Нет	67 (71,3%)	384 (96,0%)	451
	Да	<b>27 (28,7%)</b>	<b>16 (4,0%)</b>	43
Всего		94	400	494

Аналогичным образом был проведён расчёт риска развития ПЭ у пациенток с ХГН. Данные представлены в таблице 13. Среди пациенток группы сравнения ПЭ встречалась в 4,0% случаев. Среди пациенток с ХГН – в 28,7% случаев. Отношение шансов развития ПЭ в группе с ХГН по сравнению с группой сравнения составило  $OR = 9,67$ ; 95% доверительный интервал [4,95; 18,91]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группе с ХГН

статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, риск развития ПЭ у пациенток с ХГН достоверно повышен.

Таким образом, вошедшие в наше исследование такие экстрагенитальные заболевания как СД1, СД2, Хр.ПН, ХГН, имеющие в своих клинико-лабораторных проявлениях симптомы, сходные с ПЭ, достоверно повышают риск ПЭ в сравнении с контрольной группой. Стоит отметить, что для пациенток с ХАГ выявлена лишь тенденция к повышенному статистически достоверному риску ПЭ.

### 3.2 Риск преждевременных родов в случае присоединения преэклампсии для различных экстрагенитальных заболеваний

Для решения поставленных задач, нами были рассчитан риск преждевременных родов в исследуемых группах для пациенток с ПЭ.

Таблица 14 – Риск преждевременных родов в группе СД 1, имевших ПЭ vs Группа сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		СД 1 типа	Группа сравнения	
Роды до 37 недель	Нет	26 (74,3%)	367 (91,8%)	393
	Да	<b>9 (25,7%)</b>	<b>33 (8,3%)</b>	42
Всего		35	400	435

Согласно таблице 14, среди пациенток группы сравнения преждевременные роды встречались в 8,3 % случаев. У пациенток с СД1 - в 25,7% случаев. Коэффициент вероятности выявления риска преждевременных родов в группах с СД1 и ПЭ по сравнению с группой сравнения  $OR = 3,85$  с 95% доверительным интервалом [1,67; 8,90]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, риск преждевременных родов в группе с СД и ПЭ 1 типа значительно выше, чем в группе сравнения,  $p = 0,002$ .

Таблица 15 – Риск преждевременных родов в группе «СД 2 типа» vs Группа сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		СД 2 типа	Группа сравнения	
Роды до 37 недель	Нет	93 (83,8%)	367 (91,8%)	460
	Да	<b>18 (16,2%)</b>	<b>33 (8,3%)</b>	51
Всего		111	400	511

Риск преждевременных родов у пациенток с СД2 представлен в таблице 15. Среди пациенток группы сравнения преждевременные роды встречались в 8,3 % случаев. Среди пациенток с СД 2 типа и ПЭ – в 16,2 % случаев. Отношение шансов обнаружить преждевременные роды в группе с СД 2 типа с ПЭ к группе сравнения  $OR = 2,15$ , при этом 95% доверительный интервал [1,16; 3,99]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, риск преждевременных родов в группе с СД 2 и ПЭ статистически значимо выше, чем в группе контроля,  $p = 0,015$ .

Таблица 16 – Риск преждевременных родов в группе «ХАГ» и ПЭ vs Группа сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХАГ	Группа сравнения	
Роды до 37 недель	Нет	69 (92,0%)	367 (91,8%)	436
	Да	6 (8,0%)	33 (8,3%)	39
Всего		75	400	475

Как представлено в таблице 16 среди пациенток группы сравнения преждевременные роды встречались в 8,3 % случаев. Среди пациенток с ХАГ и ПЭ - в 8,0 % случаев. Отношение шансов преждевременных родов в группе с ХАГ и ПЭ к группе сравнения  $OR = 0,97$ , при этом 95% доверительный интервал [0,39; 2,40]. Поскольку 95% ДИ содержит 1, частота риска преждевременных родов в группе с ХАГ и ПЭ не имеет статистической достоверности по отношению к группе сравнения,  $p = 0,942$ .

Таблица 17 – Риск преждевременных родов в группе с ХрПН и ПЭ vs Группе сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХрПН	Группа сравнения	
Роды до 37 недель	Нет	99 (79,8%)	367 (91,8%)	466
	Да	<b>25 (20,2%)</b>	<b>33 (8,3%)</b>	58
Всего		124	400	524

Также был произведен расчет и для пациенток с ХрПН и ПЭ. Как представлено в таблице 17 среди пациенток группы сравнения преждевременные роды встречались в 8,3 % случаев, среди пациенток с ХрПН и ПЭ - в 20,2 % случаев. Отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с ХрПН и ПЭ к группе сравнения  $OR = 2,81$ , при этом 95% доверительный интервал [1,60; 4,94]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, риск преждевременных родов в группе с ХрПН и ПЭ статистически значимо выше, чем в группе сравнения,  $p < 0,001$ .

Таблица 18 – Риск преждевременных родов в группе с «ХГН» и ПЭ vs Группе сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХГН	Группа сравнения	
Роды до 37 недель	Нет	79 (84,0%)	367 (91,8%)	446
	Да	<b>15 (16,0%)</b>	<b>33 (8,3%)</b>	48
Всего		94	400	494

Аналогично был произведен расчет риска преждевременных родов и для пациенток с ХГН и ПЭ. Как представлено в таблице 18 среди пациенток группы сравнения преждевременные роды встречались в 8,3 % случаев, среди пациенток с ХГН и ПЭ - в 16,0 % случаев. Отношение вероятности обнаружения ПЭ в группе с ХГН и ПЭ в группе сравнения составляет  $OR = 2,11$ , где 95% доверительный интервал равен [1,09; 4,07]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, риск преждевременных родов статистически значительно выше в группе ХГН и ПЭ, чем в группе сравнения,  $p = 0,026$ .

Таким образом можно сделать вывод, что ПЭ увеличивает риск преждевременных родов в группах пациенток с СД 1 и СД 2 типа, ХГН, Хр.Пн.

### 3.3 Риск рождения детей с низкой массой тела для экстрагенитальных заболеваний в случаях осложнения беременности преэклампсией

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.

Таблица 19 – Риск рождения маловесных детей в случае присоединения ПЭ при «СД 1 типа» vs Группа сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		СД I типа	Группа сравнения	
Низкая масса тела (до 2500 г)	Нет	31 (88,6%)	360 (90,0%)	391
	Да	4 (11,4%)	40 (10,0%)	44
Всего		35	400	435

При сопоставлении риска рождения детей с низкой массой тела в группе пациенток с СД1 и ПЭ с группой сравнения, выявлено, что частота рождения маловесных детей в группе сравнения определялась в 10,0 % случаев, при СД1 и ПЭ в 11,4 % случаев. Отношение шансов обнаружить риск рождения детей с низкой массой тела в группе с СД 1 и ПЭ к группе сравнения  $OR = 1,16$ , при этом 95% доверительный интервал [0,39; 3,46]. Поскольку 95% ДИ содержит 1, риск рождения детей с низкой массой тела в группе с СД 1 и ПЭ статистически незначим,  $p = 0,788$  (Таблица 19).

Таблица 20 – Риск рождения маловесных детей в случае присоединения ПЭ в группе «СД 2» vs Группа сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		СД 2 типа	Группа сравнения	
Низкая масса тела (до 2500 г)	Нет	91 (82,0%)	360 (90,0%)	451
	Да	<b>20 (18,0%)</b>	<b>40 (10,0%)</b>	60
Всего		111	400	511

При определении риска рождения детей с низкой массой тела в группе пациенток с СД 2 с присоединением ПЭ выявлено, что среди пациенток группы сравнения частота рождения маловесных детей встречается в 10,0 % случаев. Среди пациенток с СД2 типа и ПЭ в - в 18,0 % случаев. Отношение шансов обнаружить риск рождения детей с низкой массой тела в группе с СД 2 типа и присоединившейся ПЭ к группе сравнения  $OR = 1,98$ , при этом 95% доверительный интервал [1,10; 3,55]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, риск рождения детей с низкой массой тела в группе с СД 2 типа статистически значим,  $p = 0,022$  (Таблица 20).

Таблица 21 – Риск рождения маловесных детей в случае присоединения ПЭ в группе «ХАГ» vs Группа сравнения

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХАГ	Группа сравнения	
Низкая масса тела (до 2500 г)	Нет	67 (89,3%)	360 (90,0%)	427
	Да	8 (10,7%)	40 (10,0%)	48
Всего		75	400	475

При определении риска рождения детей с низкой массой тела в группе у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, выявлено, что в группе сравнения рождение маловесных детей встречается в 10,0 % случаев. Среди пациенток с ХАГ и ПЭ – в 10,7 % случаев. Отношение шансов обнаружить риск рождения

детей с низкой массой тела в группе с ХАГ к группе сравнения  $OR = 1,07$ , при этом 95% доверительный интервал  $[0,48; 2,40]$ . Поскольку 95% ДИ содержит 1, риск рождения детей с низкой массой тела в группе с ХАГ статистически недостоверно,  $p = 0,860$  (Таблица 21).

Таблица 22 – Риск рождения маловесных детей в случае присоединения ПЭ в группе ХрПн» vs Группа сравнения группа

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХрПн	Группа сравнения	
Низкая масса тела (до 2500 г)	Нет	100 (80,6%)	360 (90,0%)	460
	Да	<b>24 (19,4%)</b>	<b>40 (10,0%)</b>	64
Всего		124	400	524

При определении риска рождения детей с низкой массой тела в группе у пациенток с ХрПн и присоединившейся ПЭ выявлено, что данный показатель соответствует 10,0 % случаев в группе сравнения. Среди пациенток с ХрПн и ПЭ частота рождения таких детей - 19,4 %. Отношение шансов обнаружить риск рождения детей с низкой массой тела в группе с ХрПн и присоединившейся ПЭ к группе сравнения  $OR = 2,16$ , при этом 95% доверительный интервал  $[1,24; 3,75]$ . Поскольку 95% ДИ не содержит 1, риск рождения детей с низкой массой тела в группе с ХрПн статистически значимо, чем в группе сравнения  $p = 0,006$ , т.е. риск достоверен (Таблица 22).

Таблица 23 – Риск рождения маловесных детей в случае присоединения ПЭ в группе ХГН vs Группа сравнения группа

Показатель		Сравниваемые группы		Всего
		ХГН	Группа сравнения	
Низкая масса тела (до 2500 г)	Нет	79 (84,0%)	360 (90,0%)	439
	Да	15 (16,0%)	40 (10,0%)	55
Всего		94	400	494

При определении риска рождения детей с низкой массой тела в группе у пациенток с ХГН выявлено, что в группе сравнения частота рождения таких детей соответствовала 10,0 %, при ХГН и присоединении ПЭ она составила 16,0. Отношение шансов обнаружить риск рождения детей с низкой массой тела в группе с ХГН и ПЭ к группе сравнения  $OR = 1,71$ , при этом 95% доверительный интервал  $[0,90; 3,25]$ . Поскольку 95% ДИ содержит 1, риск рождения детей с низкой массой тела в группе с ХГН и ПЭ статистически незначимо,  $p = 0,102$  (Таблица 23).

Проанализировав полученные данные можно сделать вывод что риск рождения детей с массой тела менее 2,5 кг достоверен в группах пациенток с СД 2 и Хр.Пн в случае осложнения гестации ПЭ.

### **3.4 Симптомы преэклампсии при различных экстрагенитальных заболеваниях**

Поскольку симптомы течения ПЭ, сходны с симптомами при различных экстрагенитальных заболеваниях таких как: СД1 и СД 2 типов, ХАГ, Хр.Пн, ХГН нами были проанализированы симптомы течения ПЭ у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями. Данные представлены в таблице 24.

Значимым признаком явилась гиперпротеинурия *de novo*, так и гиперпротеинурия прогрессирование в группах с СД 1 и СД 2 типов, ХАГ, Хр.Пн и ХГН, а так же группе сравнения( $p < 0,001$ ) [17].

Также АГ *de novo* явилась статистически значимым признаком для всех исследованных групп у пациенток с ПЭ( $p < 0,001$ ).

Аналогичным образом проанализировав отеки *de novo* была получена статистически значимая зависимость во всех исследуемых группах( $p < 0,001$ ).

Таким образом можно заключить что симптомы характерные для течения ПЭ АГ, протеринурия, отеки, так же встречаются у пациенток с экстаргенитальными заболеваниями.

Таблица 24 – Симптомы ПЭ при различных экстрагенитальных заболеваниях

Показатель	СД 1 n = 35			СД 2 n = 111			ХАГ n = 75			ХПИН n = 124			ХГН n = 94			Группа сравнения n = 400			p •
	ПЭ + n=8, абс. (%)	ПЭ – n=27, абс. (%)	Всего	ПЭ + n=27, абс. (%)	ПЭ – n = 84, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 7, абс. (%)	ПЭ – n = 68, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 25, абс. (%)	ПЭ – n = 99, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 27, абс. (%)	ПЭ – n = 67, абс. (%)	Всего	ПЭ + n = 16, абс. (%)	ПЭ – n = 384, абс. (%)	Всего	
Гиперпротеинурия de novo	5 (100)	0	5	3 (42,9)	4 (57,1)	7	6 (100)	0	6	13 (100)	0	13	2 (40,0)	3 (60,0)	5	14 (100)	0	14	<0,001
Гиперпротеинурия прогрессирующее	3 (100)	0	3	24 (100)	0	24	1 (100)	0	1	7 (100)	0	7	9 (37,5)	15 (62,5)	24	2 (100)	0	2	<0,001
АГ de novo	6 (100)	0	6	8 (100)	0	8	2 (100)	0	2	22 (71,0)	9 (29,0)	31	8 (100)	0	8	7 (100)	0	7	<0,001
АГ прогрессирующее	2 (100)	0	2	19 (100)	0	19	5 (100)	0	5	3 (100)	0	3	19 (100)	0	19	9 (100)	0	9	-
Отеки de novo	0	4 (100)	4	3 (18,8)	13 (81,3)	16	7 (100)	0	7	16 (100)	0	16	3 (100)	0	3	15 (100)	0	15	<0,001
Отеки прогрессирующего	8 (100)	0	8	24 (100)	0	24	0	0	0	9 (100)	0	9	24 (100)	0	24	1 (100)	0	1	-
Всего	38	14	51	124	17	141	35	0	35	114	24	138	129	67	196	80	0	80	

### **3.5 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность PIGF, sFlt-1 и их отношения sFlt-1/ PIGF для диагностики умеренной и тяжелой преэклампсии**

Для проведения анализа полученных данных использован метод моделирования процессов.

В нашем случае используется моделирование изменения уровней трех индикаторных параметров - белков PIGF, sFlt-1 и их отношения sFlt-1/ PIGF от времени, то есть от гестационного срока в обычном состоянии у пациенток без ПЭ, а также для пациенток с экстрагенитальными заболеваниями и при патологических нарушениях, таких, как умеренная и тяжелая ПЭ. Метод основан на сравнении заведомо патологических записей процессов с «эталонными» вариантами, зарегистрированными при отсутствии признаков ПЭ в течение всего периода наблюдения [42].

Эталоны строятся для каждого индикатора по единой процедуре. В качестве «эталона» выступает скользящий норматив, полученный по всей совокупности благополучных записей [24]. Весь диапазон гестационных сроков разбит на двухнедельные интервалы, более мелкое дробление нельзя использовать из-за малого количества наблюдений.

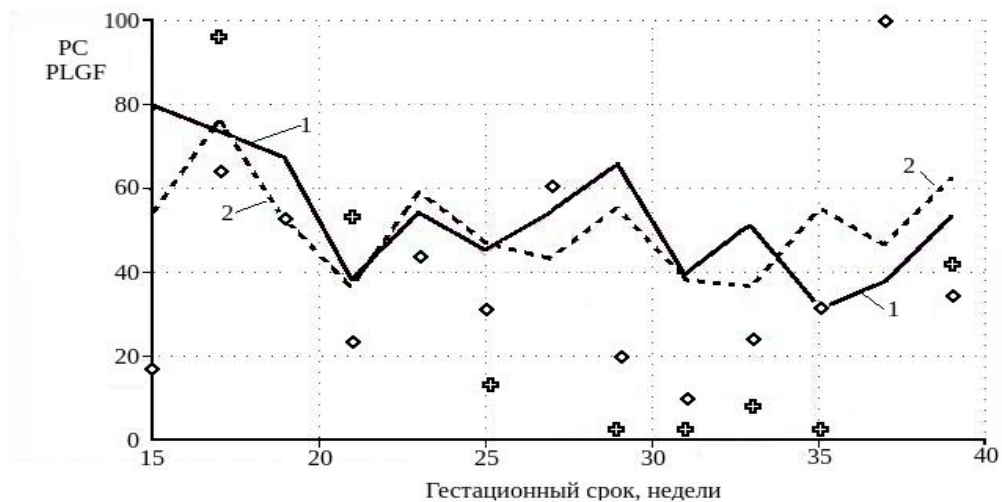
Для каждого интервала распределение значений индикатора аппроксимируется подходящей функцией. Тем самым удается назначить каждой точке ее вероятностную оценку или, что эквивалентно, перцентильную оценку, в 100 раз больше. Метод позволяет снабдить все наблюдения перцентильными оценками, фиксирующими положение каждой точки относительно эталона своего индикатора.

Для каждого индикатора процедура повторяется. Для визуализации результатов построены графики с модельными кривыми – линиями медианы и квартилей. На эти графики наносимы перцентильные точки наблюдений. Общие перцентильные шкалы (0-100) упрощают сравнение динамики разнородных показателей. Теперь любое измерение можно сравнивать в перцентильях с

модельными кривыми. Эта процедура позволяет сформировать критерии прогноза ПЭ по каждому из маркеров.

Далее для группы сравнения были просчитаны прецентильные шкалы, построены графики зависимости медиан и квартилей распределений концентрации белков PIGF и sFlt-1 и их отношения sFlt-1/ PIGF в зависимости от гестационного срока. Аналогичным образом проделана работа и для пациенток с экстрагениальной патологией.

### 3.5.1 Анализ маркера PIGF



Примечание: 1 линия – пациентки из группы сравнения. 2 линия – пациентки без ПЭ, с экстрагениальными заболеваниями. ◇ - умеренная ПЭ. ✚ - тяжелая ПЭ.

Рисунок 5 – Зависимость медианы маркера PIGF от гестационного срока

Таблица 25 – Значения маркера PIGF в зависимости от гестационного срока

Пациентки без ПЭ		Пациентки без ПЭ, с экстрагениальной патологией		Пациентки с умеренной ПЭ		Пациентки с тяжелой ПЭ	
Нед.	PIGF перц.	Нед.	PIGF перц.	Нед.	PIGF перц.	Нед.	PIGF перц.
15	80	15	54	15	17	15	--
17	73	17	76	17	64	17	96
19	67	19	52	19	53	19	--

## Продолжение Таблицы 25

21	38	21	36	21	23	21	53
23	54	23	59	23	44	23	--
25	45	25	47	25	30	25	13
27	54	27	43	27	61	27	--
29	66	29	55	29	20	29	2
31	39	31	38	31	9,1	31	2,1
33	51	33	36	33	24	33	8
35	31	35	55	35	31	35	2,7
37	38	37	46	37	100	37	--
39	53	39	62	39	35	39	42

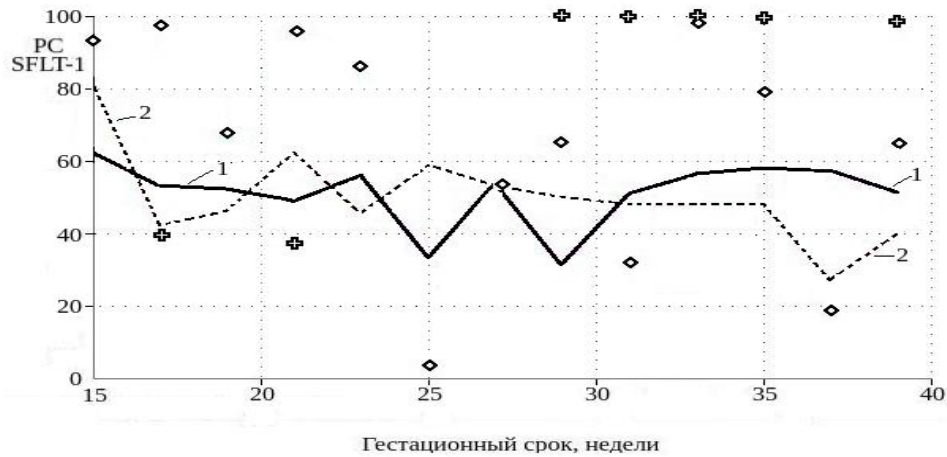
Как видно по данным рисунка 5 и таблицы 25, медианы пациенток без экстрагенитальной патологии и ПЭ близки к 50-му перцентилю, почти все точки кривых лежат внутри интервала между 25-м и 75 -м перцентилями 1 – линия. Выбилась самая первая точка на 15 неделе, но, учитывая, что там только одно измерение, оно не является статистически значимым.

Аналогичным образом прослежены и пациентки без ПЭ, но с экстрагенитальными заболеваниями, которые имеют в основном перцентили маркера PlGF, также вблизи 50-го перцентиля, как и пациентки без экстрагенитальной патологии и ПЭ 2 – линия.

Проанализировав данные, полученные у пациенток с умеренной формой ПЭ и экстрагенитальными заболеваниями – ромбики (на рисунке) – выяснилось, что эти пациентки имеют перцентили в большинстве случаев вблизи 25-го перцентиля или ниже. Это 8 точек из 13, однако есть один выброс до перцентиля 100 [42].

Пациентки с тяжелой формой ПЭ, имеющие экстрагенитальные заболевания, на рисунке отмечены крестом, имеют перцентили, выходящие за пределы межквартильного интервала 25 – 75 -го. Это 5 пациенток из 8. Первая точка на 17 неделе статистически незначима.

### 3.5.2 Анализ маркера sFlt-1



Примечание: 1 линия – пациентки из группы сравнения. 2 линия – пациентки без ПЭ, с экстрагенитальными заболеваниями.  $\diamond$  - умеренная ПЭ.  $\oplus$  - тяжелая ПЭ.

Рисунок 6 – Зависимость медианы маркера sFlt-1 от гестационного срока

Таблица 26 – Значения маркера sFlt-1 в зависимости от гестационного срока

Пациентки без ПЭ		Пациентки без ПЭ, с экстрагенитальной патологией		Пациентки с умеренной ПЭ		Пациентки с тяжелой ПЭ	
Нед.	sFlt-1 перц.	Нед.	sFlt-1 перц.	Нед.	sFlt-1 перц.	Нед.	sFlt-1 перц.
15	62	15	81	15	93	15	--
17	53	17	42	17	98	17	40
19	52	19	46	19	67	19	--
21	49	21	62	21	96	21	37
23	56	23	45	23	86	23	--
25	33	25	59	25	3,5	25	--
27	54	27	53	27	52	27	--
29	31	29	50	29	66	29	100
31	51	31	48	31	32	31	100
33	56	33	48	33	100	33	100
35	58	35	48	35	79	35	100
37	57	37	27	37	19	37	--
39	51	39	40	39	65	39	99

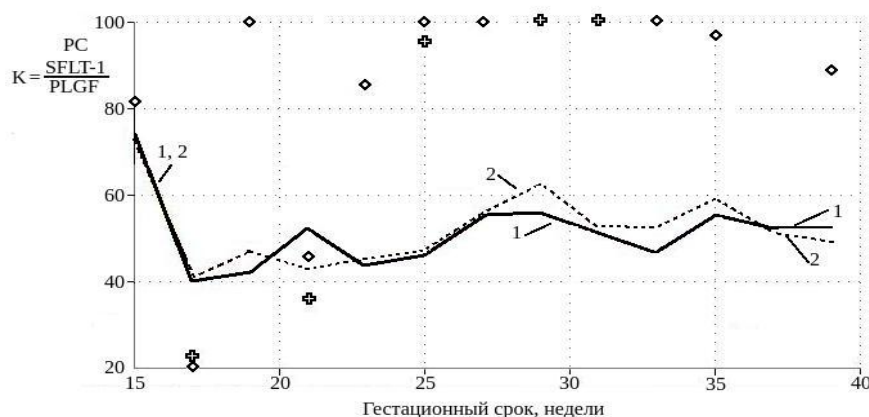
Таким же образом произведен анализ маркера sFlt-1, как видно из рисунка и таблицы, медиана у пациенток без экстрагенитальной патологии и ПЭ 1 - линия, имеет значения вблизи 50-го перцентиля: практически все значения находятся внутри межквартильного интервала перцентилей 25 – 75 – го.

2 – линия – пациентки без ПЭ, но с экстрагенитальными заболеваниями – также находится внутри межквартильного интервала перцентилей, кроме значений на 15-16 неделях, где очень мало измерений.

Ромбом обозначены пациентки с умеренной формой ПЭ и экстрагенитальными заболеваниями. Они имеют завышенные значения sFlt-1. 6 точек из 13 лежат на верхней границе интервала и выше, а две точки – вблизи нижней границы интервала.

Пациентки с тяжелой формой ПЭ и экстрагенитальными заболеваниями, обозначенные крестом, имеют очень высокие перцентили sFlt-1, начиная с III триместра. В начале беременности два значения перцентиля находятся внутри межквартильного интервала.

### 3.5.3 Анализ соотношения маркеров sFlt-1/ PIGF



Примечание: 1 линия – пациентки из группы сравнения. 2 линия – пациентки без ПЭ, с экстрагенитальными заболеваниями.  $\diamond$  - умеренная ПЭ.  $\oplus$  - тяжелая ПЭ.

Рисунок 7 – Зависимость медианы соотношения маркеров sFlt-1/ PIGF от гестационного срока

Таблица 27 – Значения соотношения маркеров sFlt-1/ PlGF в зависимости от гестационного срока

Пациентки без ПЭ		Пациентки без ПЭ, с экстрагенитальной патологией		Пациентки с умеренной ПЭ		Пациентки с тяжелой ПЭ	
Нед.	sFlt-1/ PlGF перц.	Нед.	sFlt-1/ PlGF перц.	Нед.	sFlt-1/ PlGF перц.	Нед.	sFlt-1/ PlGF перц.
15	75	15	41	15	100	15	--
17	48	17	37	17	87	17	23
19	38	19	51	19	58	19	--
21	51	21	56	21	89	21	35
23	43	23	43	23	71	23	--
25	46	25	47	25	20	25	--
27	54	27	66	27	52	27	--
29	34	29	63	29	97	29	100
31	49	31	56	31	92	31	100
33	41	33	60	33	93	33	100
35	61	35	44	35	76	35	100
37	59	37	49	37	3,9	37	--
39	53	39	24	39	70	39	88

Проанализировав данные, как видно из рисунка и таблицы, медиана отношения маркеров sFlt-1/ PlGF у пациенток без экстрагенитальной патологии и ПЭ 1 - линия имеет значение вблизи 50-го перцентиля: практически все значения находятся внутри межквартильного интервала перцентилей 25 – 75-го. 2 – линия – пациентки без ПЭ, но с экстрагенитальными заболеваниями – также лежит внутри межквартильного интервала перцентилей. Практически кривые 1 и 2 повторяют друг друга.

Почти все точки на графике и ромбики, и крестики лежат гораздо выше верхней границы, выше 75-го перцентиля. И 2 точки – ниже нижней границы – 25-го перцентиля.

Проведя анализ полученных данных, можно сделать вывод, что значения маркеров sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF, у пациенток без экстрагенитальной патологии и ПЭ находится в коридоре между 25 и 75 перцентилем, как у пациенток с экстрагенитальной патологией. Без ПЭ экстрагенитальные заболевания никак не проявляют себя.

При изучении динамики маркеров sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF у пациенток с экстрагенитальной патологией при умеренной и тяжелой ПЭ можно сделать следующие выводы: у пациенток с тяжелой ПЭ первым реагирует маркер PlGF, у пациенток с умеренной ПЭ ранним маркером является SFLT-1. Также напрашивается вывод, что любое из изменений маркеров даже при однократном измерении может привести к развитию ПЭ как умеренной, так и тяжелой.

### **3.6 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностики ранней и поздней преэклампсии**

Также нами были проанализированы и ранняя и поздняя ПЭ при помощи маркеров. Для расчётов аналогичным образом были проанализированы каждый из показателей sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями [17, 104].

Как видно из таблицы 28 и рисунка 8, для показателя sFlt-1 статистически значимые данные были получены начиная с 21 недели гестации для пациенток с ПЭ у которых развилась ранняя ПЭ.

Таблица 28 – Сравнение уровня sFlt-1 в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с ранней ПЭ

Срок гестации, нед.	sFlt-1		p
	Без ПЭ	Ранняя ПЭ	
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

Продолжение Таблицы 28

<b>21-24</b>	1480 [1019; 1908]	4421 [2914; 6808]	<b>0,001</b>
<b>24-27</b>	1756 [1096; 2246]	7270 [2658; 12657]	<b>0,016</b>
<b>27-30</b>	1672 [1247; 2109]	8784 [4848; 9106]	<b>0,001</b>
<b>30-33</b>	2016 [1444; 2760]	8041 [5851; 10353]	<b>&lt;0,0001</b>

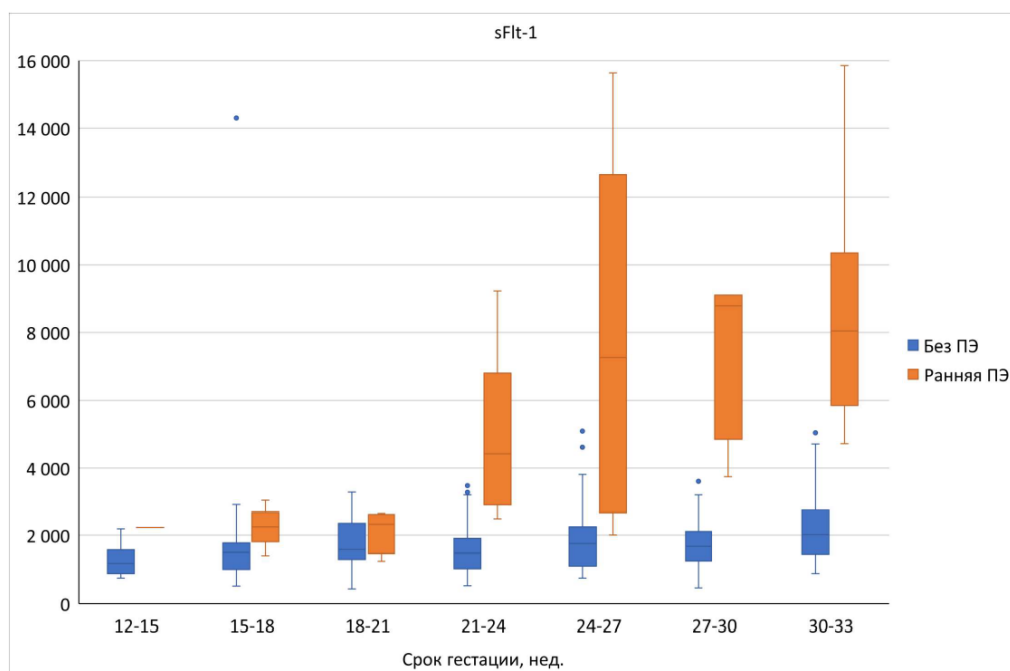


Рисунок 8 – Сравнение уровня sFlt-1 в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с ранней ПЭ

Также проанализирован и PlGF, как видно из таблицы 29 и рисунка 9. Аналогично, как и при расчете sFlt-1, начиная с 21 недели гестации, отмечаются изменения в уровне проангиогенного фактора, однако стоит отметить, что при сроке 21 – 24 недель гестации отмечается лишь тенденция к значимости различий. В последующем различия становятся статистически значимыми.

Таблица 29 – Сравнение уровня PlGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с ранней ПЭ

Срок гестации, нед.	PlGF		p
	Без ПЭ	Ранняя ПЭ	
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

## Продолжение Таблицы 29

<b>21-24</b>	259 [167; 387]	120 [15; 236]	<b>0,053</b>
<b>24-27</b>	350 [236; 537]	78 [15; 166]	<b>0,011</b>
<b>27-30</b>	410 [334; 681]	82 [56; 85]	<b>0,001</b>
<b>30-33</b>	284 [177; 462]	82 [55; 164]	<b>0,0004</b>

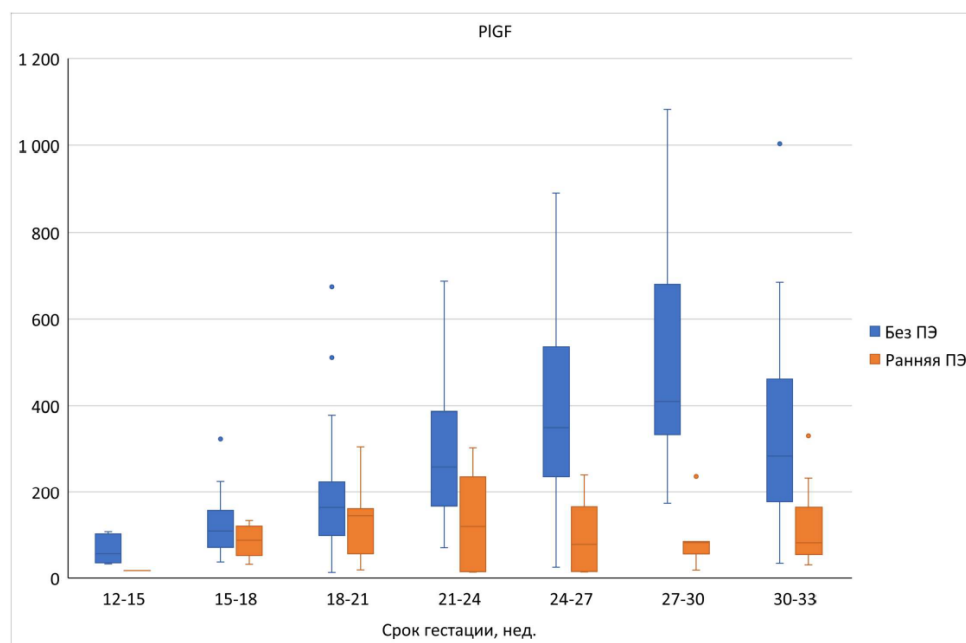


Рисунок 9 – Сравнение уровня PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с ранней ПЭ

При анализе ангиогенного коэффициента sFlt-1/PIGF, как видно из таблицы 30 и рисунка 10 начиная с 21 недели гестации отмечается статистически значимые изменения.

Таблица 30 – Сравнение уровня sFlt-1/PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с ранней ПЭ

Срок гестации, нед.	Ангиогенный коэффициент		p
	Без ПЭ	Ранняя ПЭ	
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
<b>21-24</b>	6,2 [3,4; 10,0]	213,1 [12,6; 424,2]	<b>0,003</b>
<b>24-27</b>	4,3 [3,2; 8,1]	380,3 [13,7; 839,3]	<b>0,003</b>
<b>27-30</b>	3,5 [2,1; 6,2]	103,7 [66,9; 110,9]	<b>0,0004</b>
<b>30-33</b>	6,4 [3,9; 12,3]	79,1 [49,2; 152,7]	<b>&lt;0,0001</b>

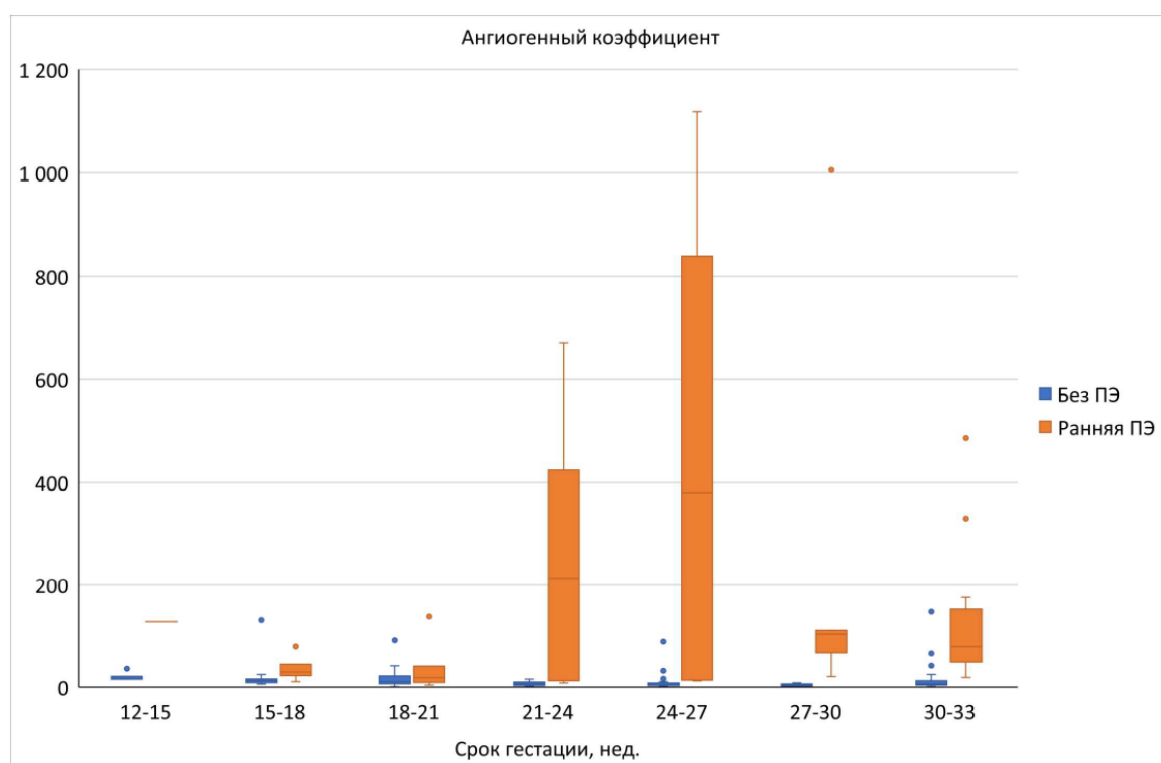


Рисунок 10 – Сравнение уровня sFlt-1/PlGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с ранней ПЭ

Аналогичным образом были проанализированы данные и для поздней ПЭ. Ангиогенный фактор PlGF, при его изучении статистически значимых различий не было получено, кроме срока гестации с 24 – 27 недель при котором было получено статистически значимые различия. Данные представлены в таблице 31 и рисунке 11 [17].

Таблица 31 – Сравнение уровня sFlt-1 в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с поздней ПЭ

Срок гестации, нед.	sFlt-1		p
	Без ПЭ	Поздняя ПЭ	
12-15	1174 [876; 1574]	-	-
15-18	1501 [996; 1773]	-	-
18-21	1584 [1295; 2350]	1435	-
21-24	1480 [1019; 1908]	-	-
<b>24-27</b>	1756 [1096; 2246]	628 [548; 708]	<b>0,027</b>
27-30	1672 [1247; 2109]	2985 [2129; 3840]	0,522
30-33	2016 [1444; 2760]	1479 [1190; 1684]	0,158
33-36	2832 [1722; 4510]	4137 [3517; 5098]	0,125
36-39	2643 [1947; 4639]	2940 [1825; 3588]	0,933

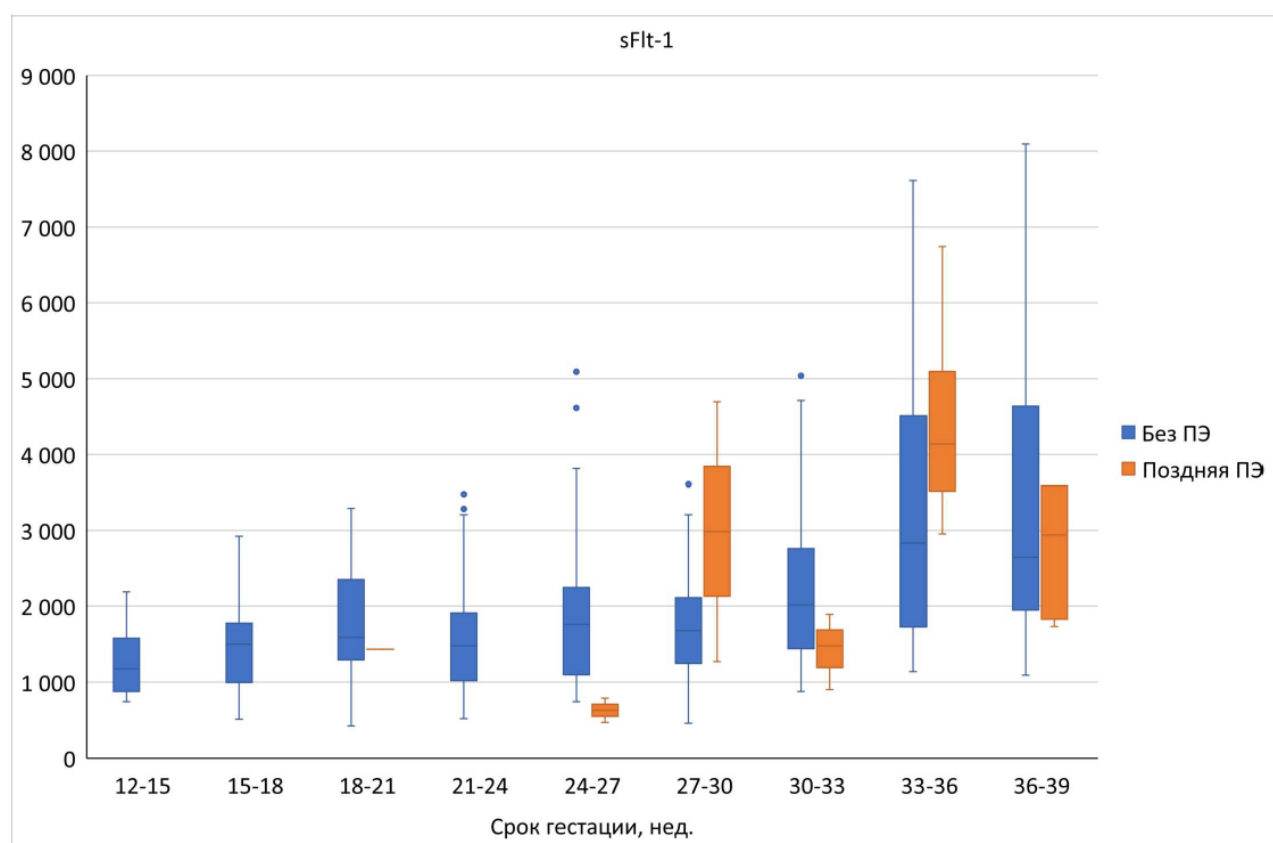


Рисунок 11 – Сравнение уровня sFlt-1 в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с поздней ПЭ

При анализе проангеогенного фактора PlGF, для пациенток у которых развилась поздняя ПЭ как видно из таблицы 32 и рисунка 12, статистически значимых различий получено не было.

Таблица 32 – Сравнение уровня PlGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с поздней ПЭ

Срок гестации, нед.	PlGF		p
	Без ПЭ	Поздняя ПЭ	
12-15	56 [35; 102]	-	-
15-18	109 [71; 157]	-	-
18-21	164 [99; 224]	161,5	-
21-24	259 [167; 387]	-	-
24-27	350 [236; 537]	665 [460; 869]	0,460
27-30	410 [334; 681]	406 [272; 541]	0,522
30-33	284 [177; 462]	99 [96; 794]	0,585
33-36	230 [139; 383]	177 [123; 256]	0,298
36-39	175 [90; 244]	107 [66; 126]	0,371

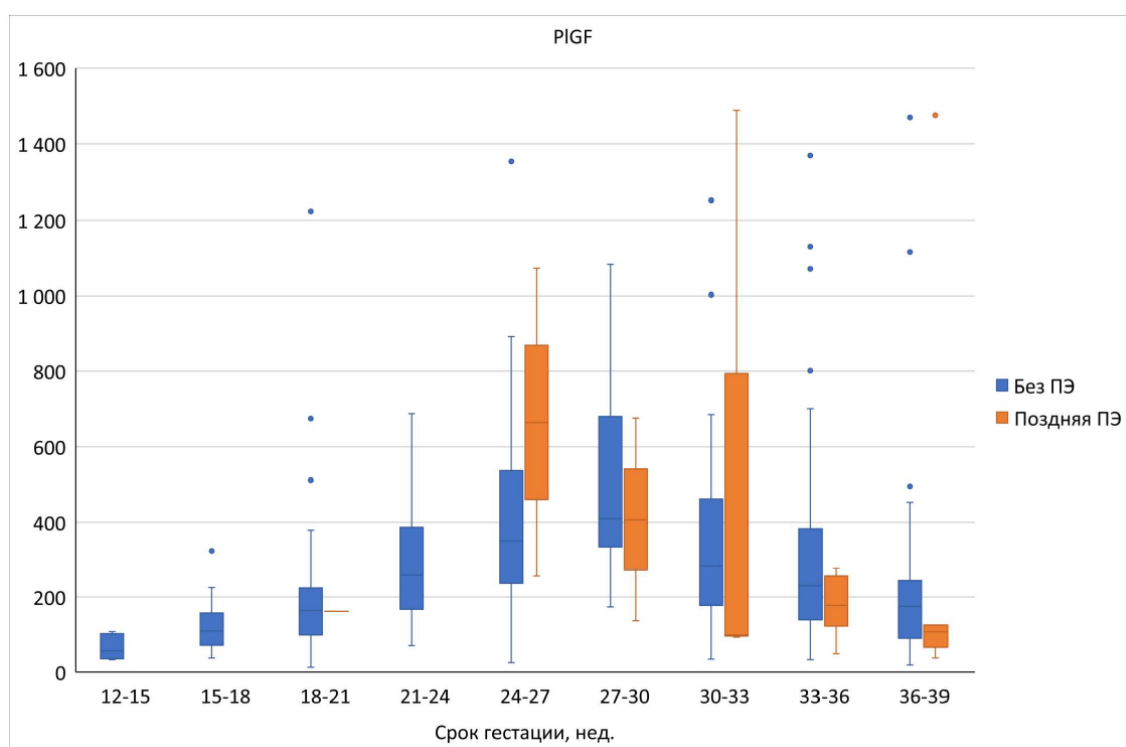


Рисунок 12 – Сравнение уровня PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с поздней ПЭ

Проанализирован и ангиогенный коэффициент sFlt-1/PIGF. При анализе которого были получены статистически значимые изменения только при сроках гестации 27-30 недель, коэффициент значимо выше при поздней ПЭ. Данные представлены в таблице 33 и рисунке 13.

Таблица 33 – Сравнение уровня коэффициента sFlt-1/PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с поздней ПЭ

Срок гестации, нед.	Ангиогенный коэффициент		p
	Без ПЭ	Поздняя ПЭ	
12-15	20,3 [15,6; 20,9]	-	-
15-18	12,4 [8,9; 15,8]	-	-
18-21	10,7 [6,6; 21,8]	8,9	-
21-24	6,2 [3,4; 10,0]	-	-
<b>24-27</b>	4,3 [3,2; 8,1]	1,3 [1,0; 1,6]	<b>0,027</b>
<b>27-30</b>	3,5 [2,1; 6,2]	8,1 [7,5; 8,7]	<b>0,047</b>
30-33	6,4 [3,9; 12,3]	15,0 [7,8; 17,7]	0,682
33-36	11,7 [5,5; 31,6]	24,4 [23,3; 28,7]	0,116
36-39	18,1 [9,0; 40,9]	28,6 [27,5; 46,1]	0,353

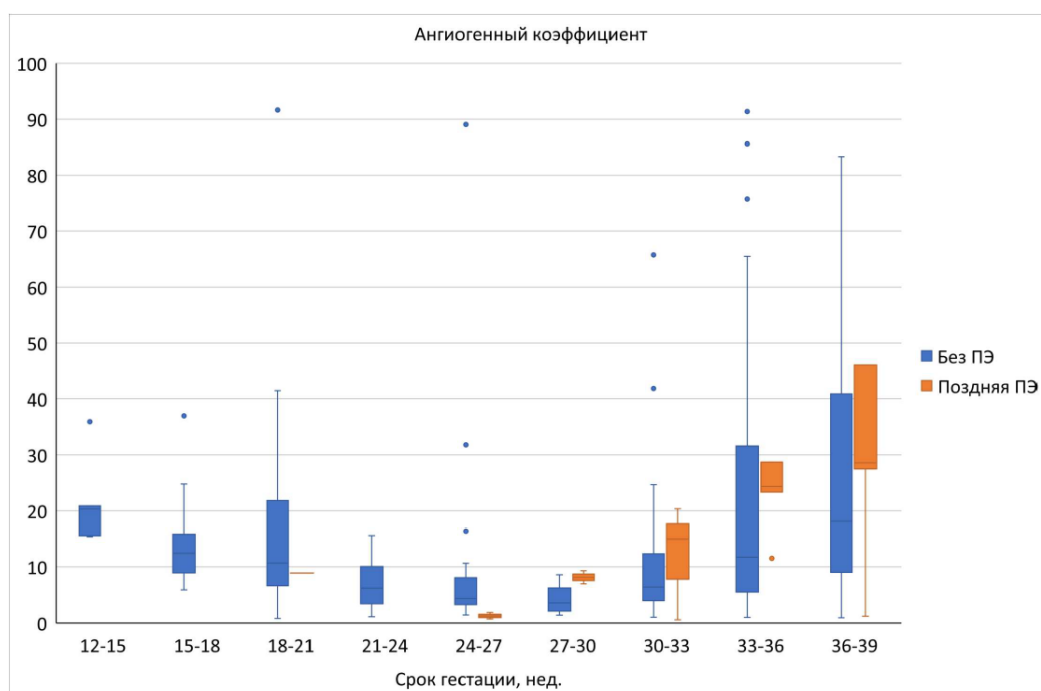


Рисунок 13 – Сравнение уровня коэффициента sFlt-1/PlGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без ПЭ и у пациенток с поздней ПЭ

Таким образом, определение ангиогенных факторов в качестве биомаркера ПЭ высоко эффективно при ранней ПЭ и менее эффективно – при поздней [17].

### 3.7 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностики преэклампсии

Для оценки эффективности антиангиогенных и проангиогенных маркеров у пациенток с ПЭ, нами проанализированы маркеры на всех сроках гестации.

При анализе sFlt-1 как видно из таблицы 34 и рисунка 14, статистически значимые изменения начинаются на сроке гестации 21-24 недель, а также на сроках 27-30 и 30-33 соответственно.

Таблица 34 – Биомаркер sFlt-1 на всех сроках гестации у пациенток с ПЭ

Срок гестации, нед.	sFlt-1		p
	Без ПЭ	ПЭ	
12-15	1174 [876; 1574]	2226	-
15-18	1501 [996; 1773]	2247 [1808; 2676]	0,089

## Продолжение Таблицы 34

18-21	1584 [1295; 2350]	1892 [1442; 2535]	0,779
<b>21-24</b>	1480 [1019; 1908]	4421 [2914; 6808]	<b>0,001</b>
24-27	1756 [1096; 2246]	2440 [1092; 9467]	0,483
<b>27-30</b>	1672 [1247; 2109]	4848 [4220; 8945]	<b>0,001</b>
<b>30-33</b>	2016 [1444; 2760]	6529 [4872; 9777]	<b>0,0002</b>
33-36	2832 [1722; 4510]	4137 [3517; 5098]	0,125
36-39	2643 [1947; 4639]	2940 [1825; 3588]	0,933
39-42	3073 [2877; 3268]	5629	-

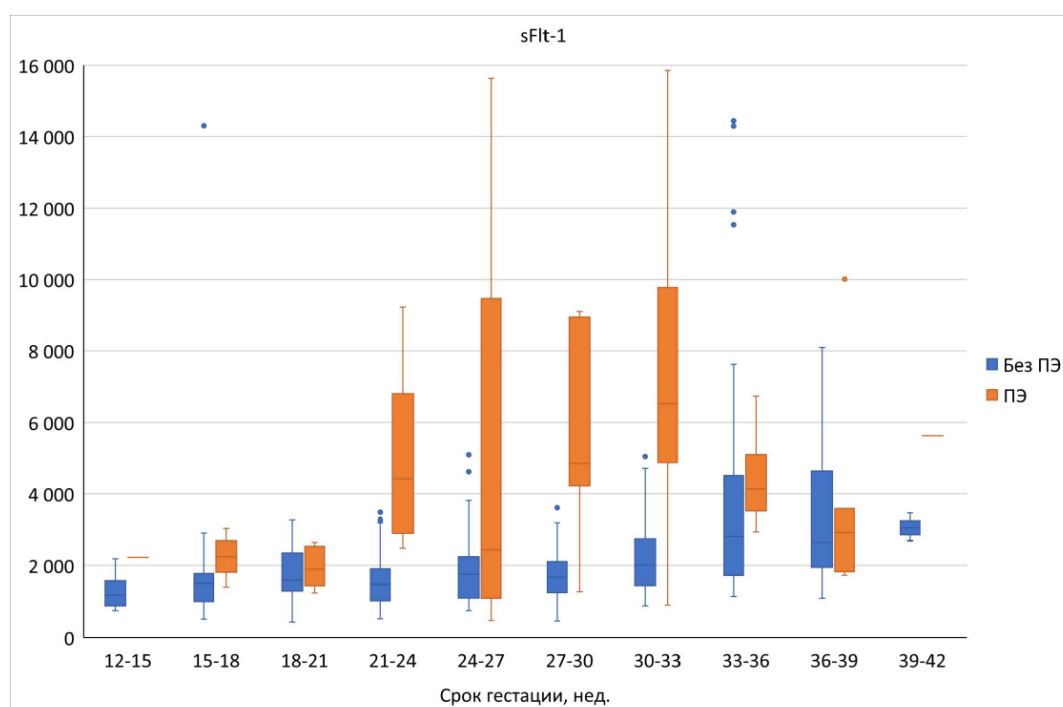


Рисунок 14 – Биомаркер sFlt-1 и на всех сроках гестации у пациенток с ПЭ

Аналогичным образом проанализирован и проангиогенный фактор PLGF, статистически значимые изменения в маркерах отмечаются на сроке гестации 27-30 и 30-33 недель. Данные представлены в таблице 35 и рисунке 15 [17].

Таблица 35 – Биомаркер PLGF на всех сроках гестации у пациенток с ПЭ

Срок гестации, нед.	PLGF		p
	Без ПЭ	ПЭ	
12-15	56 [35; 102]	17	-
15-18	109 [71; 157]	88 [52; 120]	0,282
18-21	164 [99; 224]	153 [78; 161]	0,423

## Продолжение Таблицы 35

21-24	259 [167; 387]	120 [15; 236]	0,053
24-27	350 [236; 537]	191 [47; 252]	0,105
<b>27-30</b>	410 [334; 681]	85 [69; 187]	<b>0,002</b>
<b>30-33</b>	284 [177; 462]	96 [63; 165]	<b>0,001</b>
33-36	230 [139; 383]	177 [123; 256]	0,298
36-39	175 [90; 244]	107 [66; 126]	0,371
39-42	347 [306; 388]	50	-

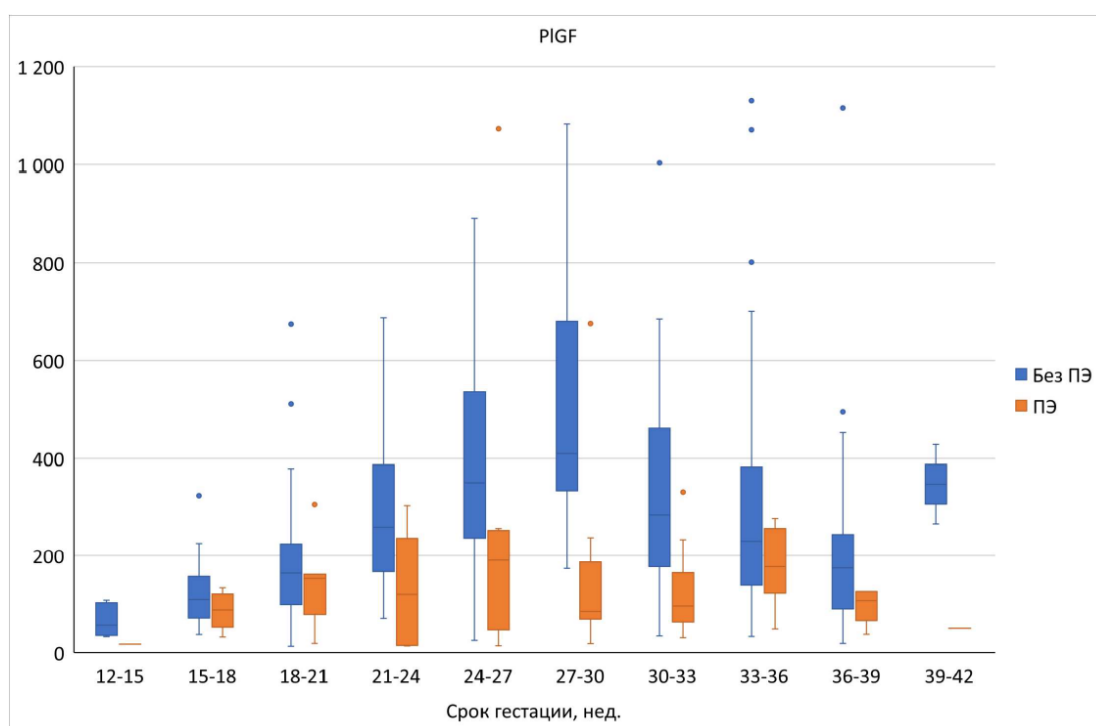


Рисунок 15 – Биомаркер PIGF на всех сроках гестации у пациенток с ПЭ

Произведена и оценка коэффициент  $sFlt-1/PlGF$ , как видно из таблицы 36 и рисунка 16, отмечается изменения статистически значимые начиная с 21-24 недель гестации, а также на сроке 27-30 и 30-33 недель гестации.

Таблица 36 – Ангиогенный коэффициент  $sFlt-1/PlGF$  на всех сроках гестации у пациенток с ПЭ

Срок гестации, нед.	Ангиогенный коэффициент		p
	Без ПЭ	ПЭ	
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]	13,7 [8,9; 35,4]	0,548

## Продолжение Таблицы 36

<b>21-24</b>	6,2 [3,4; 10,0]	213,1 [12,6; 424,2]	<b>0,003</b>
24-27	4,3 [3,2; 8,1]	13,1 [4,4; 563,3]	0,253
<b>27-30</b>	3,5 [2,1; 6,2]	66,9 [14,9; 107,3]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>30-33</b>	6,4 [3,9; 12,3]	61,9 [21,2; 120,5]	<b>&lt;0,0001</b>
33-36	11,7 [5,5; 31,6]	24,4 [23,3; 28,7]	0,116
36-39	18,1 [9,0; 40,9]	28,6 [27,5; 46,1]	0,353
39-42	9,6 [8,0; 11,3]	112,6	-

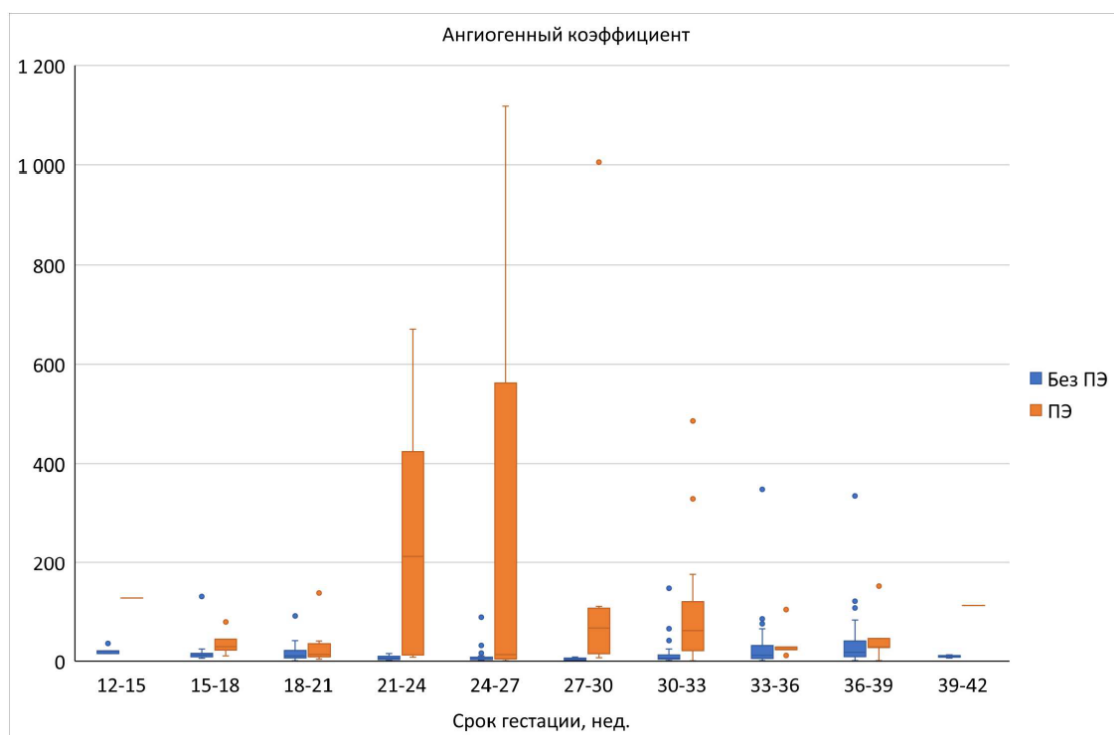


Рисунок 16 – Ангиогенный коэффициент sFlt-1/PlGF на всех сроках гестации у пациенток с ПЭ

Наши расчеты показывают, что маркеры имеют прогностическую ценность с 21 по 33 неделю беременности, причем в этот период могут выявляться как ранняя, так и поздняя ПЭ. После 33 недели гестации эти маркеры становятся неинформативными [17].

### 3.8 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностики времени наступления преэклампсии

Для прогнозирования времени наступления ПЭ в исследованных группах нами были проанализированы ангиогенные и проангиогенные факторы был произведен обратный отсчет сроков гестации до родов.

Так при анализе ангиогенного фактора sFlt-1, были полученные статистически значимые различия начиная с 4 недель до родов ( $p=0,0003$ ). Данные представлены в таблице 37 и рисунке 17 [17].

Таблица 37 – Биомаркер sFlt-1 в динамике без и при ПЭ, обратный отсчет времени до родов

Время до родов, нед.	sFlt-1		p
	Без ПЭ	ПЭ	
-23	1432 [966; 1538]	-	-
-18	1714 [1211; 2290]	1993 [1426; 2676]	0,453
-14	1550 [1043; 2072]	1944 [1239; 2644]	0,628
-10	1832 [1308; 2147]	2162 [1822; 2360]	0,502
-8	1624 [1267; 2560]	2607 [1479; 2875]	0,551
-6	2145 [1634; 2959]	3743 [2816; 4792]	0,232
-4	2130 [1608; 2845]	6115 [4816; 8307]	<b>0,0003</b>
-3	2427 [1849; 3645]	6743 [5324; 8784]	<b>0,008</b>
-2	2734 [1978; 5637]	8087 [3756; 11250]	0,107
-1	3280 [2379; 4246]	6892 [4562; 10353]	<b>0,007</b>

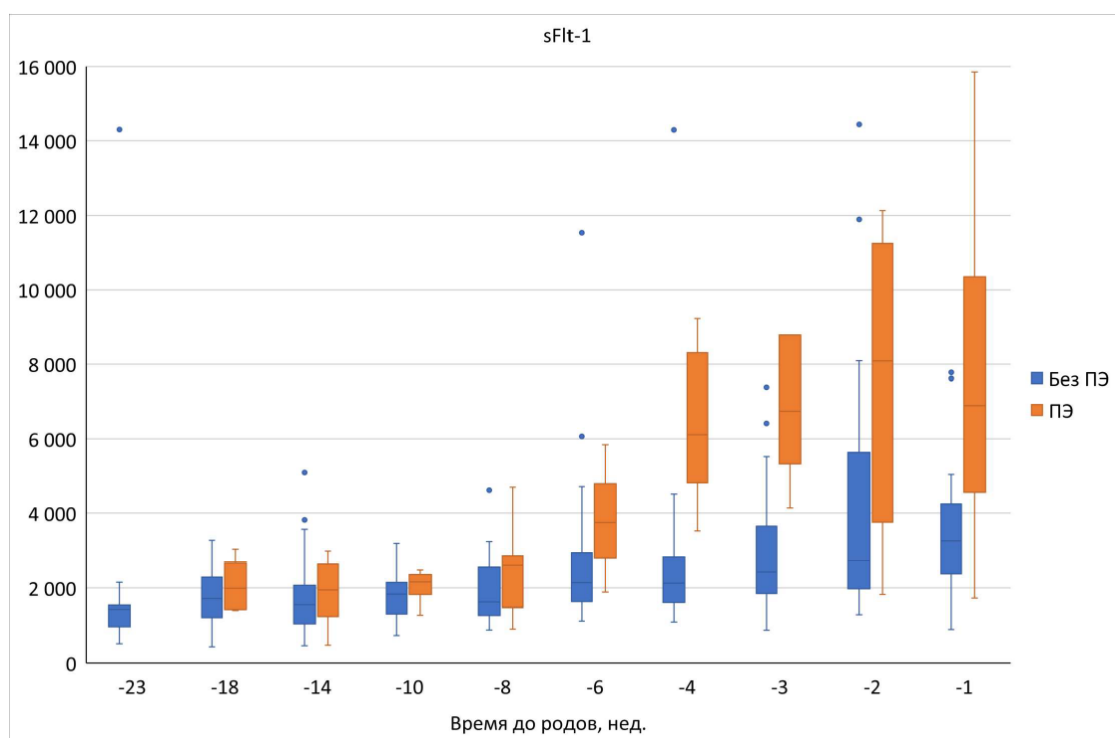


Рисунок 17 – Биомаркер sFlt-1 в динамике без и при ПЭ, обратный отсчет времени до родов

А при анализе проангиогенного фактора PLGF, статистически значимые изменения начинаются с 6 недель до родов ( $p=0,015$ ), как видно из таблицы 38 и рисунка 18 [17].

Таблица 38 – Биомаркер PLGF в динамике без и при ПЭ, обратный отсчет времени до родов

Время до родов, нед.	PLGF		p
	Без ПЭ	ПЭ	
-23	94 [52; 152]	-	-
-18	183 [107; 225]	125 [95; 140]	0,133
-14	346 [224; 503]	223 [145; 256]	0,061
-10	354 [246; 696]	139 [117; 181]	0,024
-8	473 [309; 588]	240 [99; 676]	0,412
<b>-6</b>	283 [148; 516]	56 [35; 74]	<b>0,015</b>
<b>-4</b>	230 [172; 383]	71 [41; 133]	<b>0,003</b>
<b>-3</b>	248 [146; 409]	107 [85; 177]	<b>0,058</b>
-2	210 [125; 341]	210 [90; 312]	0,865
<b>-1</b>	146 [87; 254]	50 [35; 94]	<b>0,006</b>

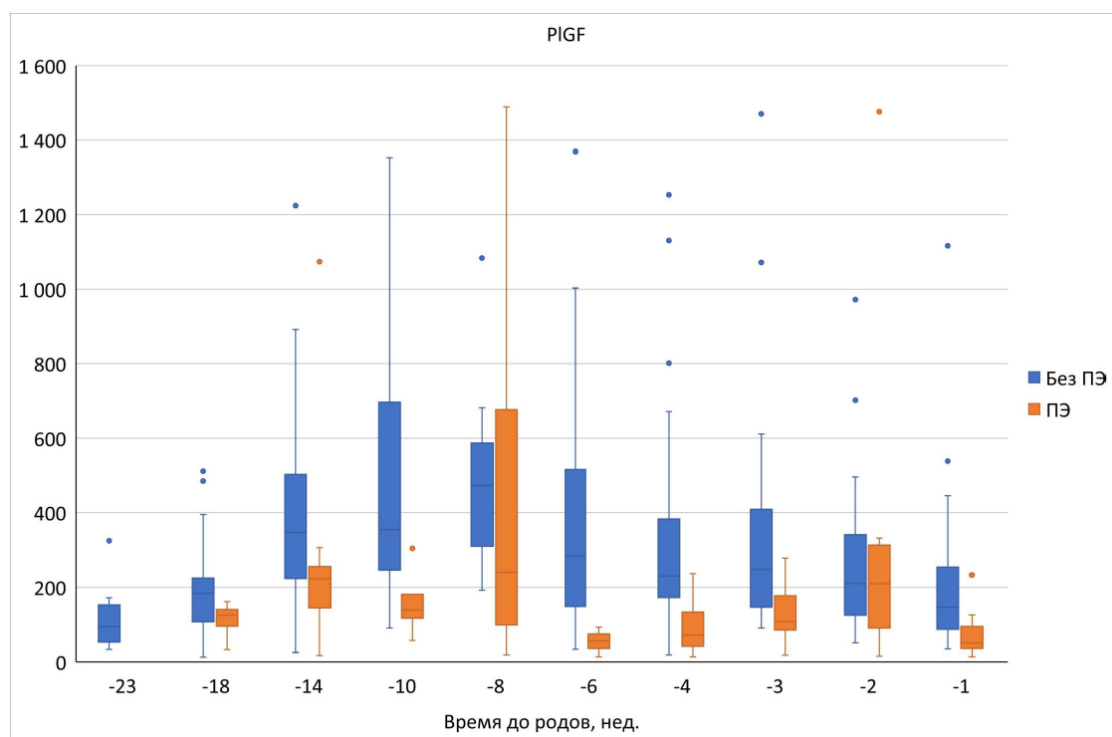


Рисунок 18 – Биомаркер PIGF в динамике без и при ПЭ, обратный отсчет времени до родов

Аналогичным образом был произведен расчёт и для коэффициента sFlt-1/PIGF, при котором видно что. статистически значимые изменения начинаются с 6 недель до родов( $p=0,018$ ). Данные представлены в таблице 39 и рисунке 19 [17].

Таблица 39 – Коэффициент sFlt-1/PIGF в динамике без и при ПЭ, обратный отсчет времени до родов

Время до родов, нед.	Ангиогенный коэффициент		p
	Без ПЭ	ПЭ	
-23	15,5 [9,4; 21,8]	-	-
-18	11,0 [7,1; 15,7]	18,4 [10,1; 39,6]	0,300
-14	4,4 [2,8; 8,1]	12,5 [4,1; 18,3]	0,096
-10	5,0 [1,9; 6,9]	11,8 [9,0; 21,0]	0,009
-8	4,1 [2,3; 5,1]	12,0 [6,9; 15,0]	0,101
<b>-6</b>	<b>6,8 [4,6; 12,6]</b>	<b>66,9 [43,6; 240,1]</b>	<b>0,018</b>
<b>-4</b>	<b>10,0 [3,7; 23,3]</b>	<b>91,8 [43,7; 190,1]</b>	<b>0,0003</b>
<b>-3</b>	<b>12,9 [5,4; 20,8]</b>	<b>49,7 [24,4; 103,7]</b>	<b>0,006</b>
-2	14,9 [6,9; 51,2]	46,4 [13,3; 132,6]	0,329
<b>-1</b>	<b>21,2 [10,4; 42,4]</b>	<b>112,6 [37,3; 252,9]</b>	<b>0,002</b>

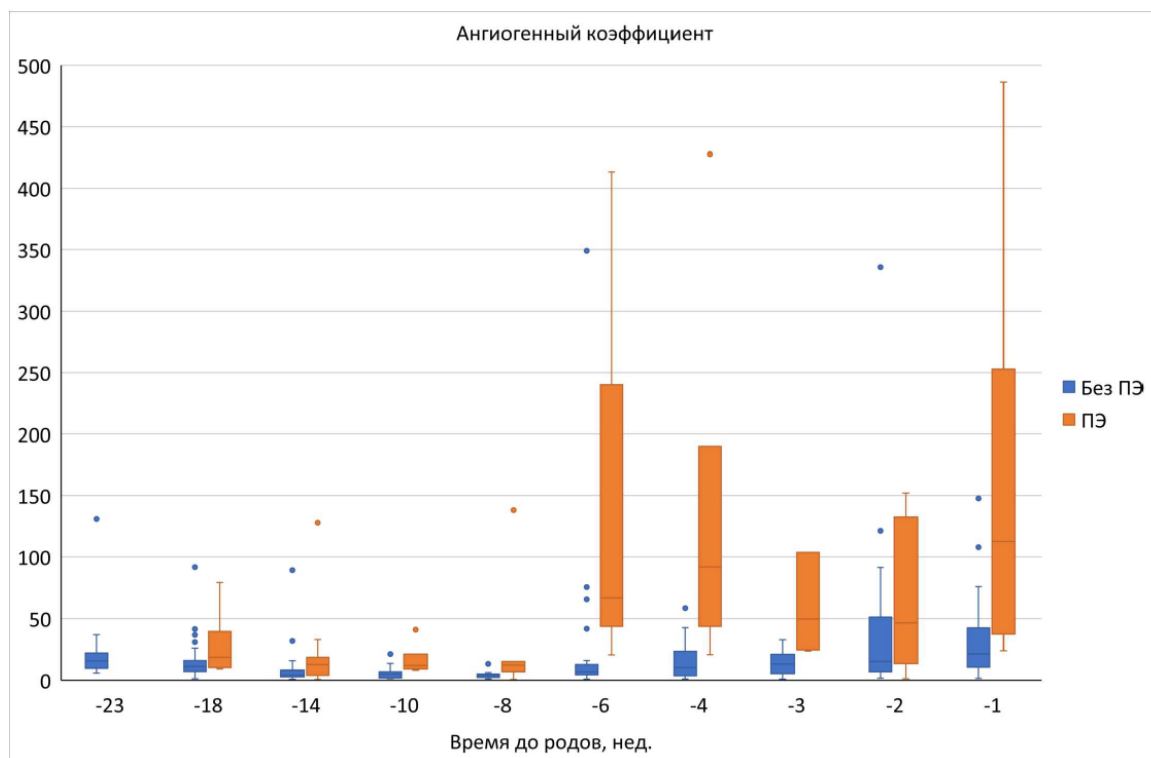


Рисунок 19 – Коэффициент sFlt-1/PlGF в динамике без и при ПЭ, обратный отсчет времени до родов

Проведя анализ антиангиогенных и проангиогенных биомаркеров у пациенток с ПЭ можно сделать вывод что развитие ПЭ можно прогнозировать за 6 недель до родоразрешения [17].

Учитывая все выше изложенное можно заключить ангиогенные маркеры значительно различаются у беременных с ранней ПЭ на сроках беременности с 21 по 33 недели и с поздней – на сроках с 24 по 30 недели [17].

Обобщая сроки, можно утверждать о ценности определения маркеров в конце второго-начале третьего триместров беременности для прогнозирования риска наступления ПЭ [17].

Маркеры имеют различную ценность в плане прогнозирования ПЭ. В порядке убывания этой ценности маркеры располагаются следующим образом.

Ангиогенный коэффициент  $sFlt-1/PlGF >$  Антиангиогенный фактор  $sFlt-1 >$  Проангиогенный фактор  $PlGF$  [17].

Максимальная глубина прогноза риска возникновения ПЭ составляет 6 недель [17].

### 3.9 Маркеры преэклампсии при экстрагенитальных заболеваниях, ценность sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/ PlGF для диагностической значимости

Для решения вопроса о диагностической значимости маркеров была построена ROC – кривая для определения эффективности ангиогенных маркеров в диагностике ПЭ. Для построения ROC-кривых взяты данные определения ангиогенных факторов в 21-33 недели гестации. Точка отсечения для каждого показателя взята при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, т.е. при их наиболее высоких значениях [17].

Для ангиогенного фактора sFlt-1, произведя расчет точкой отсечения стала 3675, т.е ниже этого значения у пациенток развилась ПЭ. Данные представлены на рисунке 20 [17].

При расчёте точкой отсечения для проангиогенного фактора PlGF – 256, как видно из рисунка 21, при значении ниже данной цифры у пациенток развивается ПЭ [17].

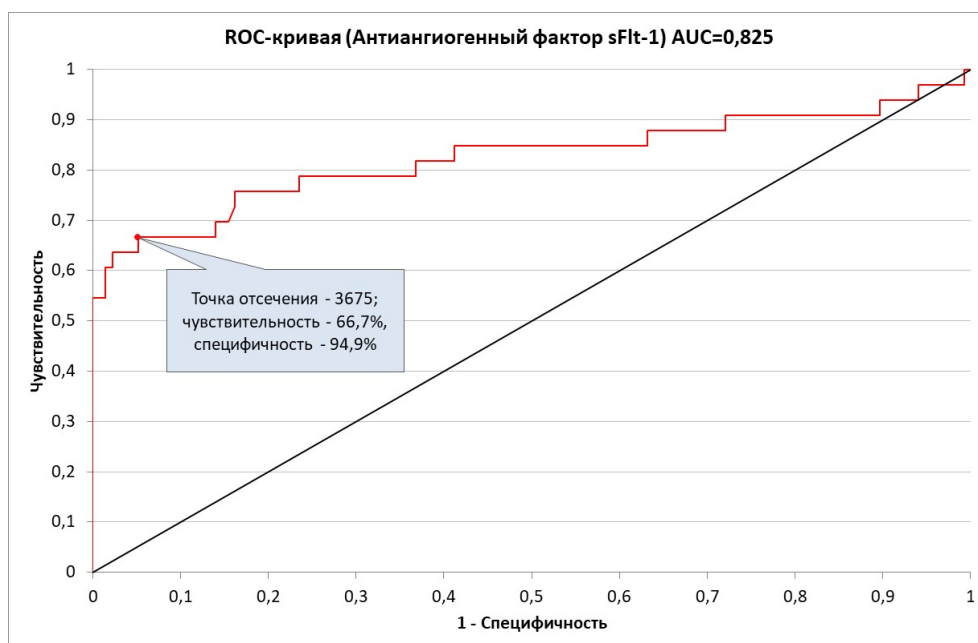


Рисунок 20 – Антиангиогенный фактор sFlt-1



Рисунок 21 – Ангиогенный фактор PIGF

Аналогичным образом проанализирован ангиогенный коэффициент sFlt-1/PIGF. Который по чувствительности, специфичности и AUC (площади под ROC-кривой) оказался самым эффективным в диагностике ПЭ. Точка отсечения достаточно низкая – 11,8, то есть при коэффициенте выше этого значения ПЭ развивалась у большинства пациенток с экстрагенитальными заболеваниями. Данные представлены в рисунке 22 [17].

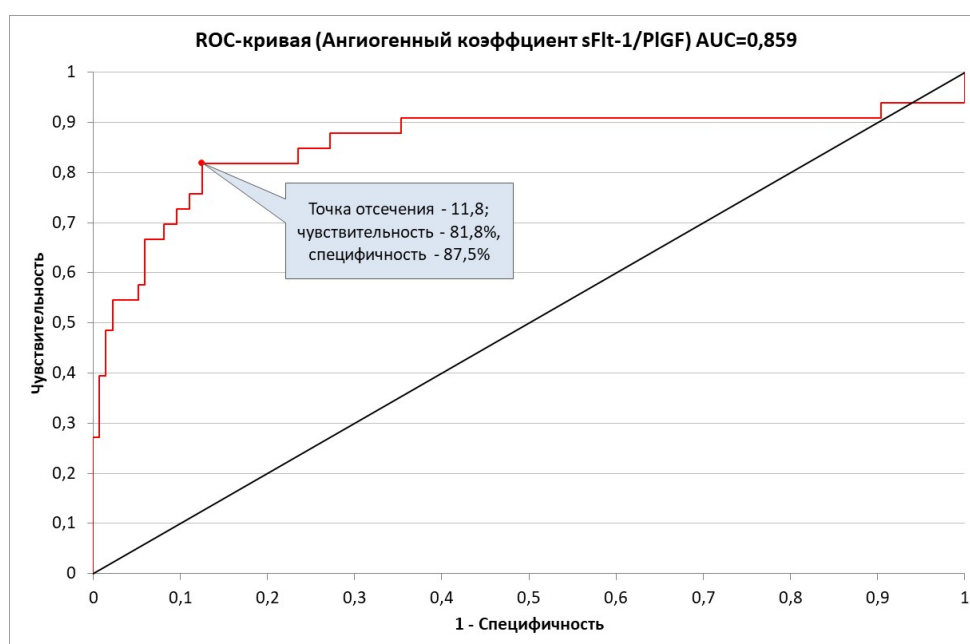


Рисунок 22 – Ангиогенный коэффициент sFlt-1/PIGF

Проведя расчёты можно сделать вывод что при диагностики ПЭ у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями эффективным оказывается ангиогенный коэффициент sFlt-1/PlGF.

### **3.10 Оценка влияния профилактики на риск развития преэклампсии у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями и без экстрагенитальных заболеваний**

Для решения поставленной задачи, было проанализирована 160 пациенток с ЭГЗ и высоким риском развития ПЭ по 1 скринингу, и пациентки, которые не имели ЭГЗ. Что бы учесть влияние профилактики на риск развития ПЭ с использованием АСК, у пациенток был проведен двухфакторный анализ, для этого все пациентки были разделены на 4 группы (Таблица 40).

Таблица 40 – Группа пациенток

Группа		Пациентов	%
1	Беременные без ЭГЗ с низкими рисками ПЭ по результатам 1-го скрининга и отсутствием профилактики АСК	82	51,2
2	Беременные без ЭГЗ с низкими рисками ПЭ по результатам 1-го скрининга, получающие терапию АСК в связи с положительным анамнезом ПЭ	33	20,6
3	Беременные с ЭГЗ с высоким риском ПЭ по результатам 1-го скрининга, не получающие терапию АСК	21	13,1
4	Беременные с ЭГЗ и высокими рисками ПЭ по результатам 1-м скрининга, получающие АСК	24	15,0
Итого		160	100,0

Так для дальнейшего проведения анализа мы исключили группу пациенток № 2 с учетом что пациентки, которые не имели риска ПЭ по 1 скринингу и принимали АСК. Данные по связи между признаками и развитием умеренной ПЭ представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Сопряженность для групп 1,3,4 и умеренной ПЭ

		ПЭ умеренная		Итого
		0	1	
Группа	1	72	10	82
	3	19	2	21
	4	23	1	24
Итого		114	13	127

Для исследования связи между признаками был использован Хи-квадрат тест,  $p\text{-value} = 0.518$ . Связь статистически незначимая.

Аналогичным образом был произведен анализ для данных групп при тяжелой ПЭ, таблица 42.

Таблица 42 – Сопряженность для групп и тяжелой ПЭ

		ПЭ тяжелая		Итого
		0	1	
Группа	1	79	3	82
	3	20	1	21
	4	24	0	24
Итого		123	4	127

Согласно этим данным Хи-квадрат тест,  $p\text{-value} = 0.598$ . Связь между приемом АСК и риском развития тяжелой ПЭ статистически не значима.

Также для уточнения достоверности применили критерий Краскела – Уоллиса (англ. Kruskal Wallis Test) для сравнения групп 1, 3 и 4 по частоте развития умеренной ПЭ ( $p\text{-value} = 0.521$ ) и тяжелой ПЭ ( $p\text{-value} = 0.600$ ). Статистически значимых отличий в этих группах не обнаружено.

Согласно данным статистического анализа применения АСК в группах пациенток с ЭГЗ достоверно не снижало наступления развития ПЭ как умеренной и так и тяжелой.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПЭ является одной из важных проблем в современном акушерстве, несмотря на снижение частоты ПЭ. 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. Следовательно, ПЭ остаётся одной из важных проблем [14, 42].

ПЭ характеризуется как мультисистемное заболевание, диагностируемое как внезапно возникшая артериальная гипертензия после 20 недель беременности, с осложнениями, включающими в себя протеинурию, дисфункцию органов матери или нарушения в маточно-плацентарном кровотоке [17, 42, 141].

В настоящее время существующие данные свидетельствуют о том, что патологические процессы при ПЭ начинаются задолго до клинических проявлений ПЭ, в момент, когда клиническая картина развернута и ясна, уже наступили необратимые поражения органов в организме матери и плода. Ввиду того, что в настоящее время нет эффективной терапии, единственным методом является родоразрешение пациенток на сроке гестации, когда шансы на выживание новорожденного очень низки [34, 30, 150].

Профессиональные сообщества, такие, как: Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) [19], Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG), Национальный институт передового опыта в области здравоохранения (NICHE) – рекомендуют рассматривать экстрагенитальную патологию матери как фактор риска развития ПЭ [19, 97, 98].

По данным Росстата, количество экстрагенитальной патологии не имеет тенденции к большому снижению: 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 [14].

Учитывая высокую заболеваемость современных женщин экстрагенитальной патологией, которая может обостряться или манифестировать во время беременности, что приводит к трудности диагностики ПЭ у данной когорты пациенток и ставит современного врача в тупик, так как такие симптомы, как: АГ, протеинурия, отеки – свойственны и данным патологиям. Однако в современном акушерстве отмечается разнообразие клинических проявлений ПЭ, а также увеличивается частота атипичных форм или слабо выраженных симптомов ПЭ [17, 33, 39]

Это все может приводить к неправильному выбору тактики ведения беременности и своевременному принятию решения для проведения родоразрешения или пролонгирования беременности.

Учитывая, что при ПЭ происходит отсроченное развитие клинической симптоматики, нет действующих методов лечения и существуют высокие трудности диагностики. Все это диктует необходимость поиска современных диагностических методов прогнозирования ПЭ и внедрение в практику алгоритмов своевременного прогнозирования доклинических проявлений ПЭ.

Целью нашего исследования стало улучшение методов прогнозирования ПЭ у беременных с ЭГЗ путем оптимизации подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике ПЭ у этого контингента беременных.

Исходя из поставленной цели, были сформулированы следующие задачи исследования: **1. Изучить особенности течения ПЭ при различных ЭГЗ (СД1 и СД2 типов, ХАГ, ХрПН, ХГН).** Учитывая тот факт, что экстрагенитальная патология матери, по данным литературы, влияет на развитие ПЭ во время беременности [19, 97, 98], нами был произведён анализ для каждой патологии на шанс развития ПЭ. Важным этапом нашего исследования стала оценка вклада различных ЭГЗ в риск развития ПЭ.

В проведённом анализе статистическую значимость удалось получить во всех группах для пациенток с экстрагенитальными заболеваниями, кроме группы пациенток с ХАГ.

В проведенном анализе статистическую значимость удалось получить во всех группах для пациенток с ЭГЗ, кроме группы пациенток с ХАГ. Так, отношение шансов (OR) обнаружить ПЭ в группе с ХГН к группе сравнения OR = 9,67, при этом 95% доверительный интервал (ДИ) [4,95; 18,91]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группе с ХГН статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ), вероятность присоединения ПЭ в группе с ХГН достоверно высока. Это также подтверждается и многими исследованиями, по данным литературы, о влиянии ХГН на риск развития ПЭ [82, 93, 116, 176].

У пациенток с СД1 типа отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с СД1 типа к группе сравнения OR = 7,11, при этом ДИ [2,79; 18,01]. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группе с СД1 типа статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,0001$ ). У пациенток с СД2 типа отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с СД2 типа к группе сравнения OR = 7,71 [3,98; 14,95]. При этом ДИ 95%. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группах с СД2 типа статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,0001$ ), риск достоверен. Что подтверждается по данным литературы, которые, свидетельствуют о влиянии СД 1 и СД 2 типа на риск развития ПЭ. Так, в своем исследовании Holmes et al. в систематическом обзоре и метаанализе пришел к выводу, что СД 1 типа при неконтролируемой гликемии приводит к развитию ПЭ [133]. К таким же выводам пришел и ряд других авторов [74, 114, 119].

Данные, которые были получены у пациенток с ХАГ: отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с ХАГ к группе сравнения OR = 2,47, при этом 95% ДИ [0,98; 6,23]. Поскольку 95% ДИ содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группах с ХАГ по сравнению с группой сравнения незначимо ( $p = 0,055$ ). Однако для пациенток с ХАГ отмечается тенденция к значимости различий риска.

Велика вероятность, что количество пациенток, вошедших в группу ХАГ, не хватило для получения значимых результатов. Но полученные нами данные также косвенно могут свидетельствовать о возможном адекватном контроле за

артериальным давлением во время начавшейся терапии АГ у данной когорты пациенток. Хотя также многие авторы утверждают, что ХАГ увеличивает шанс развития ПЭ [111]. Так, в большом систематическом обзоре и метаанализе Bramham et al. показали, что частота встречаемости ПЭ у беременных с хронической артериальной гипертензией составила 25,9% [95 % ДИ от 21,0 до 31,5%][107]. Велика вероятность, что количество пациенток вошедших в группу ХАГ не хватило, для получения значимых результатов. Но полученные нами данные также косвенно могут свидетельствовать о возможном адекватном контроле за АД у пациенток и вовремя начавшейся терапии АГ у данной когорты пациенток.

Аналогичные данные были и у пациенток с ХрПН. Частота ПЭ в группе сравнения ПЭ – 4,0% случаев. Среди пациенток с ХрПН ПЭ встречалась в 20,2% случаев. Отношение шансов обнаружить ПЭ в группе с ХрПН к группе сравнения  $OR = 6,06 [3,11; 11,79]$ , при этом ДИ 95%. Поскольку 95% ДИ не содержит 1, частота встречаемости ПЭ в группах с ХрПН статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ), т.е. вероятность увеличения присоединения ПЭ при ХрПн достоверна. По данным литературы, известно, что при обострении пиелонефрита в организме беременной повышается количество бактериальных агентов, которые, в свою очередь, могут увеличивать риск развития ПЭ [69, 181]. Исследование проводилось в 23 странах Африки, Латинской Америки и Азии, также была показана связь между инфекциями мочеполовых путей и ПЭ [155].

Таким образом, все вошедшие в наше исследование ЭГЗ повышают риск ПЭ в сравнении с когортой здоровых женщин. Вместе с тем, у пациенток с ХАГ выявлена статистически менее значимая корреляция, что мы связываем с количеством пациенток данной группы. Наиболее сильная связь между наличием ЭГЗ и развитием ПЭ, ожидаемо, оказалась у пациенток с ХГН. По-видимому, это связано с изначальной эндотелиопатией – поражением эндотелия клубочков, и изначальным ангиогенным дисбалансом, способствующими нарушению формирования плаценты и системной эндотелиальной дисфункции [82].

**По риску преэклампсии ХГН > СД 2 типа > СД 1 типа > Хронический пиелонефрит > ХАГ > Здоровые.**

Далее нами были подвергнуты анализу основные симптомы ПЭ: отеки, протеинурия, повышение АД на риск развития ПЭ.

Для пациенток с экстрагенитальными заболеваниями значимым признаком явилась гиперпротеинурия *de novo*, так и гиперпротеинурия прогрессирование в группах с СД 1 и СД 2 типов, ХАГ, ХрПн и ХГН, а так же группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Также АГ *de novo* явилась статистически значимым признаком для всех исследованных групп у пациенток с ПЭ ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом проанализировав отеки *de novo* была получена статистически значимая зависимость во всех исследуемых группах ( $p < 0,001$ ).

Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что симптомы ПЭ у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями в настоящее время являются такими же как и у пациенток без экстрагенитальных заболеваний. К таким же выводам приходят и многие авторы [41, 81, 177]. Что в свою очередь затрудняет дифференциальную диагностику ПЭ от манифестации, прогрессирование экстрагенитальных заболеваний у пациенток во время беременности.

Обратимся к решению следующих задач: **Изучить динамику про- и антиангиогенных факторов при различных ЭГЗ при наличии и отсутствии ПЭ, а так же определить диагностическую и прогностическую значимость про- и антиангиогенных факторов при ПЭ у беременных с различными ЭГЗ.** На сегодняшний момент учет значения соотношения sFlt-1/PlGF при беременности с ПЭ остается дискуссионным в клинической практике. Также большинство исследователей пыталось проанализировать отдельно sFlt-1 и PlGF на разных сроках гестации с развитием ПЭ. Так, исследование, выполненное в Норвегии, показало, что низкий уровень sFlt-1 в I триместре ассоциирован с ранним началом заболевания [22, 76]. Также есть работы, в которых показано, что уровень sFlt-1 и PlGF и их соотношение в конце I триместра могут быть использованы в качестве скрининга для выявления группы риска ПЭ [165]. Поскольку недостаточно данных, чтобы признать какое-то значение

самостоятельным показателем для родоразрешения, и в особенности, когда прогноз для плода сомнительный или неблагоприятный, нами предпринята попытка изучить каждый маркер в отдельности и в их соотношении для пациенток с экстрагенитальной патологией.

Ранее нами разработаны правила для оценки динамики для каждого из маркеров [17, 25, 26, 27]. Это правило позволяет прогнозировать развитие ПЭ у пациенток на ранних сроках при двукратном измерении маркеров до 28 – 29 недель гестации, однако даже однократное измерение позволяет обратить внимание на пациентку [17].

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.

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 перцентиля находятся внутри межквартильного интервала.

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

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.

Это соответствует ранее сформулированному нами правилу, которое гласит: у пациенток без ПЭ показатели маркеров при физиологически протекающей беременности не выходят за границы между 25-м и 75 -м перцентилями [25, 42].

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 PlGF 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/PlGF, 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 ( $p = 0,001$ ) [17].

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 ( $p < 0,0001$ ) [17].

При оценке уровня маркера PlGF 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 PlGF 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 ( $p = 0,0004$ ) [17].

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 ( $p < 0,0001$ ) [17].

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 ( $p = 0,027$ ) [17].

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 [17].

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. Точкой отсечения для PlGF стало

значение 256, при значениях ниже у пациенток развивалась ПЭ. 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 [17].

В порядке убывания прогностической ценности биомаркеры располагаются следующим образом: **Ангиогенный коэффициент sFlt-1/PlGF > Антиангиогенный фактор sFlt-1 > Проангиогенный фактор PlGF**. По данным литературы многие авторы приходят к такому же выводу, о высоком значении ангиогенный коэффициент sFlt-1/PlGF [16, 17, 22, 23, 63, 64, 76, 89, 140, 159, 162, 165, 175, 182].

Что так же показано при расчёте **ROC -кривой** при расчете для соотношения sFlt-1/PlGF. Который по чувствительности, специфичности и AUC (площади под ROC-кривой) оказался самым эффективным в диагностике ПЭ. Точка отсечения достаточно низкая – 11,8, то есть при коэффициенте выше этого значения ПЭ развивалась у большинства пациенток с экстрагенитальными заболеваниями. А также, можно заключить что ангиогенные маркеры значимо различаются у беременных с ранней ПЭ на сроках беременности с 21 по 33 недели и с поздней – на сроках с 24 по 30 недели [17].

Обобщая сроки, можно утверждать о ценности определения маркеров в конце второго-начале третьего триместров беременности для прогнозирования риска наступления ПЭ [17].

Максимальная глубина прогноза риска возникновения ПЭ составляет 6 недель [17].

Для решения 3 задачи исследования: **Оценить исходы беременности у пациенток с ЭГЗ при ПЭ, которые не получали профилактику ацетилсалициловой кислотой (АСК)**; Нами были проанализированы риск преждевременных родов в случае присоединения ПЭ. 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.

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 фактом, что пациенты с СД 1 типа в нашем исследовании находились под строгим междисциплинарным наблюдением, включая тщательный мониторинг гликемии и своевременную коррекцию инсулинотерапии, сводя к минимуму риск сложных нарушений в фетоплацентарном комплексе. В группе пациенток с СД2 типа и ПЭ частота

рождения детей с низкой массой тела была выше – 18,0% [4]. 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

К таким же выводам, по данным литературы, приходит и ряд авторов, которые описывают негативные перинатальные исходы, высокую смертность среди таких детей и заболеваемость [59, 60, 62, 70, 90, 94, 113, 122, 172].

Для решения 5 задачи исследования: **Оценить влияние профилактических доз АСК (150 мг) в качестве профилактики ПЭ на риск развития ПЭ у пациенток с ЭГЗ и у пациенток 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,  $p = 0,004$ ) [68, 166]. В дальнейшем анализ данных исследования ASPREE показал, что эффект лечения сильно зависит от соблюдения режима приема АСК [67]; АСК может быть неэффективна в снижении частоты ПЭ у женщин с ХАГ [66]. 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;  $p = 0,924$ ) [55].

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 антиангиогенного 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

РФ – Российская Федерация

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абакарова, П. Р. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / П. Р. Абакарова, А. Н. Абубакиров, А. А. Агаджанова; под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1135 с. – ISBN: 978-5-9704-4431-3.
2. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с. – ISBN: 978-5-9704-4916-5.
3. Александрова, Н. В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н. В. Александрова, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 4-10.
4. Алексеева, М. В. Преэклампсия у пациенток с хронической болезнью почек : частота развития и особенности течения : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Алексеева Мария Владимировна; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». – Москва, 2024. – 136 с.
5. Ахмадеев, Н. Р. Тяжелая преэклампсия и ее влияние на риск материнской смертности / Н. Р. Ахмадеев, В. Е. Радзинский, И. Ф. Фаткуллин // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12. – № 3(45). – С. 6-12. – DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-6-12.
6. Беременность ранних сроков: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации : учебное пособие / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, А. Ю. Абрамов [и др.]; под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : StatusPraesens, 2020. – 256 с.
7. Борис, Д. А. Преэклампсия: современные концепции патогенеза / Д. А. Борис, Р. Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 12-17. – DOI: 10.18565/aig.2022.213.

8. Возможности профилактики преэклампсии: сегодня и завтра / В. М. Гурьева, А. А. Травкина, М. О. Матвеев [и др.] // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 6. – С. 24-33. – DOI: 10.18565/pharmateca.2020.6.24-32.
9. Герасимова, И. В. Возможности прогнозирования развития преэклампсии в ранние сроки беременности : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Герасимова Ирина Вениаминовна; ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Уфа, 2023. – 138 с.
10. Жесткова, Н. В. Анализ течения и исходов беременности при неинфекционных заболеваниях печени / Н. В. Жесткова, Э. К. Айламазян, Т. У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2025. – Т. 74. – № 5. – С. 23-35. – DOI: 10.17816/JOWD678809.
11. Жученко, П. Г. Иммуногенетика беременности и токсикозов / П. Г. Жученко. – Киев: Здоров'я, 1977. – 128 с.
12. Зафириди, Н. В. Клиническое значение ангиогенных маркеров для выработки тактики ведения беременных с плацента-ассоциированными осложнениями : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Зафириди Николета Владимировна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 146 с.
13. Захарова, Е. В. Хронические гломерулонефриты и беременность / Е. В. Захарова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 5. – С. 124-131.
14. Здравоохранение в России – 2025 : статистический сборник / Росстат. – Москва, 2025. – 149 с.
15. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой, Е.Л. Яроцкой, И.И. Баранова) / Л. К. Пун, А. Шеннан,

- Дж. А. Хайетт [и др.] // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 32-60. – DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14003.
16. Использование тест-системы Elecsys PlGF и sFlt-1 с целью прогнозирования перинатальных исходов у пациенток с тяжелой преэклампсией / М. А. Курцер, М. Б. Шаманова, О. В. Сеницына [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – Р. 162-170.
17. 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 [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19. – № 5. – С. 632-653. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.671.
18. Капустин, Р. В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / Р. В. Капустин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 20-29. – DOI: 10.17816/JOWD67320-29.
19. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде / Российское общество акушеров-гинекологов. – 2024. – 53 с.
20. Клинические рекомендации РФ МЗ. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Национальная Ассоциация нефрологов. – 2024. – 256 с.
21. Клинические рекомендации РФ МЗ. Артериальная гипертензия у взрослых / Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». – 2024. – 198 с.
22. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии / В. М. Гурьева, А. А. Травкина, М. О. Матвеев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 7. – С. 195-200. – DOI:10.18565/aig.2021.7.
23. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М. А. Курцер, М. Б.

- Шаманова, О. В. Синицина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 114-120. – DOI: 10.18565/aig.2018.11.114-120.
24. Котов, Ю. Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики / Ю. Б. Котов. – Москва : Едиториал УРСС, 2004. – 328 с.
25. Математическая модель взаимосвязи маркеров sFLT-1 и PlGF при преэклампсии / В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов, М. О. Матвеев [и др.] // Вестник Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ". – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 129-134. – DOI: 10.1134/S2304487X21020024.
26. Математический анализ результатов скрининга пациенток в целях прогнозирования преэклампсии / В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов, М. О. Матвеев [и др.] // Вестник Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ". – 2020. – Т. 9. – № 6. – С. 567-576. – DOI: 10.1134/S2304487X20050041.
27. Математическое выделение ранних прогностических признаков преэклампсии / В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов, М. О. Матвеев [и др.] // Вестник НИЯУ МИФИ. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 338-348. – DOI: 10.1134/S2304487X21040040.
28. Мирзабекова, Д. Д. Клинико-патогенетические особенности преэклампсии, установленные на основании изучения моноцитарно-макрофагального ответа : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Мирзабекова Джамиля Джарулаевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 200 с.
29. Михнов, С. Д. К вопросу об этиологии, эклампсии на основании клинических данных / С. Д. Михнов. – Санкт-Петербург : тип. П.П. Сойкина, 1899. – 39 с.
30. Оленев, А. С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 48-57. – DOI: 10.18565/aig.2020.3.48-57.

31. Опыт ведения беременных с хронической болезнью почек разных стадий / И. Г. Никольская, С. В. Новикова, Е. И. Прокопенко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23. – № 6-2. – С. 189-197. – DOI: 10.17116/rosakush202323062189.
32. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистические материалы / Е. Г. Котова, О. С. Кобякова, В. И. Стародубов [и др.]. – Москва : ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. – 171 с. – ISBN: 978-5-94116-052-5.
33. Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Р. И. Шалина, Л. М. Михалева, М. А. Симухина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 16-23.
34. Патогенетические механизмы акушерских и перинатальных осложнений / И. В. Курлович, Е. Т. Зубовская, Т. П. Ващилина [и др.] // Медицинские новости. – 2024. – № 10(361). – С. 20-26.
35. Персианинов, Л. С. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / Л. С. Персианинов, Н. Н. Расстригин. – Ташкент: Медицина, 1983. – 672 с.
36. Петров-Маслаков, М. А. Поздний токсикоз беременных / М. А. Петров-Маслаков, Л. Г. Сотникова. – Ленинград: Медицина, 1971. – 216 с.
37. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко, Л. В. Ванько [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
38. Преэклампсия и вопросы венозной тромбоэмболии / К. Н. Григорьева, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 306-316. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.315.
39. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, А. Г. Коноплянников, М. А. Симухина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 4(22). – С. 25-30.
40. Преэклампсия: медико-социальные риски и экономические последствия. Системный взгляд на акушерскую проблему XXI века / Е. С. Таскина, В. А.

- Мудров, И. В. Кибалина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24. – № 6. – С. 82-102. – DOI: 10.52420/umj.24.6.82.
41. Преэклампсия: современный взгляд на этиопатогенез и маркеры / А. С. Нечайкин, П. А. Сабашвили, В. О. Романькова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2025. – № 1(151). – DOI: 10.60797/IRJ.2025.151.45.
42. Прогнозирование, диагностика и профилактика преэклампсии : Пособие для врачей / В. А. Петрухин, Н. В. Зароченцева, М. О. Матвеев [и др.]. – Москва : ООО «МАКС Пресс», 2022. – 20 с. – ISBN: 978-5-317-06988-9.
43. Пропедевтика внутренних болезней. Часть 1: методы физического исследования / И. И. Шапошник, С. И. Комар, В. Н. Котляров [и др.] // Медицинский вестник. – 2007. – № 1. – 88 с.
44. Профилактика преэклампсии низкомолекулярными гепаринами / В. Н. Серов, Н. М. Пасман, М. А. Письмак, Ю. Н. Вагнер // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 1. – С. 12-17. – DOI: 10.18565/aig.2024.234.
45. Симухина, М. А. Тяжелые формы преэклампсии. Клиническое течение в современных условиях : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Симухина Мария Алексеевна; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. – Москва, 2018. – 138 с.
46. Системные клиничко-психологические факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с экстрагенитальной патологией / А. Л. Ульянич, Л. А. Агаркова, С. Б. Лещинская [и др.] // Психология. Психофизиология. – 2020. – Т. 13. – № 2. – С. 46-61. – DOI: 10.14529/jpps200205.
47. Стокоз, К. Ю. История изучения преэклампсии и эклампсии в акушерстве / К. Ю. Стокоз, Д. С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 62. – С. 110-117. – DOI: 10.12737/23261. (дата обращения: 05.05.2022).
48. Строганов, В. В. К лечению эклампсии / В. В. Строганов // Современная медицина и гигиена. – 1899. – № 2.

49. Усовершенствованная методика прогнозирования преэклампсии / Р. С. Осипов, М. О. Матвеев, Т. С. Коваленко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24. – № 2. – С. 6-13. – DOI 10.17116/rosakush2024240216.
50. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4-11.
51. Хомякова, Е. В. Прогнозирование и профилактика гипоксии плода, обусловленной нарушением функции плаценты в родах : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Хомякова Екатерина Витальевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – 244 с.
52. Ширинская, А. В. Оптимизация диагностики степени тяжести преэклампсии с использованием маркеров про- и противовоспалительных систем : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Ширинская Анна Владимировна; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Челябинск, 2019. – 127 с.
53. A bibliometric review of 35 years of studies about preeclampsia / R. Akbari, S. Hantoushzadeh, Z. Panahi [et al.] // Front Physiol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1110399. – DOI: 10.3389/fphys.2023.1110399.
54. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia / J. Torres-Torres, S. Espino-Y-Sosa, R. Martinez-Portilla [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25. – № 14. – P. 7569. – DOI: 10.3390/ijms25147569.
55. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China / L. Lin, J. Huai, B. Li [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226. – № 2. – P. 251.e1-251.e12.

56. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer / J. C. Yang, L. Haworth, R. M. Sherry [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 427-434.
57. A retrospective cohort study of hypertension, cardiovascular disease, and metabolic syndrome risk in women with history of preterm and term preeclampsia five years after delivery / Aditiawarman, N. A. Zulhijayanti, E. Ernawati, M. I. A. Akbar // *Pregnancy Hypertens.* – 2023. – Vol. 32. – P. 57-63. – DOI: 10.1016/j.preghy.2023.04.003.
58. A summary of the 2023 Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ) hypertension in pregnancy guideline / R. Shanmugalingam, H. L. Barrett, A. Beech [et al.] // *Med J Aust.* – 2024. – Vol. 220. – № 11. – P. 582-591. – DOI: 10.5694/mja2.52312.
59. A systematic review of methods and practice for integrating maternal, fetal, and child health outcomes, and family spillover effects into cost-utility analyses / R. Lamsal, E. A. Yeh, E. Pullenayegum, W. J. Ungar // *Pharmacoeconomics.* – 2024. – Vol. 42. – № 8. – P. 843-863. – DOI: 10.1007/s40273-024-01397-5.
60. A systematic review on the determinants of long-term kidney sequelae after hypertensive diseases of pregnancy / M. Haudiquet, M. D'Incau, V. Letouzey, O. Moranne // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2025. – Vol. 104. – № 7. – P. 1254-1273. – DOI: 10.1111/aogs.15127.
61. A systematic review to compare adverse pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes / N. Malaza, M. Masete, S. Adam [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19. – № 17. – P. 10846. – DOI: 10.3390/ijerph191710846.
62. Alur, A. Socioecological factors influencing the risk of developing hypertensive disorders of pregnancy in India: a rapid review / A. Alur, J. E. Phipps, L. A. Simmons // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 669. – DOI: 10.1186/s12884-024-06879-0.
63. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia / S. Verlohren, A. Galindo, D. Schlembach [et al.] // *Am. J.*

Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202. – № 2. – P. 161.e1-161.e11. – DOI: 10.1016/j.ajog.2009.09.016.

64. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia / S. Rana, C. E. Powe, S. Salahuddin [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 7. – P. 911-919. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.

65. Arbuzova, S. Common pathogenesis of early and late preeclampsia: evidence from recurrences and review of the literature / S. Arbuzova // *Arch Gynecol Obstet*. – 2024. – Vol. 310. – № 2. – P. 953-959. – DOI: 10.1007/s00404-023-07217-z.

66. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history / L. C. Poon, D. Wright, D. L. Rolnik [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 217. – № 5. – P. 585.e1-585.e5.

67. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia / D. Wright, L. C. Poon, D. L. Rolnik [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 217. – № 6. – P. 685.e1-685.e5.

68. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – № 7. – P. 613-622.

69. Association between asymptomatic bacteriuria and pre-eclampsia / N. Rezavand, F. Veisi, M. Zangane [et al.] // *Global Journal of Health Science*. – 2015. – Vol. 8. – P. 235-239.

70. Author Correction: Pre-eclampsia / E. Dimitriadis, D. L. Rolnik, W. Zhou [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 35. – DOI: 10.1038/s41572-023-00451-4.

71. Boeldt, D. S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D. S. Boeldt, I. M. Bird // *J Endocrinol*. – 2017. – Vol. 232. – № 1. – P. 27-44.

72. Brosens, I. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy / I. Brosens, W. B. Robertson, H. G. Dixon // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1967. – Vol. 93. – P. 569-579.
73. Cardiovascular disease-related emergency department visits and hospitalization among women with hypertensive disorders of pregnancy / F. Avorgbedor, T. P. McCoy, K. W. Gondwe [et al.] // *Am J Prev Med.* – 2023. – Vol. 64. – № 5. – P. 686-694. – DOI: 10.1016/j.amepre.2023.01.004.
74. Causal relationship between type 2 diabetes mellitus and preeclampsia: a bidirectional two-sample mendelian randomized study / X. Song, Y. Wang, P. Li [et al.] // *Int J Womens Health.* – 2025. – Vol. 17. – P. 1725-1737. – DOI: 10.2147/IJWH.S517371.
75. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia / D. Miller, K. Motomura, J. Galaz [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2022. – Vol. 111. – № 1. – P. 237-260. – DOI: 10.1002/JLB.5RU1120-787RR.
76. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia / L. J. Vatten, A. Eskild, T. I. L. Nilsen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196 (3). – P. 239-246.
77. Chiang, Y. T. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: A systematic review of the molecular mechanisms / Y. T. Chiang, K. M. Seow, K. H. Chen // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2024. – Vol. 25. – № 8. – P. 4532. – DOI: 10.3390/ijms25084532.
78. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R. J. Levine, S. E. Maynard, C. Qian [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – № 7. – P. 672-683. – DOI: 10.1056/NEJMoa031884.
79. Davey, D. A. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy / D. A. Davey, I. MacGillivray // *Am J Obstet Gynecol.* – 1988. – Vol. 158. – № 4. – P. 892-898.
80. Definitions matter: detection rates and perinatal outcome for infants classified prenatally as having late fetal growth restriction using SMFM biometric vs ISUOG/Delphi consensus criteria / V. Schreiber, C. Hurst, F. da Silva Costa [et al.] //

Ultrasound Obstet Gynecol. – 2023. – Vol. 61. – № 3. – P. 377-385. – DOI: 10.1002/uog.26035.

81. Development of phenotyping algorithms for hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and their application in more than 22,000 pregnant women / S. Mizuno, M. Wagata, S. Nagaie [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 6292. – DOI: 10.1038/s41598-024-55914-9.

82. Di Leo, V. Preeclampsia and Glomerulonephritis: A Bidirectional Association / V. Di Leo, F. Capaccio, L. Gesualdo // *Curr Hypertens Rep.* – 2020. – Vol. 22. – № 5. – P. 36. – DOI: 10.1007/s11906-020-1033-9.

83. Distinct cytokine profiles in patients with preeclampsia / L. Guo, X. Lan, S. Liu [et al.] // *Inflamm Res.* – 2023. – Vol. 72. – № 4. – P. 847-858. – DOI: 10.1007/s00011-023-01709-z.

84. Economic evaluation of the sFlt-1/PlGF ratio for the short-term prediction of preeclampsia in a Japanese cohort of the PROGNOSIS Asia study / A. Ohkuchi, H. Masuyama, T. Yamamoto [et al.] // *Hypertens Res.* – 2021. – Vol. 44. – № 7. – P. 822-829. – DOI: 10.1038/s41440-021-00624-2.

85. Effect of comprehensive educational program on preeclamptic women's risk perception of cardiovascular disease, self-efficacy, and adherence to healthy lifestyle behaviors / N. A. Hussien, H. A. M. Abd El-Fatah, Z. Zhang [et al.] // *Healthcare (Basel).* – 2024. – Vol. 12. – № 18. – P. 1810. – DOI: 10.3390/healthcare12181810.

86. Effect of postpartum lifestyle interventions on weight loss, smoking cessation, and prevention of smoking relapse: a systematic review / M. Hoedjes, D. Berks, I. Vogel [et al.] // *Obstetrical & Gynecological Survey.* – 2010. – Vol. 65. – № 10. – P. 631-652.

87. Emerging role of leptin in vascular and placental dysfunction in preeclampsia / M. Elgazzaz, A. Brawley, D. Moronge, J. L. Faulkner // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2025. – Vol. 45. – № 5. – P. 585-599. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321676.

88. Endothelial Nitric Oxide synthase (eNOS) in Preeclampsia: An Update / R. Ssengonzi, Y. Wang, N. Maeda-Smithies, F. Li // *J Pregnancy Child Health.* – 2024. – Vol. 6. – P. 121. – DOI: 10.29011/jpch-121.100021.

89. Evaluation of the prognostic value of the sFlt-1/PlGF ratio in early-onset preeclampsia / O. Tasta, O. Parant, S. M. Hamdi [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2021. – Vol. 38. – № S 01. – P. e292-e298. – DOI: 10.1055/s-0040-1709696.
90. Evidence of kidney injury in preeclampsia: Increased maternal and urinary levels of NGAL and KIM-1 and their enhanced expression in proximal tubule epithelial cells / Y. Wang, Y. Gu, X. Gu [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1130112. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1130112.
91. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia / A. C. Staff, H. E. Fjeldstad, I. K. Fosheim [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S895-S906. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026.
92. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227 // *Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 137. – № 2. – P. e16-e28. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000004251.
93. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in pregnancy: The case of a 27-year-old woman with nephrotic syndrome at 22 weeks of gestation / L. Wang, S. Viswanathan, E. Fischer, B. Bose // *SAGE Open Med Case Rep.* – 2024. – Vol. 12. – P. 2050313X241300658. – DOI: 10.1177/2050313X241300658.
94. Fraser, A. Placental syndromes and long-term risk of hypertension / A. Fraser, J. M. Catov // *J Hum Hypertens.* – 2023. – Vol. 37. – № 8. – P. 671-674. – DOI: 10.1038/s41371-023-00802-4. Erratum in: *J Hum Hypertens.* – 2024. – Vol. 38. – № 1. – P. 88. – DOI: 10.1038/s41371-023-00860-8.
95. Friedman, E. A. Blood pressure, edema and proteinuria in pregnancy. 4. Blood pressure relationships / E. A. Friedman // *Prog Clin Biol Res.* – 1976. – Vol. 7. – P. 123-153.
96. Gaiday, A. The Role of High Concentrations of Homocysteine for the Development of Fetal Growth Restriction / A. Gaiday, L. Balash, A. Tussupkaliyev // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2022. – Vol. 44. – № 4. – P. 352-359. – DOI: 10.1055/s-0042-1743093.

97. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222 // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135. – № 6. – P. e237-e260. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
98. Giorgione, V. Pre-eclampsia and Cardiovascular Disease: From Pregnancy to Postpartum / V. Giorgione, M. Cauldwell, B. Thilaganathan // *Eur Cardiol.* – 2023. – Vol. 18. – P. e42. – DOI: 10.15420/ecr.2022.56.
99. Global blood pressure screening during and after pregnancy: may measurement month 2019 / L. Bowen, R. J. Stevens, A. E. Schutte [et al.] // *Hypertension.* – 2024. – Vol. 81. – № 11. – P. 2298-2306. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23458.
100. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 / GBD 2023 Chronic Kidney Disease Collaborators // *Lancet.* – 2025. – Vol. 406(10518). – P. 2461-2482. – DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01853-7.
101. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women / M. Kwok, S. McGeorge, J. Mayer-Coverdale [et al.] // *BJU Int.* – 2022. – Vol. 130. – Suppl. 3. – P. 11-22. – DOI: 10.1111/bju.15756.
102. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension / G. Scott, T. E. Gillon, A. Pels [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S1222-S1236. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.018.
103. Hansson, S. R. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin / S. R. Hansson, A. Naay, L. Erlandsson // *Front Physiol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 516. – DOI: 10.3389/fphys.2014.00516.
104. Hassan, M. F. An elevated maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio at midtrimester is a useful predictor for preeclampsia / M. F. Hassan, N. M. Rund, A. H. Salama // *Obstet Gynecol Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 202346. – DOI: 10.1155/2013/202346.
105. Hollegaard, B. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children / B. Hollegaard, J. A. Lykke, J. J. Boomsma // *Evol Med Public Health.* – 2017. – Vol. 2017. – № 1. – P. 53-66. – DOI: 10.1093/emph/eox004.

106. Hypertension after preeclampsia is preceded by changes in cardiac structure and function / C. Ghossein – Doha, L. Peeters, S. Van Heijster [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 6. – № 2. – P. 382-390.
107. Hypertension subtypes and adverse maternal and perinatal outcomes – a retrospective population-based cohort study / D. Perejón, A. Bardalet, I. Gascó [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 568. – DOI: 10.1186/s12884-024-06754-y.
108. Hypertensive disorders of pregnancy / M. A. Brown, L. A. Magee, L. C. Kenny [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – № 1. – P. 24-43. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
109. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of maternal stroke—a systematic review and meta-analysis / M. P. Brohan, F. P. Daly, L. Kelly [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2023. – Vol. 229. – № 3. – P. 248-268. – DOI: 10.1016/j.ajog.2023.03.034.
110. Hypertensive disorders of pregnancy: innovative management strategies / A. A. Radparvar, K. Vani, K. Fiori [et al.] // *JACC Adv*. – 2024. – Vol. 3. – № 3. – P. 100864. – DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.100864.
111. Hypertensive disorders of pregnant women with heart disease: the ESC EORP ROPAC Registry / K. P. Ramlakhan, I. Malhamé, A. Marelli [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43. – № 38. – P. 3749-3761. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac308.
112. Hypertensive pregnancy complications and maternal characteristics as predictors of cardiovascular health within ten years after delivery / A. Kivelä, S. Heinonen, K. Kivinen [et al.] // *Pregnancy Hypertens*. – 2023. – Vol. 34. – P. 5-12. – DOI: 10.1016/j.preghy.2023.09.001.
113. Impact of different hypertensive disorders of pregnancy on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in women with type 1 diabetes / K. Rimpeläinen, F. Jansson Sigfrids, D. Gordin [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2025. – Vol. 24. – № 1. – P. 255. – DOI: 10.1186/s12933-025-02804-7.
114. Impact of nutrition counseling on dietary improvements, glycemic control, and neonatal outcomes in pregnant women with pregestational diabetes mellitus: an

electronic medical charts analysis study in a tertiary medical center / Y. L. Wang, C. M. Chen, C. C. Chung [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 1193. – DOI: 10.1186/s12884-025-08403-4.

115. Impact of preeclampsia/eclampsia on hemorrhagic and ischemic stroke risk: A 17 years follow-up nationwide cohort study / C. J. Chuang, W. Y. Chiou, H. J. Yang [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17. – № 11. – P. e0276206. – DOI: 10.1371/journal.pone.0276206.

116. Ion channels and channelopathies in glomeruli / A. Staruschenko, R. Ma, O. Palygin, S. E. Dryer // *Physiol Rev*. – 2023. – Vol. 103. – № 1. – P. 787-854. – DOI: 10.1152/physrev.00013.2022.

117. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor / D. Maglione, V. Guerriero, G. Viglietto [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1991. – Vol. 88. – P. 9267-9271.

118. Jim, B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications / B. Jim, S. A. Karumanchi // *Semin Nephrol*. – 2017. – Vol. 37. – P. 386-397.

119. Kabir, Y. Biomarkers of pre-eclampsia in pregnant women with gestational diabetes and pre-existing type 2 diabetes: a systematic review / Y. Kabir, N. Shaykhon, S. Atkin // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. e53207. – DOI: 10.7759/cureus.53207.

120. Kaur, B. A Narrative Review of Oxidative Stress and Liver Disease in Pregnancy: The Role of Antioxidants / B. Kaur, R. K. Bakshi, S. Siwatch // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 7. – P. e64714. – DOI: 10.7759/cureus.64714.

121. Kendall, R. L. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor / R. L. Kendall, K. A. Thomas // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1993. – Vol. 90. – P. 10705-10709.

122. Kidney health outcomes of hypertensive disorders of pregnancy / G. B. Piccoli, M. Torreggiani, N. Schwotzer [et al.] // *Nat Rev Nephrol*. – 2025. – Vol. 21. – № 10. – P. 671-686. – DOI: 10.1038/s41581-025-00977-8.

123. Li, Z. Type 1 diabetes and its complications affect preeclampsia: A Mendelian randomization analysis / Z. Li, M. Lin // *Medicine (Baltimore)*. – 2025. – Vol. 104. – № 36. – P. e44415. – DOI: 10.1097/MD.00000000000044415.
124. Long term renal outcome after hypertensive disease during pregnancy: a nationwide population-based study / K. H. Lee, J. H. Bae, J. Lee [et al.] // *Obstet Gynecol Sci*. – 2023. – Vol. 66. – № 3. – P. 190-197. – DOI: 10.5468/ogs.23031.
125. Lui, N. A. Postpartum Interventions to Reduce Long-Term Cardiovascular Disease Risk in Women After Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review / N. A. Lui, G. Jeyaram, A. Henry // *Front Cardiovasc Med*. – 2019. – Vol. 6. – P. 160. – DOI: 10.3389/fcvm.2019.00160.
126. Magee, L. A. The FIGO textbook of pregnancy hypertension / L. A. Magee, P. von Dadelszen, W. Stones. – UK: The Global Library of Women's Medicine, 2016.
127. Markers of Oxidative Stress in Obstetrics and Gynaecology-A Systematic Literature Review / M. A. Drejza, K. Rylewicz, E. Majcherek [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11. – № 8. – P. 1477. – DOI: 10.3390/antiox11081477.
128. Maternal and fetal neurocognitive outcomes in preeclampsia and eclampsia; a narrative review of current evidence / E. Kokori, N. Aderinto, G. Olatunji [et al.] // *Eur J Med Res*. – 2024. – Vol. 29. – № 1. – P. 470. – DOI: 10.1186/s40001-024-02070-5.
129. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in chronic kidney disease: diagnostic challenges, surveillance and treatment throughout the spectrum of kidney disease / I. F. Gouveia, J. R. Silva, C. Santos, C. Carvalho // *J Bras Nefrol*. – 2021. – Vol. 43. – № 1. – P. 88-102. – DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0055.
130. Maternal factors during pregnancy influencing maternal, fetal, and childhood outcomes / L. J. Muglia, K. Benhalima, S. Tong, S. Ozanne // *BMC Med*. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 418. – DOI: 10.1186/s12916-022-02632-6.
131. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia / S. Lisonkova, Y. Sabr, C. Mayer [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 124. – № 4. – P. 771-781.

132. Maternal serum cytokine concentrations in healthy pregnancy and preeclampsia / T. Spence, P. J. Allsopp, A. J. Yeates [et al.] // *J Pregnancy*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6649608. – DOI: 10.1155/2021/6649608.
133. Overt diabetes imposes a comparable burden on outcomes as pregestational diabetes: a cohort study / M. L. Oppermann, M. A. Campos, V. N. Hirakata, A. J. Reichelt // *Diabetol Metab Syndr*. – 2022. – Vol. 14. – № 1. – P. 177. – DOI: 10.1186/s13098-022-00939-1.
134. Paauw, N. D. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia / N. D. Paauw, A. T. Lely // *Adv Exp Med Biol*. – 2018. – Vol. 1065. – P. 455-470. – DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4\_28.
135. Perceived Cardiovascular Disease Risk Following Preeclampsia: A Cross-Sectional Study / N. A. Hussien, N. Shuaib, Z. A. Baraia [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2023. – Vol. 11. – № 16. – P. 2356. – DOI: 10.3390/healthcare11162356.
136. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) and FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer / F. Kabbinavar, H. I. Hurwitz, L. Fehrenbacher [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 21. – P. 60-65.
137. Physiopathology of pregnancy-induced hypertension / P. Fievet, B. Tribout, P. Verhoest [et al.] // *Revue Francaise de Gynecologie et d Obstetrique*. – 1984. – Vol. 79. – № 12. – P. 759-764.
138. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia / É. Lecarpentier, S. Vieillefosse, B. Haddad [et al.] // *Ann Biol Clin (Paris)*. – 2016. – Vol. 74. – № 3. – P. 259-267. – DOI: 10.1684/abc.2016.1158.
139. Powers, R. W. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia and risk of adverse pregnancy outcome / R. W. Powers, J. M. Catov, L. M. Bodnar [et al.] // *Reprod. Sci*. – 2008. – Vol. 15. – № 4. – P. 374-381.
140. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2016. – Vol. 374. – № 1. – P. 13-22. – DOI: 10.1056/NEJMoa1414838.

141. Pre-eclampsia / E. Dimitriadis, D. L. Rolnik, W. Zhou [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 8. – DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6.
142. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome / O. Erez, R. Romero, E. Jung [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S786-S803. – DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
143. Pre-eclampsia but not pregnancy-induced hypertension is a risk factor for diabetic nephropathy in type 1 diabetic women / D. Gordin, V. Hiilesmaa, J. Fagerudd [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – № 3. – P. 516-522. – DOI: 10.1007/s00125-006-0544-5.
144. Preeclampsia is a potent risk factor for deterioration of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic patients / M. Lovestam-Adrian, C. D. Agardh, A. Aberg, E. Agardh // *Diabetic Med*. – 1997. – Vol. 14. – № 12. – P. 1059-1065.
145. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa, P. Chaemsaitong, L. Yeo, R. Romero // *Nat Rev Nephrol*. – 2014. – Vol. 10. – P. 466-480.
146. Preferences of Australian healthcare providers regarding education on long-term health after hypertensive disorders of pregnancy: a qualitative study / H. Roth, V. Morcos, L. M. Roberts [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. e055674. – DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055674.
147. Pre-gestational counselling for women living with CKD: starting from the bright side / I. Da Silva, A. Orozco-Guillén, E. Longhitano [et al.] // *Clin Kidney J*. – 2024. – Vol. 17. – № 5. – P. sfac084. – DOI: 10.1093/ckj/sfac084.
148. Pregnancy after kidney transplantation: an observational study on maternal, graft and offspring outcomes in view of current literature / L. Stavart, C. Verly, J. P. Venetz [et al.] // *Front Nephrol*. – 2023. – Vol. 3. – P. 1216762. – DOI: 10.3389/fneph.2023.1216762.
149. Pregnancy in chronic kidney disease stage 4: a case series from a referral center / K. A. Demyanova, N. L. Kozlovskaya, E. V. Zakharova [et al.] // *Nephrology and Dialysis*. – 2023. – Vol. 25. – № 2. – P. 284-293. – DOI: 10.28996/2618-9801-2023-2-284-293.

150. Preterm and term pre-eclampsia: Relative burdens of maternal and perinatal complications / P. von Dadelszen, A. Syngelaki, R. Akolekar [et al.] // *BJOG*. – 2023. – Vol. 130. – № 5. – P. 524-530. – DOI: 10.1111/1471-0528.17370.
151. Prevention and screening for cardiometabolic disease following hypertensive disorders in pregnancy in low-resource settings: a systematic review and delphi study / S. M. Ishaku, K. Adu-Bonsaffoh, N. Housseine [et al.] // *Glob Heart*. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 21. – DOI: 10.5334/gh.1195.
152. Quantitative and longitudinal assessment of human placental inflammation using diffusion basis spectrum imaging / Z. Sun, W. Wu, Z. Xiang [et al.] // *NPJ Womens Health*. – 2025. – Vol. 3. – № 1. – P. 1. – DOI: 10.1038/s44294-024-00049-5.
153. Reproductive outcome after early-onset pre-eclampsia / J. M. Schaaf, H. W. Bruinse, L. V. D. Leeuw-Harmsen [et al.] // *Hum Reprod*. – 2011. – Vol. 26. – № 2. – P. 391-397.
154. Risk factors for chronic hypertension 5 years after a pregnancy complicated by preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / L. W. Voskamp, M. Rousian, J. J. Koerts [et al.] // *J Hypertens*. – 2025. – Vol. 43. – № 6. – P. 939-948. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000003995.
155. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis / V. L. Bilano, E. Ota, T. Ganchimeg [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e91198.
156. Role of placental pathology in stillbirth: A descriptive study / S. M. Siddiqui, S. Agrawal, A. Haider, S. Shukla // *J Family Med Prim Care*. – 2025. – Vol. 14. – № 11. – P. 4665-4670. – DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_346\_25.
157. Russell, P. M. G. Pre-eclampsia in the light of current research / P. M. G. Russell // *Postgrad. Med. J*. – 1950. – Vol. 26. – № 299. – P. 488-490.
158. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19 / M. Knight, K. Bunch, D. Tuffnell [et al.]. – Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 2021.

159. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia / E. Simón, C. Permy, L. Sacristán [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 22. – P. 17-23. – DOI: 10.1016/j.preghy.2020.07.007.
160. sFlt-1/PlGF ratio positive associated with non-dipper type change in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for preeclampsia development / Y. Chen, X. Di, G. Xiang [et al.] // *Hypertens Res.* – 2024. – Vol. 47. – № 4. – P. 849-858. – DOI: 10.1038/s41440-023-01509-2.
161. sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK / M. Vatish, T. Strunz-McKendry, M. Hund [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48. – № 6. – P. 765-771. – DOI: 10.1002/uog.15997.
162. Shortterm prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia / X. Bian, A. Biswas, X. Huang [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74. – № 1. – P. 164-172.
163. Shrestha, A. High risk pregnancy detection and management: need of present day obstetric care / A. Shrestha // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* – 2022. – Vol. 20. – № 78. – P. 122-123.
164. Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?) / A. Thomas-Schoemann, B. Blanchet, P. Boudou-Rouquette [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55. – P. 478-489.
165. Staff, A. C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia / A. C. Staff // *Pregn. Hypert.* – 2011. – Vol. 1 (1). – P. 28-42.
166. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRe) / N. O'Gorman, D. Wright, D. L. Rolnik [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6. – № 6. – Art. e011801.
167. The 1988 report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure / V. Chobanian Aram, H. Alderman Michael, V. DeQuattro [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1988. – Vol. 148. – № 5. – P. 1023-1038.

168. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice / L. A. Magee, M. A. Brown, D. R. Hall [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2022. – Vol. 27. – P. 148-169. – DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
169. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – P. 193-201.
170. The impact of coexisting gestational diabetes mellitus on the course of preeclampsia / K. Pankiewicz, E. Szczerba, A. Fijałkowska [et al.] // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – P. 6390. – DOI: 10.3390/jcm11216390.
171. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study / M. Reddy, S. Fenn, D. L. Rolnik [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224. – № 2. – P. 217.e1-217.e11. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.019.
172. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145. – № 1. – P. 1-33.
173. The Role of Angiogenetic Factors in Preeclampsia / A. Papapanagiotou, M. A. Daskalaki, A. N. Gargalionis [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2025. – Vol. 26. – № 21. – P. 10431. – DOI: 10.3390/ijms262110431.
174. The role of inflammatory biomarkers in the development and progression of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / X. Guan, Y. Fu, Y. Liu [et al.] // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1156039. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1156039.
175. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – № 1. – P. 58.e1-8. – DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
176. The soluble fms-like tyrosine kinase-1 contributes to structural and functional changes in endothelial cells in chronic kidney disease / A. Schulz, C. C. Drost, B. Hesse

[et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 24. – P. 16059. – DOI: 10.3390/ijms232416059.

177. Top-cited journal articles in obstetrics: influence on American College of Obstetricians and Gynecologists' national guidelines / K. Anthony, I. Younan, H. Mendez-Figueroa [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2022. – Vol. 4. – № 3. – P. 100600. – DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100600.

178. Tsigas, E. Z. The Preeclampsia Foundation: the voice and views of the patient and her family / E. Z. Tsigas // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S1254-S1264.e1. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.053.

179. Type 2 diabetes mellitus in pregnancy: The impact of maternal weight and early glycaemic control on outcomes / M. Bashir, Z. Dabbous, K. Baagar [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2019. – Vol. 233. – P. 53-57. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.008.

180. Understanding maternal postnatal blood pressure changes following hypertensive disorders in pregnancy: protocol for a prospective cohort study / E. Sheehan, C. Wang, M. Cauldwell [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. e060087. – DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060087.

181. Urinary tract infection (UTI) as a risk factor of severe preeclampsia / B. Izadi, Z. Rostami-Far, N. Jalilian [et al.] // *Global Journal of Health Science.* – 2016. – Vol. 8. – P. 543-546.

182. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset preeclampsia / P. I. Gómez-Arriaga, I. Herraiz, E. A. López-Jiménez [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 43. – P. 525-532.

183. Vascular dysfunction in preeclampsia / M. A. Opichka, M. W. Rappel, D. D. Gutterman [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 3055. – DOI: 10.3390/cells10113055.

184. Wang, A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis / A. Wang, S. Rana, S. A. Karumanchi // *Physiology (Bethesda).* – 2009. – Vol. 24. – P. 147-158.

185. Weissgerber, T. L. Preeclampsia and diabetes / T. L. Weissgerber, L. M. Mudd // *Curr Diab Rep.* – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 9. – DOI: 10.1007/s11892-015-0579-4.
186. Why improved surveillance is critical for reducing maternal deaths in the United States: a response to the American College of Obstetricians and Gynecologists / K. S. Joseph, S. Lisonkova, A. Boutin [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 231. – № 2. – P. e87-e92. – DOI: 10.1016/j.ajog.2024.05.003.
187. Zangemeister, W. Die lehre von der eklampsie auf grund eigener untersuchungen / W. Zangemeister. – Leipzig: Verlag von S. Hirzel, 1926. – 44 p.