

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*



Мэлэк Мила Ислам кызы

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Игнатко Ирина Владимировна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДИКЦИИ, ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БЕЗОПАСНОГО МАТЕРИНСТВА И ЗДОРОВОГО СТАРТА ЖИЗНИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Роль преэклампсии в современном акушерстве.....	13
1.2. Патогенетические механизмы и факторы, способствующие возникновению преэклампсии.....	15
1.3. Эволюция скрининговых подходов для диагностики преэклампсии с целью стратификации риска.....	19
1.4. Способы прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии.....	21
1.5. Особенности системной и почечной гемодинамики при физиологической беременности....	30
1.6. Морфологические и гемодинамические изменения в артериях почек и глаз при преэклампсии.....	35
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Клиническая характеристика обследованных беременных.....	45
2.3. Материалы и методы исследования.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Клинико-анамнестические факторы риска и результаты I пренатального скрининга в стратификации риска различных фенотипов преэклампсии.....	54
3.2. Оценка параметров центральной гемодинамики беременных.....	63
3.3. Параметры периферической гемодинамики беременной (глазной, почечный кровоток) как прогностические критерии ранней и поздней преэклампсии.....	68
3.4. Прогностические модели оценки риска развития преэклампсии.....	81
3.5. Исходы беременности и родов.....	94
3.6. Перинатальные исходы.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее тяжёлых осложнений беременности. Это состояние оказывает серьёзное негативное влияние на здоровье женщины и до сих пор остаётся одной из ключевых проблем как для системы здравоохранения в целом, так и для практической акушерской службы [58].

Среди гипертензивных нарушений, возникающих в период беременности, выделяют хроническую и гестационную артериальную гипертензию, преэклампсию. Все эти состояния отличаются многообразием клинических проявлений и сложными патофизиологическими механизмами, что затрудняет выбор единой тактики ведения и лечения [158]. Преэклампсия выявляется примерно у 2–8% беременных и занимает ведущее место среди гестационных осложнений [156].

Это заболевание может вызывать тяжёлые последствия для здоровья женщины, включая внутрисерепные кровоизлияния, отёк лёгких, острую почечную недостаточность, отслойку плаценты и эклампсию [161].

Около 10–15% случаев материнской смертности в мире напрямую связаны с преэклампсией или её осложнениями. По оценкам экспертов, это составляет не менее 70 тысяч смертей ежегодно [10]. Наибольшая распространённость заболевания наблюдается в регионах с ограниченными медицинскими и социальными ресурсами, что особенно затрудняет проведение своевременной диагностики и лечения [95, 168].

Несмотря на активные научные исследования, этиология и патогенез ПЭ до конца не определены. Считается, что в развитии заболевания участвует комплекс факторов, включая наследственную предрасположенность [94]. Ключевые патологические механизмы включают эндотелиальную активацию, воспалительные изменения сосудистого русла, патологические реакции синцитиотрофобласта в условиях стресса и нарушение плацентарного кровотока, что в итоге приводит к системному воспалительному ответу и сосудистой дисфункции [176]. В результате развивается системный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция, при которой почки становятся органом-мишенью, ответственным за развитие синдрома полиорганной недостаточности при преэклампсии [6].

Современное акушерство ориентировано на поиск достоверных предикторов риска ПЭ, что позволит своевременно внедрить профилактические мероприятия и уменьшить выраженность заболевания. Однако на сегодняшний день отсутствуют универсальные методы диагностики, способные с высокой точностью выявить развитие ПЭ на раннем этапе [33].

Опора исключительно на анамнестические сведения как на самостоятельный инструмент скрининга — задача, которая, судя по накопленным данным, своей цели не достигает: точность предсказания преэклампсии при таком подходе остаётся на недостаточном уровне [94].

Ряд авторов особо акцентирует внимание на доплерометрии глазной артерии — метод, по их мнению, способен выступать вспомогательным диагностическим ориентиром там, где клиническая картина наводит на мысль о преэклампсии [133]. Что касается сопоставления индексов резистентности в маточной и глазной артериях — различия между женщинами с физиологически протекающей беременностью и теми, у кого верифицирована преэклампсия, оказываются, судя по имеющимся данным, весьма ощутимыми [68].

Преэклампсия по-прежнему остаётся актуальной задачей в акушерстве. Для её решения требуются масштабные комплексные исследования, направленные на создание надёжных систем ведения беременности и профилактических мер. Отдельного внимания заслуживает своевременное выделение женщин группы высокого риска — задача, решение которой напрямую зависит от применения валидированных скрининговых подходов, способных предупредить развитие тяжёлых гестационных осложнений.

### **Степень разработанности темы исследования**

Преэклампсия остаётся одним из наиболее клинически значимых осложнений беременности, которое сопровождается высоким риском тяжёлых материнских и перинатальных осложнений. Несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении этого состояния, проблема своевременного прогнозирования преэклампсии на ранних сроках гестации по-прежнему сохраняет высокую актуальность [81, 105].

В клинической практике скрининг с определением биохимических маркеров, таких как PAPP-A и свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ, проводится в первом триместре и рассматривается как эффективный подход для выявления риска плацентарной недостаточности и ранней преэклампсии. [90, 128]. Однако их изолированное использование ограничено в силу невысокой специфичности, что требует расширения предиктивной панели.

Проблема определения неинвазивных маркеров сосудистых нарушений у беременных сохраняет свою актуальность. В качестве одного из перспективных направлений рассматривается исследование гемодинамики глаза. В частности, последние данные указывают на отклонения в показателях кровотока в глазной артерии при преэклампсии в сравнении с физиологически протекающей беременностью. Тем не менее, до сих пор не разработаны референсные значения таких индексов, как пульсационный (PI) и резистивный (RI), для каждого

триместра. Существующие научные работы по этой теме носят разрозненный характер и недостаточно систематизированы.

Допплерометрия ренальных артерий, отражающая особенности почечной сосудистой реактивности, также рассматривается как один из потенциальных маркеров ранних сосудистых изменений у беременных [121]. Однако в литературе отсутствуют систематизированные данные о динамике почечного кровотока у беременных с высоким риском преэклампсии в разные сроки гестации, особенно при разделении на раннюю и позднюю формы.

Комплексный подход к оценке так называемого кардиоваскулярного профиля беременной женщины (с учетом регионарной и центральной гемодинамики) рассматривается как перспективное направление персонализированного прогноза осложнений гестации [81, 105], однако математические модели, включающие параметры глазных и ренальных артерий, пока не внедрены в клиническую практику и требуют дальнейшего развития и валидации.

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

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель:**

Улучшить материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии на основании формирования системы предикции возникновения ранней и поздней преэклампсии на базе интегрального анализа клинико-anamнестических данных, параметров материнской гемодинамики (включая центральную, почечную и церебральную составляющие), биохимических и ультразвуковых маркеров.

#### **Задачи:**

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

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

3. Изучить особенности и выраженность нарушений ренального кровообращения у женщин с различными формами преэклампсии,
4. Выявить показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) у беременных основной группы и анализ взаимосвязей между преэклампсией и изменениями сердечной функции матери.
5. Разработать математические модели стратификации риска ранней, поздней и тяжелой преэклампсии — направление, в котором учёт индивидуальных гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы беременной видится не просто желательным, а принципиально необходимым условием. Наряду с этим предполагается оценить перспективность включения доплерометрических параметров глазной артерии в структуру создаваемых предиктивных моделей — вопрос, остающийся, по всей видимости, недостаточно изученным.

### **Научная новизна**

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

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

Полученные данные вносят вклад в дальнейшее раскрытие механизмов гипертензивных нарушений при беременности и открывают перспективы для разработки более эффективных терапевтических стратегий, способных изменить подходы к клиническому ведению этих состояний.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В процессе исследования установлено прогностическое значение комплексной оценки кардиоваскулярного профиля беременной, включающей параметры центральной гемодинамики (сердечный выброс, общее периферическое сопротивление), а также периферического кровотока в глазных и почечных артериях, в отношении риска развития ранней и поздней

преэклампсии. На основании интегрального анализа клинико-anamнестических, биохимических и гемодинамических показателей разработаны и валидированы математические модели для стратификации риска и прогнозирования различных фенотипов данного осложнения.

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

### **Методология и методы исследования**

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

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

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

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

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Параметры центральной и периферической гемодинамики, в том числе сердечный выброс, общее периферическое сосудистое сопротивление и параметры кровотока в глазных и почечных артериях, статистически значимо отличаются у беременных с преэклампсией по сравнению с женщинами, у которых беременность протекает физиологически. Эти различия достоверно коррелируют с риском развития ранних и тяжёлых форм заболевания.
2. Комплексная оценка клинико-anamнестических данных, биохимических маркеров и показателей маточно-плацентарного кровотока в I триместре позволяет эффективно прогнозировать развитие различных клинических фенотипов преэклампсии.
3. Установленные пороговые значения доплерометрических показателей глазных и почечных артерий служат объективным основанием для персонализации мониторинга и оценки риска развития ранней и тяжёлой преэклампсии.
4. Разработанные математические модели, интегрирующие клинические, биохимические и гемодинамические параметры, обладают высокой прогностической точностью для стратификации риска преэклампсии и её осложнённых фенотипов.
5. Включение оценки кардиоваскулярного профиля беременной в алгоритм скрининга I триместра повышает эффективность диагностики преэклампсии и обосновывает своевременное назначение профилактических мероприятий.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Результаты данного исследования относятся к следующим разделам специализированной области: раздел 2 — беременность, роды и послеродовой период у женщин, включая случаи с осложнениями; раздел 4 — разработка и совершенствование методов диагностики и борьбы с осложнениями беременности и родов.

### **Клиническая база проведения научного исследования**

Исследование выполнялось на клинических площадках ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, а также в ГБУЗ «Городская

клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». В составе больницы задействованы родильный дом, перинатальный центр, гинекологические отделения, 16 женских консультаций и центр пренатальной диагностики. Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, входящего в состав Сеченовского Университета, расположена на базе ГКБ им. С.С. Юдина.

Юридический адрес: 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д.4

Фактический адрес: г. Москва, Коломенский проезд, д.4

Контактный телефон: 8 (499) 612-45-66

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

Основные положения диссертационного исследования были представлены на:

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

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

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Личный вклад автора**

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

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Разработанные модели и алгоритмы нашли применение в лечебной работе отделений патологии беременности и консультативно-диагностического отделения перинатального центра ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста. В её структуру входят введение, обзор литературы, клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, практические рекомендации, перечень сокращений и библиография.

В библиографическом списке представлено 190 источников (39 отечественных и 151 зарубежный). Работа иллюстрирована 43 таблицами и 76 рисунками.

# ГЛАВА 1. ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДИКЦИИ, ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БЕЗОПАСНОГО МАТЕРИНСТВА И ЗДОРОВОГО СТАРТА ЖИЗНИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Роль преэклампсии в современном акушерстве

Преэклампсия представляет собой мультисистемное патологическое состояние, которое возникает во второй половине беременности (после 20-й недели). Основные признаки включают “артериальную гипертензию и протеинурию (с протеинурией более 0,3 г в сутки или более 0,3 г/л в двух образцах мочи, собранных с интервалом 6 часов), а также возможные отеки и проявления полиорганной или полисистемной недостаточности” [10].

“Гипертензивные расстройства представляют собой частое осложнение беременности, которое затрагивает от 7% до 15% женщин. Эти расстройства ассоциируются с высокой заболеваемостью и смертностью как среди матерей, так и среди новорожденных. Они также связаны с задержкой роста плода (ЗРП), низким весом при рождении и преждевременными родами в 8% до 10% случаев, а также с синдромом респираторного дистресса и церебральным параличом у новорожденных” [41, 179].

По данным ВОЗ, глобальная распространённость данного заболевания составляет от 2 до 10% всех беременностей, однако эти показатели варьируют в зависимости от географического региона, уровня социально-экономического развития и доступности медицинской помощи [162, 154].

Согласно официальной статистике за 2018 год, в Российской Федерации регистрировалось 46,9 случаев гипертензии на 1000 родов. В структуре данной патологии умеренная преэклампсия отмечалась в 27,4 случаях, тяжелая преэклампсия — в 8,4, а эклампсия — в 0,12 случаях. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, гипертензивные осложнения беременности на протяжении последнего десятилетия неизменно занимают место в числе четырёх главных причин материнской летальности [18, 33]. В 2023 году в медицинских организациях, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, зафиксировано 4534 случая умеренной преэклампсии (4,55%), 815 случаев тяжёлой формы (0,82%), а также 10 случаев эклампсии.

Частота гипертензивных нарушений при беременности демонстрирует значительную географическую вариабельность. В среднем по миру данный показатель достигает 116 случаев на 100 000 женщин репродуктивного возраста. Наиболее высокий уровень зарегистрирован в африканских странах — 335 случаев на 100 000, тогда как государства Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока занимают промежуточное положение. Наименьшая распространённость

характерна для Западно-Тихоокеанского региона — лишь 16 случаев на 100 000 женщин репродуктивного возраста [42].

Анализ динамики заболеваемости в РФ показывает умеренное снижение общей частоты ПЭ за последние 10 лет, что связывается с внедрением алгоритмов раннего выявления групп риска в рамках национальных проектов «Здоровье» и «Демография». Тем не менее, доля тяжёлых форм и раннего дебюта ПЭ остаётся высокой, особенно в группах с отягощённым акушерским анамнезом и сопутствующими соматическими заболеваниями [10].

С клинической точки зрения, в отношении исходов беременности и влияния на качество последующей жизни женщины, различают раннюю и позднюю преэклампсию:

- “Ранняя преэклампсия — форма заболевания, которая развивается в период с 20-й по 34-ю неделю беременности;
- Поздняя преэклампсия — форма заболевания, которая манифестирует после 34-й недели беременности.

Раннее возникновение ПЭ связано с повышенным риском заболеваний и смертности, как для матери, так и для плода” [156]. Ранняя манифестация ПЭ рассматривается как один из основных факторов, способствующих её запоздалой диагностике. Это, в свою очередь, увеличивает риск прогрессирования заболевания до тяжёлых форм и может привести к непредотвратимой материнской смертности [5].

Ранняя ПЭ отличается атипичным и значительно более тяжёлым течением. Эти изменения связаны, прежде всего, с серьёзным нарушением функции плаценты, что приводит к ЗРП, маловодию и преждевременным родам [29]. По сравнению с поздней преэклампсией, ранняя преэклампсия характеризуется значительно более высоким уровнем перинатальной смертности и заболеваемости, а также способна вызывать как ближайшие, так и отдалённые осложнения для здоровья матери [187, 151].

Преэклампсия, проявляющаяся на поздних сроках беременности, более тесно связана с конституциональными факторами у матери и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [166].

“У детей, родившихся от матерей с преэклампсией, повышен риск развития долгосрочных осложнений, включая нарушения развития, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность и сахарный диабет” [148, 177, 159]. Патогенетической основой этой предрасположенности является персистирующая эндотелиальная дисфункция. Сосудистые эндотелиальные клетки выступают в роли активной мишени для инсулина, и их функциональная неполноценность напрямую способствует прогрессированию инсулинорезистентности [2].

Серьёзные или длительные осложнения могут возникнуть, если преэклампсия перейдёт в тяжёлую стадию, а также при отсутствии необходимого лечения. В таких случаях возможно вовлечение нескольких органов, а ухудшение маточно-плацентарной перфузии может привести к гестационным осложнениям и негативным последствиям для плода, таким как задержка внутриутробного роста [59, 60].

Преэклампсия — это не только проблема, связанная с беременностью и послеродовым периодом. В исследованиях продемонстрировано, что наличие преэклампсии во время беременности может иметь значительные последствия в долгосрочной перспективе [138]. Согласно данным метаанализов, у женщин, перенесших преэклампсию, в течение 10–20 лет после родов достоверно повышается риск артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта и сахарного диабета II типа [56, 153]. Эти результаты подтверждают концепцию так называемого «кардиоваскулярного следа» беременности.

Кроме того, каждые 12 минут в мире фиксируется одна материнская смерть, связанная с преэклампсией и её осложнениями. У пациенток, «которые перенесли это заболевание во время беременности, в дальнейшем существенно возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Риск сердечной недостаточности у них в 4 раза выше, а риск инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — в 2 раза выше. Более раннее начало и тяжёлая форма преэклампсии могут ещё больше увеличить этот риск» [153, 184].

Многочисленные исследования подтверждают, что беременные относятся к группам особого риска осложнений [20]. Однако беременные с преэклампсией нуждаются в более тщательном наблюдении и обследовании. Женщины с преэклампсией должны иметь доступ к акушерским учреждениям, а также к комплексному мониторингу и подготовке до, во время и после родов для предотвращения серьёзных осложнений.

## **1.2. Патогенетические механизмы и факторы, способствующие возникновению преэклампсии**

Около двух столетий назад акушеры выдвигали различные гипотезы о причинах эклампсии, связывая её с такими факторами, как колебания настроения, дефицит питательных веществ, почечная недостаточность, гипертензия, сезонные изменения, меланхолия, ожирение и повышенная раздражительность [99]. Этиология и патогенез преэклампсии остаются неясными, несмотря на более чем столетние исследования.

В последние десятилетия наше понимание преэклампсии изменилось: от простых клинических проявлений к более глубокому изучению ее патофизиологических механизмов. В

этом контексте стоит отметить «двухступенчатую модель» преэклампсии, предложенную Redman в 2009 году, которая сегодня признана общепринятой [107].

Согласно данной модели, недостаточная плацентарная перфузия (1-й этап), обусловленная нарушением имплантации и последующими дефектами сосудистого ремоделирования, в сочетании с конституциональными особенностями материнского организма (генетическими, поведенческими и средовыми факторами) формирует условия для реализации материнского синдрома преэклампсии (2-й этап). Этот синдром проявляется сниженной перфузией, вызванной вазоспазмом и активацией коагуляционного каскада, что, в свою очередь, приводит к гипертензии, протеинурии и потере жидкости из сосудистого пространства [101, 51].

Современные исследования показывают, что основная причина преэклампсии — ишемия плаценты, а также участие воспалительных реакций, стресса и дисфункции сосудов и эндотелиальных клеток. Основными клиническими проявлениями являются гипертензия, протеинурия и нарушения функции других органов. Развитие преэклампсии представляет собой многофакторный процесс, не ограничивающийся только плацентарными поражениями. Пути патогенеза разнообразны и подвержены влиянию различных факторов [99]. Клинические проявления и степень преэклампсии варьируются у разных женщин, и ни один фактор не может полностью объяснить её этиологию и патогенез.

Преэклампсия чаще возникает у женщин во время первой беременности, так как их иммунная система впервые адаптируется к плоду, который генетически отличается от матери. Гипотеза предполагает, что материнская система «учится» адаптироваться к плоду, и эта адаптация может быть менее эффективной в первую беременность. Специфичность партнера также может влиять на развитие толерантности к аллоантигенам, полученным от отца [53, 61, 180].

Хотя плацента, безусловно, играет важную роль в развитии преэклампсии, накапливаются все больше доказательств того, что это осложнение, возникающее после 34 недель беременности, связано с состоянием сердечно-сосудистой системы и гемодинамическими характеристиками беременной, которые оказывают влияние на ее функционирование [181].

Особенности патогенеза ранней и поздней преэклампсии значительно отличаются, что позволяет выделять их как отдельные клинические фенотипы. Ранняя преэклампсия, проявляющаяся до 34 недель беременности, преимущественно связана с плацентарными нарушениями. В основе этого варианта лежит недостаточная инвазия трофобласта и неполное ремоделирование спиральных артерий, что провоцирует снижение кровотока в плаценте, хроническую её ишемию и развитие системного оксидативного стресса, что требует преждевременного родоразрешения. В отличие от ранней, поздняя преэклампсия, возникающая

после 34 недель, обусловлена преимущественно материнскими факторами, такими как метаболические нарушения, инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, где плацента выступает скорее триггером, а не первопричиной болезни [17].

Преэклампсия тесно связана с дисбалансом между проангиогенными и антиангиогенными факторами, что напрямую влияет на функцию эндотелия [186]. Хотя патогенез преэклампсии остается неясным, считается, что предрасположенность к дисфункции эндотелия играет ключевую роль [171, 116].

Ряд авторитетных медицинских организаций разработали рекомендации по скринингу преэклампсии на основании оценки факторов риска у беременных (Рисунок 1.1). Согласно критериям NICE, высокий риск развития преэклампсии устанавливается при наличии: 1) хотя бы одного “значимого фактора (артериальная гипертензия в анамнезе предыдущих беременностей, хроническая гипертензия, заболевания почек, сахарный диабет или аутоиммунные патологии) или 2) нескольких умеренных факторов риска (первая беременность, возраст матери старше 40 лет, индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, отягощенный семейный анамнез или интервал между беременностями более 10 лет)” [103].

Метанализ, охвативший свыше 25 миллионов женщин, проанализировал 92 исследования. Наивысший риск преэклампсии был связан с предыдущими гипертензивными расстройствами, хронической гипертензией и антифосфолипидным синдромом. Женщины с АФС имели самую высокую частоту преэклампсии (17,3%). Наивысший относительный риск (8,4) наблюдался у женщин с предшествующей преэклампсией. Хроническая гипертензия занимала второе место по частоте (16,0%) и относительному риску (ОР=5,1). Другие значимые факторы включали прегестационный диабет (частота 11,0%; ОР=3,7), ИМТ >30 (7,1%; ОР=2,8) и использование вспомогательных репродуктивных технологий (6,2%; ОР=1,8) [66].

Генетическая предрасположенность играет значительную роль в развитии преэклампсии. Подтверждением этому служит высокая частота случаев данной патологии среди прямых родственниц пациенток, имевших в анамнезе это осложнение беременности. В частности, исследователи выявляют повышенные риски при наличии определенных аллельных вариантов генов ключевых факторов регуляции сосудистой системы, таких как ангиотензиноген, синтаза оксида азота и альдостеронсинтаза. Однако получаемые данные часто носят противоречивый характер, что отчасти объясняется недостаточным учетом влияния фоновой патологии, например, хронической артериальной гипертензии [22, 34]. Кроме того, эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и микроРНК, также могут влиять на экспрессию генов, участвующих в патогенезе преэклампсии [82].

Материнские факторы риска развития преэклампсии по данным профессиональных организаций				
Клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ 2024	Международное общество по изучению гипертензии при беременности 2021 (ISSHP)	ВОЗ 2023	NICE 2019 (Великобритания)	ACOG 2020 (США)
Факторы высокого риска	Факторы высокого риска	Факторы риска	Факторы высокого риска	Факторы высокого риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>Раннюю и/или тяжелую ПЭ в анамнезе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предыдущий анамнез ПЭ</li> <li>Хроническая гипертензия</li> <li>Сахарный диабет до беременности</li> <li>ИМТ &gt;30 кг/м<sup>2</sup></li> <li>Хроническое заболевание почек</li> <li>Антифосфолипидный синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предшествующая ПЭ</li> <li>Сахарный диабет</li> <li>Хроническая гипертензия</li> <li>Заболевания почек</li> <li>Аутоиммунные заболевания</li> <li>Многоплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предыдущая беременность с ПЭ</li> <li>Хроническая гипертензия</li> <li>Аутоиммунное заболевание</li> <li>Сахарный диабет 1 или 2 типа</li> <li>Хроническое заболевание почек</li> <li>Антифосфолипидный синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предыдущая беременность с ПЭ</li> <li>Хроническая гипертензия</li> <li>Системная красная волчанка</li> <li>Сахарный диабет 1 или 2 типа</li> <li>Заболевания почек</li> <li>Многоплодная беременность</li> <li>Антифосфолипидный синдром</li> </ul>
Другие факторы риска	Умеренные факторы риска		Умеренные факторы риска	Умеренные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>ХАГ</li> <li>Многоплодие</li> <li>Сахарный диабет</li> <li>Ожирение</li> <li>Антифосфолипидный синдром</li> <li>Беременность после вспомогательных репродуктивных технологий</li> <li>Поздний репродуктивный возраст</li> <li>Семейный анамнез ПЭ</li> <li>Продолжительность половой жизни до беременности менее 6 месяцев</li> <li>Первая беременность</li> <li>Хронические заболевания почек</li> <li>Мутация фактора Лейдена</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст матери &gt;35 лет</li> <li>Семейная история преэклампсии</li> <li>Короткая продолжительность сексуальных отношений (&lt;6 месяцев) до беременности</li> <li>Первородящие</li> <li>Изменение отцовства и интервал между беременностями &gt;5 лет</li> <li>Дисплазия соединительной ткани</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Первая беременность</li> <li>Возраст &gt;40 лет</li> <li>Интервал между беременностями &gt;10 лет</li> <li>ИМТ при первом посещении &gt;35 кг/м<sup>2</sup></li> <li>Семейный анамнез ПЭ</li> <li>Многоплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Первая беременность</li> <li>Возраст &gt;35 лет</li> <li>Интервал между беременностями &gt;10 лет</li> <li>ИМТ &gt;30 кг/м<sup>2</sup></li> <li>Семейный анамнез ПЭ (мать или сестра)</li> <li>История преждевременных родов или неблагоприятного исхода</li> <li>Социодемографические характеристики (афроамериканская раса или низкий социально-экономический статус)</li> </ul>

Рисунок 1.1 – Материнские факторы риска развития преэклампсии по данным профессиональных организаций

В исследовании Н.Е. Кан с соавт. (2018) был применен комплексный подход к прогнозированию преэклампсии на основе молекулярно-генетических и клинических факторов. На выборке из 241 пациентки было показано, что для прогнозирования ПЭ эффективен комплексный подход. Авторы разработали модель индивидуального риска, включающую возраст >30 лет, ИМТ >27 кг/м<sup>2</sup>, анамнез ПЭ и воспалительных заболеваний органов малого таза [11].

“Несколько исследований связывают преэклампсию с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у матери, что указывает на возможное наличие общих патофизиологических механизмов между преэклампсией и сердечно-сосудистыми заболеваниями” [147, 54].

Таким образом, преэклампсия — это мультисистемное заболевание, развивающееся при сочетании плацентарной гипоперфузии и системной сосудистой дезадаптации. Осознание патогенетической многослойности ПЭ обосновывает необходимость комплексного прогнозирования и стратификации риска, что и стало основой современных скрининговых и диагностических стратегий.

### **1.3. Эволюция скрининговых подходов для диагностики преэклампсии с целью стратификации риска**

Первое клиническое описание преэклампсии было представлено Франсуа Морисо в 1637 году, который связывал судороги с аномальным кровотоком и указал на повышенный риск развития данного состояния у первобеременных [62, 99]. Впервые он различил эпилепсию и эклампсию, отметив, что симптомы исчезают после родов, что стало значительным достижением в понимании эклампсии [51].

В 1797 году Деманет отметил связь между отеками у женщин и преэклампсией [62]. В том же году доктор Роберт Джонс выявил предвестники эклампсии — головную боль, временную потерю зрения, сильные боли в животе и отёки рук, шеи и лица [108].

Среди первых российских исследователей, занимавшихся вопросами причин и механизмов развития преэклампсии, выделяется Н.И. Пирогов. В 1847 году он представил на заседании Пироговского общества доклад об альбуминурии, наблюдаемой при преэклампсии. Позже, после описания немецким терапевтом Е. Leyden в 1886 году так называемых «почек беременных», М. Lohlein ввел термин «преэклампсия беременных». Окончательно термин «преэклампсия» был предложен С.Д. Михновым в 1898 году при анализе клинических проявлений, предшествующих эклампсии [16].

В 1897 году Вакез и Нобекурт открыли экламптическую гипертензию [62]. Эти открытия привели к констатации преэкламптического состояния, и врачи начали осознавать, что наличие отеков, протеинурии и головных болей должно вызывать беспокойство о возможности судорог [51].

До XX века преэклампсия называлась «гестационным токсикозом». Хотя термин «токсикоз» вышел из употребления, исследования продолжались. Поздние исследования подтвердили связь между гипертензией, протеинурией и судорогами, установив, что гипертензия и протеинурия предшествуют судорогам, что привело к введению термина «преэклампсия» в 1903 году [51].

В конце XIX века преобладала теория токсического происхождения преэклампсии, связанная с накоплением специфических веществ в плаценте. В 1905 году J.B. DeLee и W.A. Freund объяснили развитие эклампсии токсическим воздействием компонентов крови на нервные центры матери и предложили термин «токсикоз» (токсемия беременных). «Поскольку выделить конкретный токсин не удалось, в научный оборот вошёл термин «гестоз» [73]. Официально он был закреплён в 1996 году на заседании межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии РАМН и Российской ассоциации акушеров-гинекологов» [31].

В начале 1900-х годов, несмотря на продолжающиеся дискуссии о причинах преэклампсии, уже считалось, что она связана с гипертензией. В 1960-х годах исследователи обнаружили связь между нарушением плацентации и преэклампсией, а в 1989 году Робертс и др. предположили, что ухудшение перфузии плаценты приводит к эндотелиальной дисфункции у матерей с преэклампсией [155].

Скрининг преэклампсии на протяжении последних десятилетий претерпел значительную трансформацию как в России, так и в международной практике. Первоначально диагностика основывалась исключительно на клинических признаках — повышении артериального давления и протеинурии, что зачастую приводило к позднему выявлению заболевания и ограничивало возможности своевременной профилактики.

В мировой практике в начале 20 века акцент в диагностике преэклампсии сместился с протеинурии на повышение артериального давления и признаки дисфункции органов у матери, а также неблагоприятные исходы для плода, что было отражено в обновленных рекомендациях Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) 2013 года [93].

Международный прорыв в раннем прогнозировании ПЭ произошёл с разработкой комбинированных моделей первого триместра FMF. Эти модели интегрируют анамнестические данные, среднее артериальное давление (САД), доплерометрию маточных артерий, уровни биомаркеров (PAPP-A, свободный  $\beta$ -ХГЧ, а позднее и PlGF, sFlt-1) [49, 89].

На сегодняшний день международное сообщество рассматривает скрининг I триместра как наиболее эффективный подход к стратификации риска ПЭ, позволяющий идентифицировать до 75–85% женщин, у которых разовьётся ранняя форма заболевания, при уровне ложноположительных результатов менее 10% [163].

Кроме FMF-модели, в ряде стран действуют национальные подходы (например, ACOG [46] в США, NICE в Великобритании), однако большинство современных рекомендаций сходятся в необходимости комбинированного анализа факторов риска и маркеров сосудистой и плацентарной функции.

Внедрение FMF-алгоритмов в России стало возможным благодаря доказанной эффективности модели на отечественной популяции и последующему включению интегрального подхода в клинические рекомендации Минздрава РФ, что было подтверждено результатами исследований, проведённых в 2015 году [30].

В свою очередь, в Китае подход к определению преэклампсии также претерпел изменения: в 2012 году ПЭ определялась как гестационная гипертензия с протеинурией или органной дисфункцией, однако уже к 2020 году это определение было пересмотрено, и теперь диагноз может ставиться при повышенном артериальном давлении без протеинурии [99].

Современные рекомендации также подчёркивают важность последовательного мониторинга беременных с высоким риском ПЭ не только в первом, но и во втором и третьем триместрах. Особое значение придаётся динамике PI маточных артерий, уровням PlGF и росту САД, что позволяет отслеживать возможное развитие заболевания до клинической манифестации [66].

Таким образом, скрининг преэклампсии прошёл путь от субъективной оценки до интеграции математических моделей с мультипараметрическим анализом. Это позволило перейти от реактивного к превентивному подходу в ведении беременности, улучшив прогноз и тактику ведения беременных группы высокого риска.

#### **1.4. Способы прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии**

ПЭ, как и преждевременные роды и ЗРП, относится к «большим акушерским синдромам» полиэтиологической природы. Ее ключевые черты: «многофакторность, длительный доклинический период, адаптивный механизм развития, вовлечение плода и сложное взаимодействие материнского и плодового геномов с факторами среды» [167].

В настоящее время, несмотря на значительное количество исследований по преэклампсии, существуют определенные пробелы в понимании ее патофизиологии, в разнообразии клинических форм и гетерогенности популяций [103]. Предполагается, что

отсутствие прогресса в прогнозировании и лечении преэклампсии связано с ошибочным подходом к ней как к однородному заболеванию [172].

Этиология преэклампсии носит полидетерминированный характер: в её основе лежит либо изначально сниженный адаптивный резерв сердечно-сосудистой системы матери, либо избыточная физиологическая нагрузка, которую предъявляет гестационный процесс (Рисунок 1.2). Это приводит к высвобождению антиангиогенных факторов из плаценты, что вызывает симптомы, характерные для преэклампсии [181].

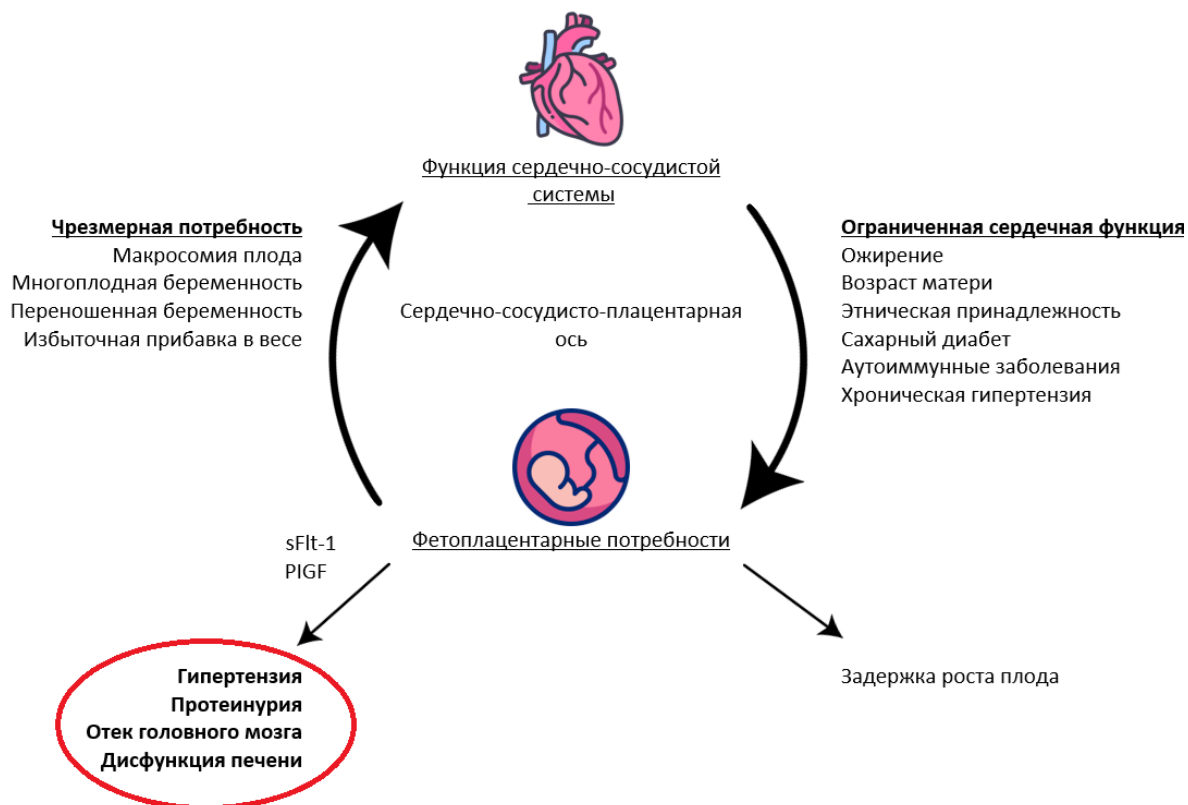


Рисунок 1.2 – Роль сердечно-сосудисто-плацентарной оси в патогенезе преэклампсии: взаимодействие материнской сердечной функции и фетоплацентарных потребностей

При беременности без осложнений по мере приближения родов кровотоков в области матки и плаценты увеличивается. Это необходимо для нормального функционирования плаценты и обеспечения потребностей плода. Эти изменения происходят благодаря ремоделированию спиральных артерий, что приводит к снижению сосудистого сопротивления и улучшению вазодилатации [160].

При развитии преэклампсии ключевым патогенетическим звеном является недостаточная инвазия цитотрофобласта в мышечный слой спиральных артерий во время второй волны плацентации (11-14 недель). Данное нарушение обусловлено сбоем в работе молекул клеточной адгезии и факторов инвазии. В результате останавливается естественный процесс

преобразования маточно-плацентарного кровотока из высокорезистентного в низкорезистентный высокообъемный, что при доплерометрии маточных артерий на сроке 11-14 недель проявляется патологическим высокорезистентным типом кровотока [71, 185, 112].

Гистологические исследования подтверждают, что при ПЭ повреждения сосудов и изменения плацентарных ворсин наблюдаются в 7 раз чаще, чем при нормальной беременности [143].

Значительное улучшение точности диагностики преэклампсии, особенно её атипичных форм и связанных осложнений, было достигнуто благодаря измерению в сыворотке ангиогенных и антиангиогенных маркеров, включая Placental Growth Factor (PlGF) и soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) [114].

В нормальной беременности (Рисунок 1.3) растворимый рецептор Flt-1 связывается с фактором роста плаценты (PlGF), а эндоглин (ENG) — с трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). При преэклампсии sFlt-1 отщепляется от Flt-1 и начинает конкурировать за PlGF, в то время как sENG отщепляется от ENG и соперничает за TGF- $\beta$  [157].

Плацентарный фактор роста (PlGF), гликозилированный димерный гликопротеин из подсемейства VEGF, синтезируется в трофобласте и регулирует васкуляризацию децидуальной ткани [65, 85].

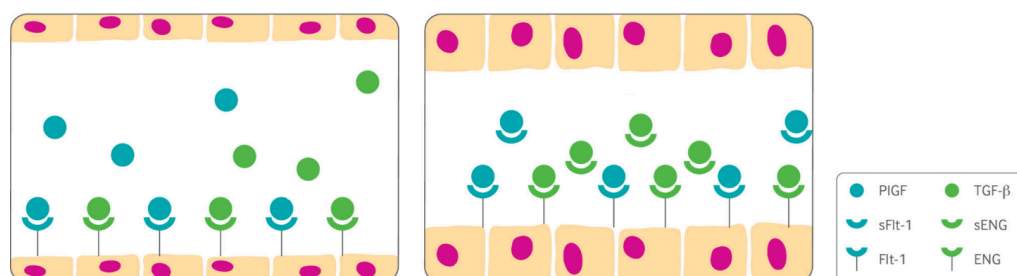


Рисунок 1.3 – Роль ангиогенных маркеров в механизме развития преэклампсии

Несоответствие уровней sFlt, VEGF-A и PlGF, а также выделение реактивных кислородных видов (ROS) приводят к эндотелиальной дисфункции у матери [75]. Это, в свою очередь, вызывает клинические проявления, такие как нарушения функции печени, неврологические расстройства и нарушения работы почек, включая протеинурию и снижение скорости клубочковой фильтрации [145].

В исследовании было установлено, что у женщин с тяжелой преэклампсией наблюдаются высокие концентрации белка растворимого FMS-подобного тирозинкиназы 1 (sFlt) в плаценте по сравнению с нормотензивными беременными [85].

Скрининг первого триместра беременности на предмет последующего развития преэклампсии является предметом все большего числа исследований и обещает улучшить материнские и перинатальные исходы благодаря усиленному клиническому наблюдению и раннему началу приема проверенных профилактических средств [163].

Алгоритмы скрининга в первом триместре показывают, что сердечно-сосудистые, метаболические и протромботические риски являются основными поддающимися лечению факторами. Современные профилактические стратегии в основном устраняют последствия, оставляя женщин с неучтенными рисками под угрозой. Модификация алгоритмов скрининга для определения индивидуальных целей лечения может обеспечить персонализированную профилактику преэклампсии. Наиболее точное прогнозирование преэклампсии достигается при “оценке факторов риска и расчете индивидуального риска для каждой женщины” [50].

“Ни один из существующих прогностических тестов не обладает одновременно высокой чувствительностью и специфичностью, достаточной для широкого рутинного применения в клинической практике” [182]. Именно это обстоятельство стимулировало разработку многопараметрических моделей прогнозирования [182, 89].

В настоящее время помимо традиционных анамнестических данных и результатов обычного осмотра всё чаще используется комплексный подход, который объединяет несколько диагностических методов: доплерографию маточных артерий, ультразвуковую оценку структуры плаценты, фетометрию и биохимические маркеры. Наиболее распространёнными являются следующие комбинации показателей [29]:

- - пульсационный индекс маточных артерий, который рассчитывается как отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к средней скорости кровотока [83];
- - индекс резистентности - отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости [47, 83];
- - PAPP-A (ассоциированный с беременностью плазменный протеин А) - снижение уровня в первом триместре беременности ниже 5-го перцентиля [110];
- - hCG (хорионический гонадотропин) - повышение более 3 МоМ во втором триместре беременности [164];
- - sFlt-1 и PlGF - повышение уровня sFlt-1 фиксируется за 3–5 недель до клинических проявлений преэклампсии, при этом этому изменению предшествует снижение концентрации свободного PlGF на 13–16 неделе беременности [67].

Ранний скрининг на гипертензивные расстройства с учетом материнских факторов, САД, PI маточной артерии, PAPP-A и PlGF позволяет достичь чувствительности около 90% в

выявлении тяжелой ранней преэклампсии при ложноположительной частоте 5%. Эта эффективность значительно превосходит результаты традиционных методов, которые, основываясь на данных анамнеза, PI у маточной артерии и PAPP-A, показывают частоту выявления на уровне 60%, а при использовании данных анамнеза и САД - всего 40% [126].

В частности, модель, основанная на сочетании среднего артериального давления, доплерографии маточной артерии и значений PlGF, в последнее время привлекла внимание благодаря своей многообещающей предсказательной точности (чувствительность: 75,8%, специфичность: 80%) [165].

Наиболее высокие показатели чувствительности при прогнозировании ранней преэклампсии отмечены для ультразвуковой доплерометрии маточных артерий. Однако многофакторные модели с одновременным учётом пульсационного индекса маточных сосудов, избыточной массы тела, PlGF и PP13 (плацентарный белок 13) представляются более перспективными [33].

Недавние исследования указывают на то, что включение сывороточного уровня PlGF может значительно повысить эффективность скрининга хромосомных дефектов в первом триместре [124]. Кроме того, большинством авторов подтверждена прямая корреляция между снижением концентрации плацентарного фактора роста и последующим развитием ЗРП [24].

Кроме того, существует доказательство того, что низкие уровни PAPP-A наблюдаются как при хромосомных аномалиях, так и при ранней преэклампсии, в то время как пульсационный индекс маточной артерии остается нормальным в первом случае и повышенным во втором [88, 183].

“PAPP-A — это металлопротеиназа, производимая синцитиотрофобластом, которая усиливает митогенные функции инсулиноподобных факторов роста, расщепляя комплекс, образующийся между этими факторами и их связывающими белками. Учитывая, что система инсулиноподобных факторов роста считается важной для инвазии трофобласта, неудивительно, что низкий уровень PAPP-A в сыворотке ассоциируется с повышенной частотой преэклампсии” [89, 178].

Применение алгоритма FMF оказалось чрезвычайно эффективным в борьбе с ранней преэклампсией, позволив сократить заболеваемость на впечатляющие 90% [149]. Это свидетельствует о том, что данный алгоритм является высокоэффективным инструментом в предотвращении и ранней диагностике преэклампсии.

Рисунок 1.4 демонстрирует прогностическую эффективность современных моделей FMF для скрининга преэклампсии в I триместре в зависимости от комбинаций биомаркеров [165, 166].

Эффективность скрининговой модели прогнозирования преэклампсии в первом триместре по данным FMF в различных комбинациях при частоте ложноположительных результатов 10 %.



(МФ + САД + UtA-PI + АФП, бета-ХГЧ, эстриол

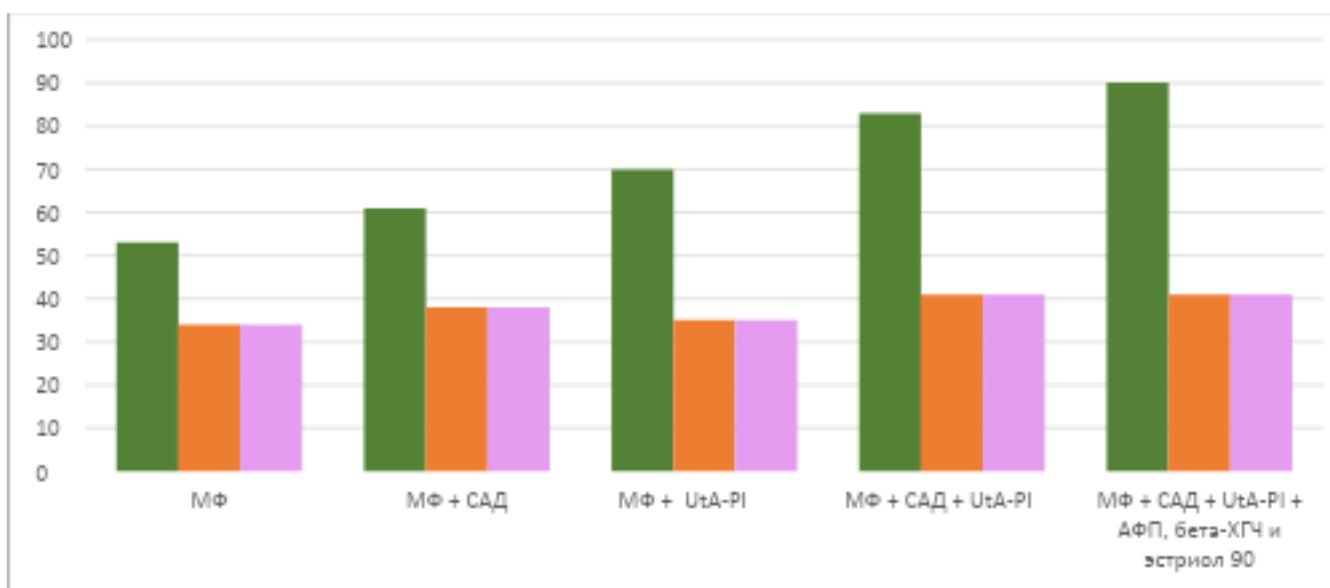


Рисунок 1.4 – Показатели скрининга по данным Tan MY et al., 2018 [169]

УЗИ беременных по алгоритму FMF выполняется в программе ASTRAlA на сроках 11–13,6 недель и имеет преимущества перед другими методами. Для работы необходима ежегодная сертификация врачей УЗД с внесением в международную базу специалистов пренатального скрининга [39]. Кроме того, ультразвуковое исследование является уже устоявшимся диагностическим методом в клинической акушерской практике и широко доступно в странах с ограниченными ресурсами [133].

Биохимический скрининг, как правило, осуществляется одновременно с ультразвуковым исследованием в первом триместре. В этот период проводится определение концентрации свободной субъединицы  $\beta$ -ХГЧ и белка PAPP-A в сыворотке крови беременной женщины.

При нормальной беременности пульсационный индекс маточных артерий снижается по мере прогрессирования гестации, отражая способность материнско-плодового взаимодействия адаптироваться к возрастающим требованиям растущего плода. Подобное снижение обусловлено нормальной физиологической перестройкой сосудистого русла матки в период гестации — вазодилатацией и активацией ангиогенеза, — что ведёт к усилению маточно-плацентарного кровотока и более интенсивному росту плода. В случае же гипертензивных осложнений беременности уже на ранних сроках регистрируются более высокие значения пульсационного индекса маточных артерий по сравнению с физиологически протекающей беременностью, что свидетельствует о нарушении процессов плацентации и неполноценной функции маточно-плацентарных сосудов [69].

Исследование Binder J. et al. (2017), включавшее 5887 беременных, было выполнено с целью оценки прогностической значимости динамики доплерометрии маточных артерий. В итоге было установлено, что ухудшение кровотока (рост среднего PI) между вторым и третьим триместрами выступает независимым риском гипертензивных расстройств беременности [189].

В крупном мета-анализе оценили чувствительность и специфичность аномальных волновых форм кровотока в маточной артерии I триместра для прогнозирования преэклампсии. Тест показал высокую специфичность — 92,1% для ранней формы и 93,4% для всех случаев, — но чувствительность оказалась невысокой: 47,8% для ранней преэклампсии и всего 26,4% в целом [91]. Таким образом, несмотря на то что доплерометрия маточных артерий в первом триместре способна оценивать риск ранней ПЭ, использование её в качестве самостоятельного метода часто приводит к высокой частоте ложноположительных результатов, что ограничивает клиническую информативность данного подхода [26, 30].

Несмотря на то, что эти маркеры являются важными и проверенными для прогнозирования диагностики и лечения преэклампсии, их доступность в странах с ограниченными ресурсами невысока. Поэтому разумно рассмотреть возможность расширения диагностических методов, включая анализ не только плаценты, но и сердечно-сосудистой и

мозговой систем, особенно для тех пациентов, которые не соответствуют существующим критериям диагностики [133].

В исследовании Kumar от 2023 года у женщин с преэклампсией средние значения индекса пульсации и индекса резистентности в маточных артериях были значительно выше, чем у женщин без преэклампсии [84]. Тем не менее, в рамках проведенного ретроспективного сравнительного рандомизированного исследования, в котором было изучено 588 карт ведения беременности, полученные результаты свидетельствуют о том, что изолированная оценка пульсационного индекса в маточных артериях не может считаться надежным предиктором преэклампсии [27].

“Около двух третей случаев мертворождений, возникающих при ранних преждевременных родах, можно заранее выявить с помощью доплеровского исследования маточных артерий на 23-й неделе беременности” [139].

Допплерометрия пупочной артерии является надёжным и доказанным методом контроля состояния плода у беременных с высоким риском, обусловленным плацентарной дисфункцией.

Методика обеспечивает детальную оценку ключевых параметров фетоплацентарного кровотока и характеризуется высокой диагностической информативностью. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что применение указанного вида ультразвукового контроля в подобных клинических ситуациях способствует снижению перинатальной летальности приблизительно на треть (порядка 29%) [48, 79, 86].

Запоздалое выявление беременных из группы высокого риска способно в значительной мере отсрочить начало профилактических и терапевтических вмешательств, в том числе назначения низких доз аспирина с целью предупреждения преэклампсии. Изложенное обстоятельство наглядно демонстрирует насколько актуальной остаётся задача создания действенных инструментов своевременного распознавания женщин с повышенной вероятностью развития данного осложнения [45].

Накопленные данные указывают на то, что прогностические возможности биохимических маркеров ангиогенеза имеют определённые ограничения. Это обстоятельство послужило отправной точкой для инициирования исследований, направленных на изучение комбинированного использования биомаркеров совместно с инструментально-клиническими методами [23].

Исследование, проведенное в Канаде с 2017 по 2019 г., оценивало связь между уровнями плацентарного фактора роста (PIGF) и исходами беременности у 979 женщин с высоким риском развития преэклампсии [144].

Систематический обзор Kalafat и соавторов указывает на то, что доплерометрическая оценка, казалось бы, несвязанных материнских сосудов (глазной и маточной артерий) может предсказывать плацентарные расстройства [130].

Дисфункция плаценты часто рассматривалась изолированно, без учета ее зависимости от материнского кровоснабжения. Альтернативное объяснение ПЭ заключается в том, что дисфункция плаценты может быть следствием нарушений в работе сердечно-сосудистой системы матери [181].

В исследовании Е.В. Тимохиной и соавт. (2024) показано, что уровень мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови служит чувствительным маркером тяжести ПЭ. Установлена чёткая градация его концентрации: 36.0 пг/мл при неосложнённой беременности, 79.5 пг/мл при умеренной ПЭ и 398.5 пг/мл при тяжёлой форме. Определено пороговое значение BNP >101.9 пг/мл [9]. Уровень NT-proBNP у пациенток с преэклампсией любой степени тяжести, приводящей к развитию задержки роста плода и нарушению плодового кровотока, в 2,8 раза превышает показатели сопоставимых пациенток с преэклампсией, но без задержки роста плода, что является подтверждением роли кардиальной дезадаптации матери при преэклампсии [7].

Самостоятельным перспективным направлением в диагностике преэклампсии выступает изучение роли микро-РНК. Такие молекулы, как miR-210 и miR-155, принимают непосредственное участие в регуляции ангиогенеза и клеточной инвазии, а их дисрегуляция закономерно обнаруживается у женщин с верифицированной преэклампсией. Концентрация указанных микро-РНК в плазме крови рассматривается рядом исследователей в качестве потенциального раннего биомаркера данного заболевания [190].

Наряду с этим в научном сообществе нарастает интерес к генетическим предикторам ПЭ. Установлена ассоциация между мутациями в генах VEGF и ENG, что находит своё отражение в концепции наследственной предрасположенности к нарушениям ангиогенеза у беременных с данной патологией [96].

В работе Н.Е. Кан и соавт. (2019) зафиксированы существенные сдвиги в аминокислотном профиле у пациенток с преэклампсией. Среди изученных соединений наибольшую диагностическую ценность продемонстрировали карнозин, аргинин и этаноламин, которые к тому же обнаружили выраженную взаимосвязь с ключевыми клиническими проявлениями заболевания. Полученные результаты позволяют рассматривать названные метаболиты как перспективные биомаркеры преэклампсии и вместе с тем указывают на весомую роль метаболических и окислительно-стрессовых нарушений в механизмах её патогенеза [19].

Становление пренатальной диагностики в России, ориентированной на предотвращение рождения детей с тяжелыми врожденными аномалиями развития, неразрывно связано с демографическими вызовами и социально-экономическими реалиями, с которыми сталкивается страна. При том что показатели материнской смертности за последние годы обнаруживают отчетливую тенденцию к снижению, потребность во внедрении современных технологий и последовательном совершенствовании диагностических и лечебных подходов сохраняет свою безусловную актуальность [12]. Пренатальный скрининг предоставляет родителям возможность заблаговременно принять осознанное решение относительно дальнейшей судьбы беременности в случае обнаружения тяжёлых аномалий развития плода или, при ином выборе, основательно подготовиться к появлению на свет ребёнка с врождёнными пороками. Помимо этого, своевременное выявление патологии создаёт предпосылки для планового проведения хирургической коррекции в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений [39].

Обзор научной литературы свидетельствует о высокой клинико-экономической целесообразности профилактических вмешательств при преэклампсии. Реализация превентивных мер способна привести к ощутимому сокращению заболеваемости — приблизительно на 9 тысяч случаев ежегодно. Следствием этого становится заметное улучшение ключевых показателей перинатальной медицины: удаётся предотвратить гибель порядка 20 матерей и около 1200 новорождённых, а также достичь существенной экономии расходуемых бюджетных ресурсов [28].

Для успешной и эффективной работы программы скрининга необходимы убедительные доказательства, полученные в ходе качественных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые подтверждают её способность снижать показатели заболеваемости и смертности.

Также важно, чтобы программа была клинически, социально и этически приемлема, а ее преимущества превышали возможный вред, при этом обеспечивая экономическую целесообразность и наличие необходимых ресурсов для тестирования и лечения [97].

### **1.5. Особенности системной и почечной гемодинамики при физиологической беременности**

Беременные женщины испытывают значительные анатомические и физиологические изменения, особенно в сердечно-сосудистой системе, чтобы удовлетворить возросшие физические и метаболические потребности [161]. Эти физиологические изменения объясняют, почему стандартные референсные значения гемодинамических параметров для небеременных женщин не могут применяться при оценке состояния беременных [98].

Физиологическая беременность сопровождается глубокими адаптационными изменениями в системе кровообращения, направленными на обеспечение адекватной перфузии матки, плаценты и плода. Снижение периферического сосудистого сопротивления на ранних сроках инициирует компенсаторные процессы, прежде всего возрастание объема плазмы и увеличение сердечного выброса, необходимые для поддержания адекватного уровня артериального давления [141].

Однако у женщин, относящихся к группам риска, эти процессы могут иметь выраженную дезадаптацию, способствуя формированию осложненного гестационного процесса [81, 120].

Во время нормальной беременности происходят изменения в сердечно-сосудистой системе и гемодинамике матери, связанные с изменением гормонального фона. Наблюдается резкое увеличение уровней прогестина, эстрогенов, человеческого хорионического гонадотропина, ренина, ангиотензина II, вазопрессина и нитратов/нитритов, в то время как уровень катехоламинов остается неизменным [64, 100, 142].

“Нормальная беременность обычно сопровождается инсулинорезистентностью и усилением углеводного и липидного обмена у матери, что способствует удовлетворению потребностей плода” [116, 147, 171]. В частности, эстрадиол активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что приводит к увеличению реабсорбции натрия и расширению объема плазмы почти на 50% [174].

Кровоток к органам увеличивается для удовлетворения метаболических потребностей, что приводит к значительному росту венозного возврата и сердечного выброса. Начиная с 5-й недели гестации происходит постепенное нарастание сердечного выброса, который к 16–20-й неделе превышает исходный (до беременности) уровень на 50%, а затем сохраняется на достигнутых значениях вплоть до родоразрешения [98]. Во время беременности кровоток к матке и плаценте составляет до 25% сердечного выброса, что имеет решающее значение для развития плода [100].

Среднее АД постепенно уменьшается, достигая минимального значения на 16-20 неделях, после чего начинает повышаться в третьем триместре, приближаясь к уровням до беременности [44]. Эти гормональные изменения приводят к увеличению сердечного выброса, артериальной эластичности и объема внеклеточной жидкости, а также к снижению артериального давления и общего периферического сопротивления [100].

Во время нормальной беременности левый желудочек матери увеличивается, и его масса возрастает, что приводит к легкой гипертрофии в ответ на увеличение объема крови [43]. Диастолическая функция левого желудочка, определяемая изменениями скорости кровотока через митральный клапан, увеличивается в первые два триместра, но снижается в третьем [123]. С увеличением частоты сердечных сокращений диастола становится короче, что может

негативно сказаться на коронарном кровотоке [92]. Однако у женщин с хроническими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, пороки сердца, диабет или ожирение, эти компенсаторные механизмы могут быть нарушены [56].

При преэклампсии эти метаболические изменения становятся более выраженными, что можно рассматривать как нагрузочное испытание для сердечно-сосудистой системы матери [116, 171]. Некоторые исследования выявили, что у женщин с преэклампсией наблюдаются высокие кардиоваскулярные риски в период беременности, связанные с уровнями липидов в сыворотке, массой тела и артериальным давлением [147].

У беременных с хронической артериальной гипертензией нарушения центрального и периферического кровообращения приводят к гиповолемии и снижению маточно-плацентарного кровотока [13]. Однако при преэклампсии могут возникать отклонения от нормальной функции левого желудочка, что позволяет выявлять эти состояния на ранних стадиях [123].

В исследовании Ferrazzi E. показатели насосной функции сердца — сердечный выброс и сердечный индекс — были достоверно ниже у пациенток с гипертензивным расстройством по сравнению с женщинами с физиологической беременностью. При этом у пациенток с осложнённой беременностью наблюдалось значительное повышение общего периферического сосудистого сопротивления по сравнению со здоровыми беременными и женщинами с гипертензией без осложнений [122].

В работе Стрижакова А.Н. и Мусаева З.М., включавшей 91 пациентку с физиологической беременностью и преэклампсией, было показано, что при физиологической беременности происходит увеличение объемных показателей гемодинамики и одновременное снижение периферического сосудистого сопротивления. [15, 32]. Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы матери подвержены изменениям в период гестации. Периферические отеки, умеренная тахикардия, расширение яремной вены и боковое смещение верхушки левого желудочка являются нормальными для беременных женщин [72].

Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы помогает в раннем выявлении патологий и снижении рисков для здоровья матери и плода. Материнские факторы, “сопровождающиеся цианозом, гипоксией или снижением сердечного выброса у матери, могут уменьшить поток кислородсодержащей крови к плоду, что увеличивает риск осложнений” [100]. Сопротивление венозному возврату значительно снижается, а общее периферическое сопротивление продолжает уменьшаться на протяжении всей беременности [98].

Изучение регионарной гемодинамики, в том числе маточно-плацентарного и церебрального кровотока, выявляет, что у беременных из группы риска могут наблюдаться

признаки гипоперфузии, подтверждаемые снижением индекса резистентности в маточных артериях или асимметрией мозгового кровотока у плода [87, 105].

Еще одним направлением является исследование сердечно-сосудистой перестройки в динамике — от прегравидарного периода до послеродового. Установлено, что у части женщин с осложненным течением беременности сохраняются признаки миокардиальной дисфункции и сосудистой ригидности спустя месяцы и даже годы после родов, что рассматривается как фактор будущих сердечно-сосудистых заболеваний [140].

Таким образом, гемодинамическая адаптация при беременности у женщин группы риска отличается меньшей пластичностью и выраженной дисфункцией как центрального, так и регионарного кровообращения. Понимание нормальных гемодинамических изменений при беременности дает возможность диагностировать патологические изменения на ранних этапах у пациенток, предрасположенных к тяжелым гипертензивным расстройствам, улучшая перспективы превентивных мер и раннего лечения.

Кровоснабжение почек происходит через почечные артерии (Рисунок 1.5), которые делятся на междольковые и дуговые артерии, а затем на междольковые и внутридольковые артерии, от которых отходят приносящие артериолы к нефронам. В кортикальной системе кровообращения образуются капилляры клубочков, где происходит первая фаза мочеобразования, а в юкстамедуллярной системе выносящие артериолы формируют противоточную систему сосудов для мозговой перитубулярной капиллярной сети [175].

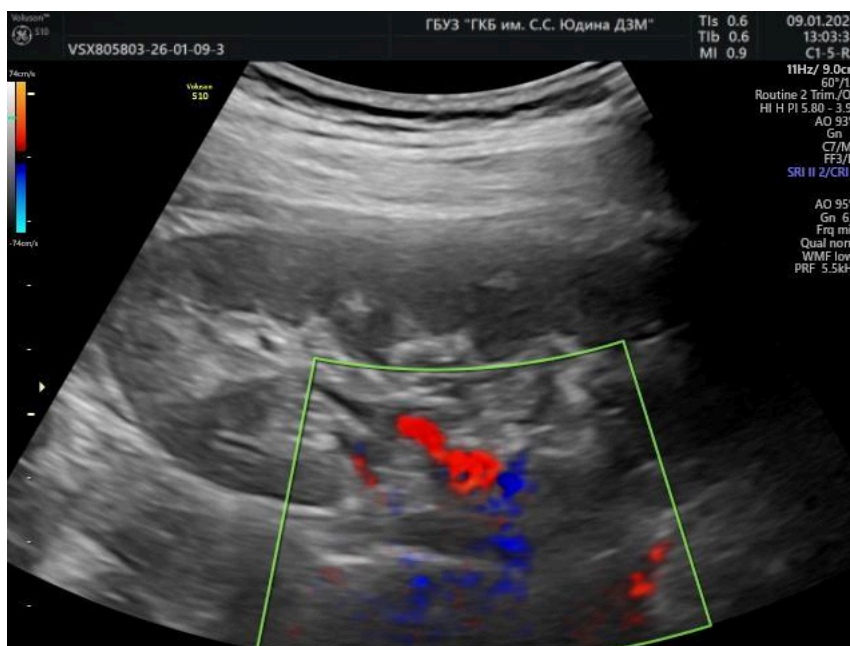


Рисунок 1.5 – Ультразвуковая визуализация почки с доплерографией почечного кровотока

Почки выполняют ряд жизненно важных функций, включая выведение продуктов обмена веществ, регуляцию артериального давления и поддержание водно-солевого баланса, а также участвуют в эндокринной регуляции. Во время беременности почки испытывают повышенную нагрузку, что делает их особенно уязвимыми при развитии преэклампсии и эклампсии. Поражение почек при преэклампсии часто возникает раньше, чем в других органах и затрагивает в основном эндотелий сосудов, субэндотелиальный слой, мезангиальные клетки и юкстагломерулярный аппарат [29]. Исторически это осложнение даже называли «нефропатией», что подчеркивает важную роль почек в патогенезе заболевания.

Почечная гемодинамика во время беременности претерпевает физиологические изменения, направленные на адаптацию выделительной системы к увеличенной метаболической нагрузке. В начале беременности происходит системная вазодилатация из-за изменений гормонального фона, что увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). «Под действием гормонов, регулирующих сосудистый тонус и объем циркулирующей крови происходит дилатация почечных артерий и снижение резистентности сосудистого русла, что проявляется на доплерограмме уменьшением RI и PI» [119].

Увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации наблюдается уже с первых недель беременности и достигает пика во втором триместре [110, 111]. В процессе неосложненной беременности фиксируется выраженное увеличение почечного кровотока на 30-50% на ранних сроках. Кровоснабжение почек при беременности возрастает на 30%, что приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации на 50% [72]. Тем не менее, к моменту родов наблюдается его постепенное снижение [40].

К концу первого триместра СКФ возрастает на 40-50%, достигая 180 мл/мин, и сохраняется до 36 недель беременности. Креатининовый клиренс увеличивается на 25% к 4 неделе и на 45% к 9 неделе беременности [115]. Эти гемодинамические изменения, вместе с изменениями в функции почечных канальцев, приводят к колебаниям уровня электролитов и жидкости в организме, вызывая протеинурию, глюкозурию и снижение натрия в сыворотке. Во время беременности увеличивается выделение белка и альбумина с мочой из-за повышения клубочковой фильтрации и изменений в селективности клубочковых мембран [174].

Ультразвуковое исследование почек с доплерографией представляет собой безопасный метод, позволяющий оценить состояние как артериального, так и венозного кровообращения. По данным ряда исследований, уже в первом триместре беременности почечный кровоток увеличивается на 30–50 % по сравнению с небеременными женщинами [150].

Вместе с тем другие авторы отмечают выраженные изменения в артериях второго порядка обеих почек. По мере прогрессирования беременности показатели скорости почечного кровотока демонстрируют тенденцию к уменьшению: к третьему триместру они оказываются

значительно ниже, чем на ранних сроках гестации [3, 37]. Индекс резистентности и пульсационный индекс, измеряемые на уровне междолевых артерий, служат надёжными маркерами сосудистого сопротивления. Величины данных показателей определяются прежде всего уровнем давления в капиллярах почечного сегмента, а также целым рядом экстраренальных факторов, оказывающих на них не менее существенное влияние [52, 74].

Существенно и то, что в период гестации почки не относятся к числу органов, получающих приоритетное кровоснабжение. При возникновении любых гемодинамических расстройств, в частности при массивной кровопотере, перфузия почечной ткани снижается в числе первых. Закономерным следствием этого становится развитие олигурии и резкое возрастание вероятности острого канальцевого некроза. Подобные изменения оказывают заметное влияние как на интерпретацию лабораторных показателей сыворотки крови, так и на фармакокинетику препаратов с почечным путём выведения, что в совокупности существенно затрудняет своевременную диагностику и динамическое наблюдение за состоянием почек [174].

Всё это подчёркивает сложность и уязвимость регуляции почечной гемодинамики в период гестации.

### **1.6. Морфологические и гемодинамические изменения в артериях почек и глаз при преэклампсии**

Патофизиологический каскад преэклампсии в значительной мере определяется структурными и гемодинамическими сдвигами, происходящими в артериях почек и сетчатки, которые по праву рассматриваются как одно из ключевых звеньев данного процесса. Данное гестационное осложнение сопровождается генерализованной дисфункцией эндотелия и выраженными расстройствами кровотока в различных сосудистых бассейнах, в том числе ренальном и офтальмологическом.

Глазная артерия (a. ophthalmica), являясь значимой ветвью внутренней сонной артерии, имеет просвет около 2 мм. В месте её отхождения калибр внутренней сонной артерии претерпевает существенное уменьшение — с 5,4 до 3,8 мм. Ряд исследователей полагает, что подобное сужение обуславливает повышение перфузионного давления в глазной артерии и способствует усилению в ней кровотока.

Глазная артерия (Рисунок 1.6), как правило, проникает в орбиту через зрительный канал (canalis opticus), располагаясь под зрительным нервом. Приблизительно в 15–18 мм от заднего полюса глазного яблока сосуд огибает нерв, переходя с его латеральной поверхности на верхнюю и формируя характерный изгиб. Далее артерия пролегает под верхней прямой мышцей, следуя в направлении медиальной стенки орбиты, где разделяется на терминальные

ветви, осуществляющие кровоснабжение отдельных структур глазного яблока и окружающих тканей глазницы. К основным ответвлениям глазной артерии относятся следующие сосуды:

- Центральная артерия сетчатки - обеспечивает кровоснабжение внутреннего слоя сетчатки, включая ганглиозные клетки, и играет важную роль в поддержании целостности сосудистой оболочки сетчатки.
- Цилиарные артерии - питают цилиарное тело и сосудистую оболочку, снабжая кислородом и питательными веществами наружные слои сетчатки, а также участвуют в процессе выработки водянистой влаги.
- Слезная артерия - отвечает за кровоснабжение слезной железы и прилегающих тканей, что способствует нормальной продукции и оттоку слезной жидкости.
- Мышечные артерии - обеспечивают кровью экстраокулярные мышцы, включая прямые и косые мышцы, которые контролируют движения глазного яблока.
- Передние цилиарные артерии - питают радужку и цилиарное тело, поддерживая вегетативные функции глаза [4].

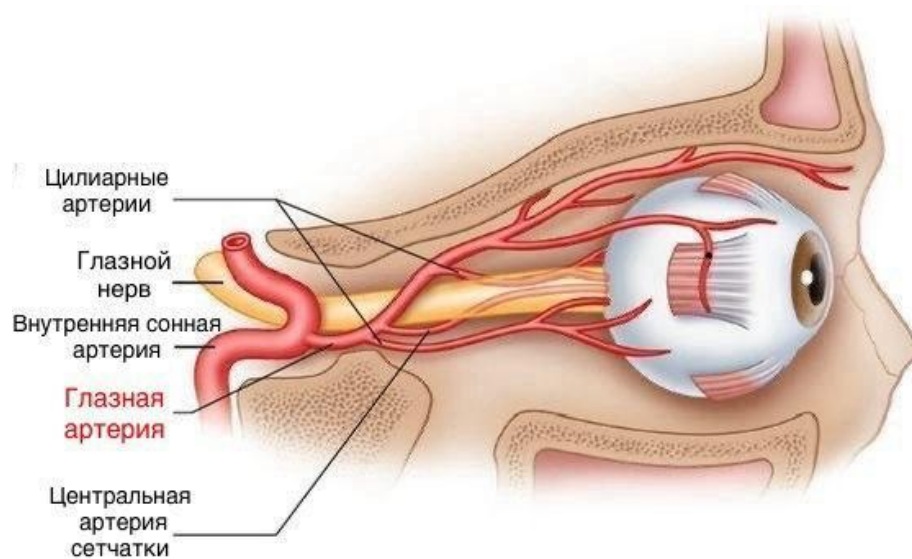


Рисунок 1.6 – Анатомия глазных сосудов

Доплерографическое исследование глазной артерии у беременных было впервые предложено Nata T. и соавторами в 1992 году. В рамках данного исследования было продемонстрировано, что пульсационный индекс существенно снижается при ПЭ [136].

Спустя 5 лет та же группа ученых провела кросс-секционные исследования, в результате которых было установлено, что у женщин с преэклампсией отмечается снижение сопротивления кровотоку и увеличение скоростей в волновых формах потока из

офтальмических артерий по сравнению с беременными женщинами, имеющими нормальное артериальное давление” [135, 136].

Глаз является частью головного мозга, поэтому состояние сосудов сетчатки отражает состояние системы микроциркуляции и тяжесть микроциркуляторных изменений. При тяжёлых формах преэклампсии регистрируются следующие изменения глазного дна: отёк диска зрительного нерва, сочетание отёка диска и сетчатки, а также выраженный периваскулярный отёк сетчатки. Кроме того, в тяжёлых случаях отмечается отёк сетчатки с множественными точечными геморрагиями [38].

Допплерография глазной артерии является инструментом, который изучается как вспомогательное средство для диагностики преэклампсии, поскольку ее патогенез выходит за пределы плацентарной области и охватывает кардиоваскулярные и эндотелиальные адаптации, происходящие в период беременности [130, 181].

Методика доплеровского исследования глазной артерии включает измерение пиковых систолических скоростей и индексов резистентности. Исследования показали, что повышение отношения второго к первому пику систолической скорости может быть полезным для прогнозирования преэклампсии [131].

Оценка кровотока в глазной артерии матери с использованием доплеровской ультразвукографии предлагается в качестве одного из перспективных прогностических маркеров для предсказания возникновения преэклампсии (Рисунок 1.7). Исследование, осуществленное GurgelAlves J.A. и соавторами, выявляет значимость данного метода в ранних триместрах беременности [88]. В то же время, другие научные работы [131, 152] подтверждают его релевантность и в поздние сроки беременности.

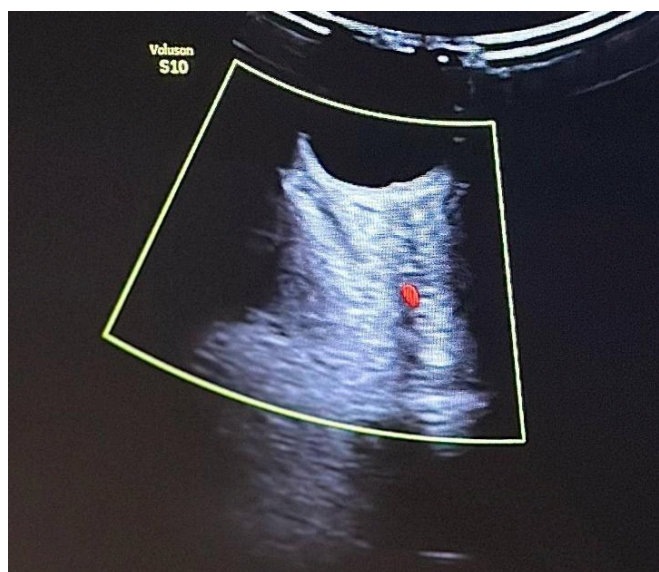


Рисунок 1.7 – Оценка кровотока в глазной артерии методом доплерографии

Исходя из анатомо-функциональной аналогии между сосудами орбиты и внутричерепными артериями, исследователи прибегают к цветной доплерографии орбитальных сосудов как к методу, отражающему состояние мозгового кровообращения [80, 129, 134].

Существуют данные, указывающие на то, что снижение резистентности мозгового кровотока способно предшествовать манифестации ПЭ. В двух проспективных работах с участием в общей сложности менее 500 пациенток анализировалась прогностическая ценность доплерометрии глазных артерий для оценки риска ПЭ в первом и втором триместрах, эффективность метода в одном из исследований была признана высокой, в другом — не подтвердилась [88].

В выборке из 2287 беременностей ПЭ была верифицирована в 60 случаях (2,6%). Из них у 19 пациенток родоразрешение наступило в течение 3 недель после проведения обследования. Применение показателя пиковой систолической скорости кровотока в виде соотношения позволило существенно повысить прогностическую эффективность модели: чувствительность в отношении ПЭ при любом сроке родоразрешения после оценки достигла 59,4%, а для случаев, завершившихся родами в период до 3 недель, — 86,7% [131].

В ходе исследования, “проведенного на выборке из 80 пациенток, было установлено, что увеличение соотношения  $PSV_2/PSV_1$  позволяет сделать предположение о высоком риске развития ПЭ. Был рассчитан риск развития ПЭ у пациенток с повышением соотношения  $PSV_2/PSV_1$  более 0,9. Результаты показали, что у всех женщин с развившейся ПЭ данное соотношение было более 0,9, при этом у 3 женщин с данным значением ПЭ не развилась, но был высокий риск ПЭ по данным первого пренатального скрининга” [8].

В работе Kumari N. с соавт. приняли участие 80 пациенток, из которых 40 имели нормальное артериальное давление, а у 40 была диагностирована преэклампсия. Авторами установлены значимые различия в группе с ПЭ по “показателям пульсационного индекса глазной артерии и конечной диастолической скорости. При этом выявлена обратная корреляционная связь данных параметров со средним артериальным давлением и сроком гестации” [41].

В ходе некоторых исследований были выявлены различия в гемодинамических характеристиках глазной артерии у женщин с преэклампсией и у женщин с нормальным артериальным давлением как до, так и после родов. Выявленные изменения сводятся к снижению периферического сопротивления и усилению перфузии орбитальной области, что клинически выражается в повышении пикового соотношения, увеличении второго систолического пика (P2), а также в уменьшении значений PI и RI [117, 173, 188].

В систематическом обзоре de Melo с соавт. (2023) проанализированы восемь исследований (1425 беременных) с градацией преэклампсии по степени тяжести и срокам манифестации. Пиковое соотношение и P2 показали наилучшую диагностическую ценность (высокие чувствительность и специфичность, низкая доля ложноположительных заключений). RI, PI и EDV также характеризовались хорошей согласованностью между исследованиями, однако уступали указанным индексам по диагностической эффективности [133].

Связь между доплерографическими индексами глазной артерии и преэклампсией, вероятно, связана не с инвазией трофобласта, а с гемодинамической адаптацией матери во время беременности [132].

Изменения в церебральном кровотоке могут предшествовать клиническим проявлениям преэклампсии за несколько недель: у женщин, у которых развивается ПЭ, RI и PI в средней мозговой артерии ниже [118]. С учетом сходства с внутричерепными сосудами, доплеровская оценка глазных сосудов может предоставить информацию о мелких церебральных сосудах. Исследования материнской офтальмической артерии у беременных с ПЭ показывают снижение RI и PI, а также увеличение скорости кровотока, что указывает на снижение сосудистого сопротивления [134, 136]. Несмотря на существующие данные, остается неясным, возникают ли значимые изменения в данной артерии до клинической манифестации преэклампсии.

В работе A.S. Barbosa et al. индекс резистентности глазной артерии охарактеризован как значимый биомаркер тяжелой преэклампсии. У пациенток с клинически верифицированной энцефалопатией, составивших 41% от выборки в 112 человек, зафиксировано статистически значимое снижение ИР ниже отметки 0,56 ( $p < 0,0001$ ). Примечательно и то, что данный показатель обнаружил ассоциацию с более высокими значениями систолического артериального давления и лактатдегидрогеназы, что в совокупности даёт основания рассматривать офтальмическую доплерографию как инструмент с реальным потенциалом для оценки риска церебральных осложнений преэклампсии [137].

В исследовании J.A. Gurgel Alves, охватившем 440 беременных, установлено, что доплерографический анализ глазной артерии матери обнаруживает более высокую эффективность в отношении выявления поздней преэклампсии, тогда как доплерография маточных артерий демонстрирует преимущество в прогнозировании ранней формы заболевания [88].

В работе Н.В. Храменко и соавт. 2016 года исследовались предикторы тяжелой преэклампсии в III триместре посредством периорбитальной доплерометрии. Авторам удалось установить, что снижение пульсационного индекса в глазной артерии до значений 1,23–1,24 служит надёжным маркером тяжелой преэклампсии, характеризующимся высокими показателями чувствительности и специфичности. Полученные результаты подтвердили

практическую востребованность данного метода в контексте ранней диагностики и прогнозирования осложнений при указанной патологии [21].

В условиях физиологически протекающей беременности отмечается закономерное нарастание почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации с достижением максимальных значений во втором триместре. При развитии ПЭ картина кардинально меняется: формируется выраженная вазоконстрикция почечных сосудов, влекущая за собой значительное падение как почечного кровотока, так и скорости клубочковой фильтрации [115].

Подобные гемодинамические расстройства играют существенную роль в становлении артериальной гипертензии и протеинурии, которые составляют основу клинической картины преэклампсии.

У беременных из группы высокого риска достаточно часто регистрируется снижение скорости клубочковой фильтрации, нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови и ослабление почечного кровотока, что особенно характерно для случаев с сопутствующей хронической артериальной гипертензией либо имеющимися нефропатиями [125].

Анализ индекса резистентности почечных сосудов у пациенток с преэклампсией показал, что при физиологическом течении беременности внутрипочечные сосуды обладают относительно низкой резистентностью, которая существенно возрастает по мере увеличения тяжести преэклампсии. Повышение RI в сегментарных и междолевых артериях сопровождается снижением почечного кровотока и ухудшением функций почек, подтверждаемым изменениями диуреза и концентрации мочевой кислоты, что свидетельствует о почечных нарушениях при тяжелой преэклампсии [1].

В недавних исследованиях высказано предположение, “что компрессия левой почечной вены беременной маткой на фоне недостаточного коллатерального кровотока может становиться причиной повышения внутрипочечного давления. Последующее развитие ишемии почек, в свою очередь, рассматривается как один из патогенетических механизмов возникновения гипертензии” [55, 76].

Индекс резистентности был предложен как важный прогностический показатель у пациентов с реноваскулярной гипертензией, а также у тех, кто находится в группе риска острого повреждения почек [52].

Исследования доплеровского изображения плода в основном фокусируются на маточной, пупочной и средней мозговой артериях, но доплеровское изучение других сосудов, например почечной артерии, также может быть ценным для оценки состояния плода.

Хотя текущие рекомендации не предлагают использовать доплерографию почечной артерии для мониторинга плода, исследования показывают ее потенциальную эффективность и связь с неблагоприятными перинатальными результатами. Допплерография почечной артерии

применяется для наблюдения за беременностями высокого риска, особенно когда кровь плода перераспределяется в пользу жизненно важных органов, а не менее важных, таких как почки [77, 106, 113]. Для улучшения перинатальных исходов необходимо как можно раньше выявлять нарушения почечного кровотока. Это дает возможность своевременно назначить корригирующую терапию и предотвратить прогрессирование хронической патологии [10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патофизиологических механизмов ПЭ, действующих изолированно или в комплексе, надежных методов ее прогнозирования до сих пор не существует. В связи с этим ключевой задачей остается раннее выявление беременных из группы высокого риска, что является основой для разработки эффективных профилактических стратегий [19].

Морфологические и гемодинамические изменения в почечных и глазных артериях при преэклампсии отражают системную природу этого осложнения беременности. Допплеровское исследование этих сосудов может быть полезным инструментом для ранней диагностики и оценки тяжести преэклампсии.

В настоящее время нет единого мнения о наиболее эффективных диагностических параметрах доплерографии глазных артерий и почек для беременных с ПЭ. Однако использование этих ультразвуковых исследований может быть крайне важным для улучшения качества медицинской помощи. Выявление пациенток с высоким риском осложнений может снизить материнскую смертность, а доплерография глазной артерии помогает определить риск церебральных осложнений, позволяя отложить роды у пациенток с низким риском и улучшить выживаемость новорожденных.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Для достижения поставленных целей было выполнено проспективное исследование когортного типа. В рамках работы была осуществлена комплексная оценка клинико-anamnestических характеристик пациенток, а также показателей материнской гемодинамики — в частности, почечного и глазного кровотока. Дополнительно учитывались биохимические параметры и ультразвуковые маркеры, что обеспечивало всесторонний анализ.

Период проведения исследования охватывал 2022–2024 годы. Работа базировалась в Институте клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии. Руководителем кафедры является член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук И. В. Игнатко.

В период 2022-2024 годов в перинатальном центре больницы частота умеренной ПЭ составила 4,55%, а тяжелой ПЭ 0,82% от общего числа родов, что превышает среднероссийские показатели и отражает концентрацию здесь случаев тяжелой и сочетанной патологии. Выбор данной клинической базы был целенаправленным и обусловлен необходимостью включения в исследование достаточного количества пациенток с манифестировавшей ПЭ для обеспечения статистической мощности и возможности изучения различных вариантов течения данного осложнения беременности.

Формирование выборки и сбор первичных данных осуществлялись в условиях перинатального центра ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина» (г. Москва).

Проект прошёл все необходимые процедуры согласования, включая одобрение Локального этического комитета при Сеченовском Университете (протокол № 25-22 от 08.12.2022).

Первоначально в исследование были включены 300 беременных женщин. Однако в ходе последующего наблюдения проследить динамику гестационного процесса удалось не во всех случаях. Исключение части пациенток ( $n = 33$ ) было обусловлено несоответствием критериям включения, выявленным на более поздних этапах (в частности, диагностированная многоплодная беременность, хромосомные аномалии или тяжёлые врождённые пороки развития плода, манифестация тяжёлых экстрагенитальных заболеваний). Дополнительно,

определённое число женщин ( $n = 25$ ) было утрачено для последующего наблюдения в связи с организационными причинами: смена места жительства, наблюдение в других медицинских учреждениях, невозможность обратной связи. Ещё 28 пациенток добровольно отказались от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, к этапу окончательного анализа были включены данные 214 участниц, полностью соответствующих установленным критериям и завершивших протокол наблюдения в полном объёме.

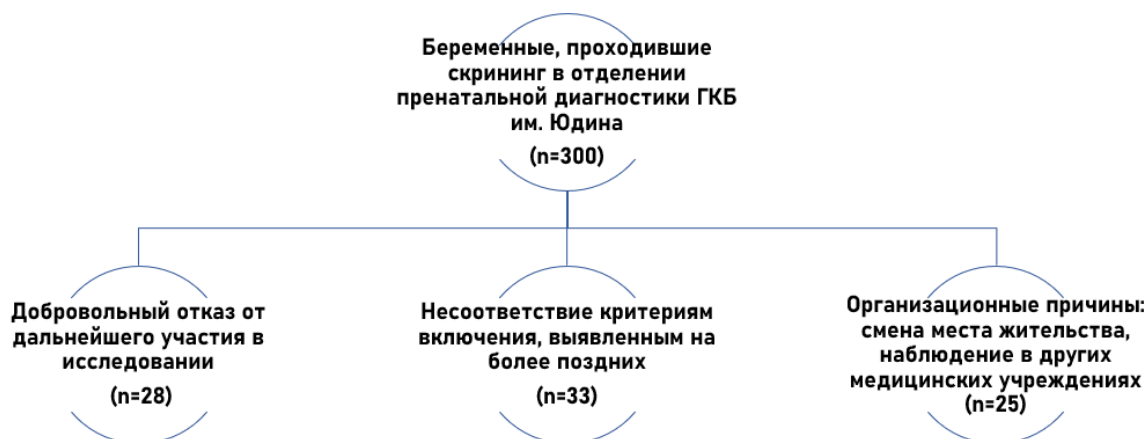


Рисунок 2.1 – Схема формирования исследовательской выборки

Графические схемы дизайна исследования приведены на Рисунках 2.2–2.3.

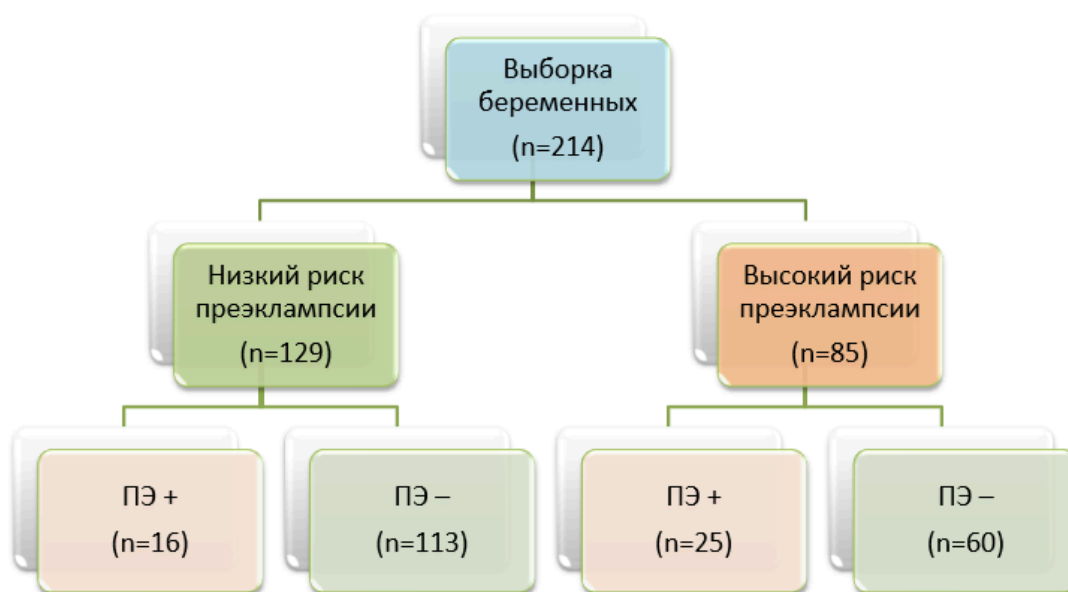


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования (1 этап)



Рисунок 2.3 – Дизайн исследования (2 этап)

Первый пренатальный скрининг прошли 214 беременных в отделении пренатальной диагностики ГКБ имени Юдина. Результаты скринингового обследования позволили разделить всех обследованных пациенток на две группы:

- **Основная группа (n = 85):** пациентки с установленным высоким риском развития преэклампсии, определённым по результатам I триместрового скрининга. Критериями для включения в данную группу послужили один или несколько из следующих признаков: отягощённый акушерский анамнез (ПЭ в предыдущей беременности), повышение индекса пульсации маточных артерий (UtA-PI) выше 95-го перцентиля и/или снижение уровня PAPP-A ниже 0,5 МоМ.

- **Контрольная группа (n =129):** беременные с благоприятным прогнозом, у которых не выявлено признаков риска ПЭ.

**Критерии включения в основную группу:**

- одноплодная самопроизвольная беременность;
- прохождение пренатального скрининга II (18–21 неделя) и III (30–34 недели) в рамках наблюдения в перинатальном центре ГКБ им. С. С. Юдина;
- родоразрешение в том же учреждении;
- ИМТ ниже 35 кг/м<sup>2</sup>;
- наличие подписанного информированного согласия;

- возрастом младше 45 лет на момент гестации.

**Исключались из исследования женщины с:**

- многоплодной беременностью;
- выявленными хромосомными и тяжёлыми врождёнными аномалиями плода;
- беременностью, наступившей после ЭКО и других вспомогательных технологий;
- ИМТ выше 35 кг/м<sup>2</sup>;
- аутоиммунные заболевания беременной;
- возрастом старше 45 лет на момент гестации.

## **2.2. Клиническая характеристика обследованных беременных**

При сопоставлении возрастных характеристик пациенток в исследуемой и референтной группах зафиксированы статистически значимые отличия. В основной группе медиана возраста составила 29,0 [27,0; 34,0] года, в контрольной — 26,0 [23,0; 29,0] лет ( $p < 0,001$ ). Пациентки основной группы достоверно чаще относились к категории старше 30 лет (52,9% против 31,8%,  $p = 0,003$ ; ОШ=2,41; 95% ДИ: 1,34–4,33).

По паритету беременности также отмечены межгрупповые различия. В основной группе первобеременные составили 28,2%, тогда как в контрольной группе — 39,5%. Среди повторнобеременных женщины с одним предыдущими родами составили 52,9% в основной группе и 46,5% в контрольной, с двумя родами — 15,3% и 13,1%, с тремя и более — 3,5% и 0,9% соответственно.

Индекс массы тела значимо не различался между группами: 24,0 кг/м<sup>2</sup> [23,0; 27,0] в основной группе против 25,0 кг/м<sup>2</sup> [23,0; 26,0] в контроле ( $p = 0,976$ ). Однако при анализе подгрупп с реализовавшейся ПЭ отмечалась тенденция к более высокому ИМТ (26,0 кг/м<sup>2</sup> [24,0; 28,0] против 24,0 кг/м<sup>2</sup> [23,0; 26,0] в группе без ПЭ,  $p = 0,002$ ).

Сахарный диабет статистически значимо чаще регистрировался в основной группе (7,1% против 0%,  $p = 0,002$ ). Хроническая артериальная гипертензия встречалась у 5,9% пациенток основной группы и у 3,1% в контроле ( $p = 0,317$ ; ОШ=1,94; 95% ДИ: 0,52–7,21). Заболевания щитовидной железы (включая узловой зоб и гипотиреоз) отмечались у 16,5% женщин основной группы и у 7,0% в контрольной ( $p = 0,028$ ; ОШ=2,63; 95% ДИ: 1,09–6,34).

ПЭ в личном анамнезе была исключительно характерна для основной группы (10,6% против 0%,  $p < 0,001$ ). Семейный анамнез ПЭ (у матери) регистрировался у 8,2% пациенток основной группы и у 3,9% в контроле ( $p = 0,175$ ; ОШ=2,20; 95% ДИ: 0,70–6,91). Курение как

фактор риска не имел статистически значимых межгрупповых различий (15,3% против 12,4%,  $p=0,545$ ).

Уровень свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ был достоверно выше в основной группе: 1,28 МоМ [1,03; 1,45] против 1,04 МоМ [0,78; 1,16] ( $p<0,001$ ). Концентрация PAPP-A, напротив, оказалась значимо ниже в группе высокого риска: 1,05 МоМ [0,68; 1,23] против 1,47 МоМ [1,19; 1,64] ( $p<0,001$ ). Комбинация снижения PAPP-A ( $<0,5$  МоМ) с повышением UtA-PI ( $>95$ -го перцентиля) встречалась у 9,4% пациенток основной группы и отсутствовала в контроле ( $p<0,001$ ).

Пульсационный индекс маточных артерий (UtA-PI) выше 95-го перцентиля регистрировался у 61,2% женщин основной группы против 8,5% в контроле ( $p<0,001$ ; ОШ=17,8; 95% ДИ: 8,9–35,6). При доплерографической оценке кровотока была обнаружена патологическая дикротическая выемка на кривых маточных артерий у 28,2% пациенток группы высокого риска и у 3,1% контрольной группы ( $p<0,001$ ; ОШ=12,1; 95% ДИ: 4,1–35,7). Среднее артериальное давление  $\geq 85$  мм рт.ст. отмечалось у 35,3% беременных основной группы против 12,4% в контроле ( $p<0,001$ ; ОШ=3,9; 95% ДИ: 2,1–7,3).

ПЭ реализовалась у 29,4% пациенток основной группы и у 12,4% контрольной ( $p=0,002$ ; ОШ=2,98; 95% ДИ: 1,5–5,9). В структуре заболеваемости в группе высокого риска преобладали ранние формы ПЭ (10,6% против 3,9%,  $p=0,031$ ) и тяжёлые формы (8,2% против 2,3%,  $p=0,012$ ).

Результаты сравнительного анализа клинико-анамнестических показателей обследованных беременных представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Сравнительная характеристика обследованных беременных

Показатель	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=129)	p	ОШ (95% ДИ)
Возраст $\geq 30$ лет	45 (52,9%)	41 (31,8%)	0,003	2,41 (1,34–4,33)
ИМТ $\geq 27$ кг/м <sup>2</sup>	27 (31,8%)	38 (29,5%)	0,724	1,11 (0,62–1,99)
Сахарный диабет	6 (7,1%)	0	0,002	–
ПЭ в анамнезе	9 (10,6%)	0	$<0,001$	–
$\beta$ -ХГЧ $>1,5$ МоМ	18 (21,2%)	9 (7,0%)	0,002	3,59 (1,55–8,33)
PAPP-A $<0,5$ МоМ	11 (12,9%)	1 (0,8%)	$<0,001$	19,2 (2,4–152,1)
UtA-PI $>95$ -го перцентиля	52 (61,2%)	11 (8,5%)	$<0,001$	17,8 (8,9–35,6)

Таким образом, группу высокого риска отличали статистически значимо более старший возраст, отягощённый акушерско-гинекологический и соматический анамнез, а также отклонения биохимических и гемодинамических показателей уже в первом триместре, что подтверждает правомерность выделения данной категории беременных и необходимость их углублённого мониторинга.

### 2.3. Материалы и методы исследования

Наблюдение началось с 11 до 13 недель и 6 дней гестации. Именно в этот срок большинство женщин впервые обращаются за медицинской помощью для прохождения комплексной пренатальной диагностики. В рамках первичного визита осуществлялся сбор анамнестических и клинических сведений, проводилось ультразвуковое исследование, в ходе которого уточнялись сроки гестации по КТР, определялось количество эмбрионов, исключались основные врождённые аномалии, а также фиксировались маркеры возможных хромосомных нарушений. Параллельно производился забор крови на биохимические маркеры — свободный  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А.

После получения письменного согласия на участие в исследовании, всем пациенткам проводилась доплерометрия маточных артерий. Исследование осуществлялось абдоминальным доступом с использованием одного и того же ультразвукового аппарата и выполнялось одним специалистом, что обеспечивало сопоставимость полученных данных.

Всем участницам как основной, так и контрольной группы были даны рекомендации по проведению последующих ультразвуковых исследований кровотока в маточно-плацентарной системе, а также в почечных и глазных артериях на сроках беременности 18–21 недель и 30–34 недель.

Для исследования показателей кровотока использовался многофункциональный ультразвуковой диагностический комплекс GE Voluson E6, оснащённый линейным датчиком; сканирование выполнялось в режиме цветного доплеровского картирования.

Оценка параметров центральной гемодинамики проводилась посредством эхокардиографии (ЭхоКГ), что представлено на Рисунке 2.4; обследование выполнялось всем участницам в положении лёжа на левом боку, что обеспечивало оптимальные условия визуализации сердечных структур в период гестации.

В ходе обследования выполнялась стандартная двухмерная ЭхоКГ в парастернальной позиции с получением изображений по длинной и короткой оси, а также в апикальной четырёхкамерной проекции, что в совокупности обеспечивало возможность оценки анатомических характеристик сердца и сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). Линейные измерения, в том числе определение размеров аорты, левого предсердия и средней трети ЛЖ на уровне между створками митрального клапана и папиллярными мышцами, осуществлялись в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

В структуру анализа систолической функции входил расчет конечного систолического объема (КСО) и ударного объема (УО) левого желудочка. На основе этих показателей определялась величина сердечного выброса (СВ) по формуле:

$$CB \text{ (л/мин)} = [УО \text{ (мл)} \times ЧСС \text{ (уд/мин)}] / 1000.$$

Регистрация частоты сердечных сокращений проводилась синхронно с эхокардиографической записью.

Артериальное давление фиксировалось аускультативным методом. Для интегральной оценки нагрузки на миокард левого желудочка рассчитывалось среднее артериальное давление (САД) по формуле: САД (мм рт. ст.) =  $[2 \times АД_{\text{диаст}} + АД_{\text{сист}}] / 3$

На основании полученных значений САД и СВ вычислялся показатель общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) по стандартной формуле:

$$ОПСС \text{ (дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}\text{)} = [САД \text{ (мм рт. ст.)} \times 80] / СВ \text{ (л/мин)},$$

где коэффициент 80 используется для конвертации единиц измерения в унифицированную систему гемодинамических показателей.

Высоким сердечным выбросом (СВ) считали значения  $>7,0$  л/мин, низким —  $<4,5$  л/мин. Высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) считали значения  $>1500$  дин·с·см<sup>-5</sup>, низким —  $<900$  дин·с·см<sup>-5</sup>. Нормальные значения СВ и ОПСС соответствовали физиологическому диапазону для беременных.

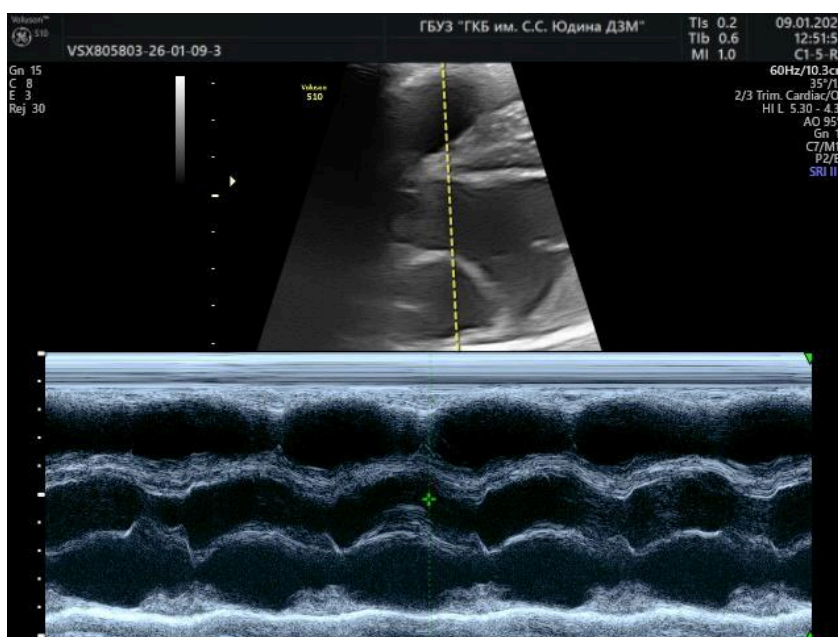


Рисунок 2.4 – Ультразвуковая картина, полученная при проведении эхокардиографии

Для визуализации маточной артерии (Рисунок 2.5. ультразвуковой датчик располагался латерально от тела матки, затем его аккуратно смещали медиально до чёткого выявления сосуда в точке пересечения с наружной подвздошной артерией. Для получения достоверных характеристик кровотока применялся импульсно-волновой доплер с регистрацией трёх устойчивых пульсовых кривых и определением PI с обеих сторон.

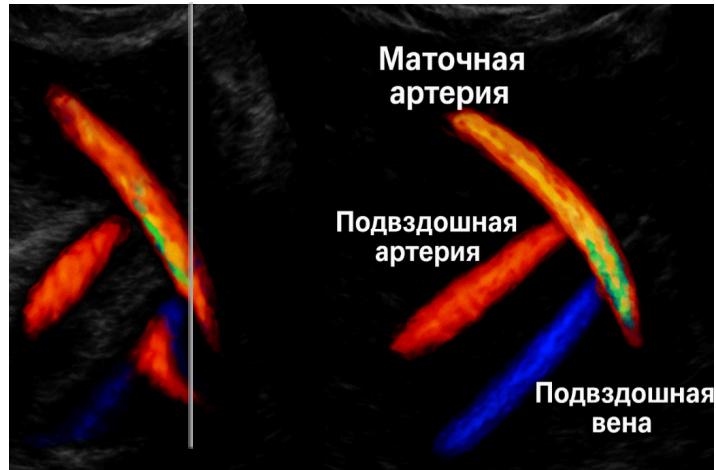
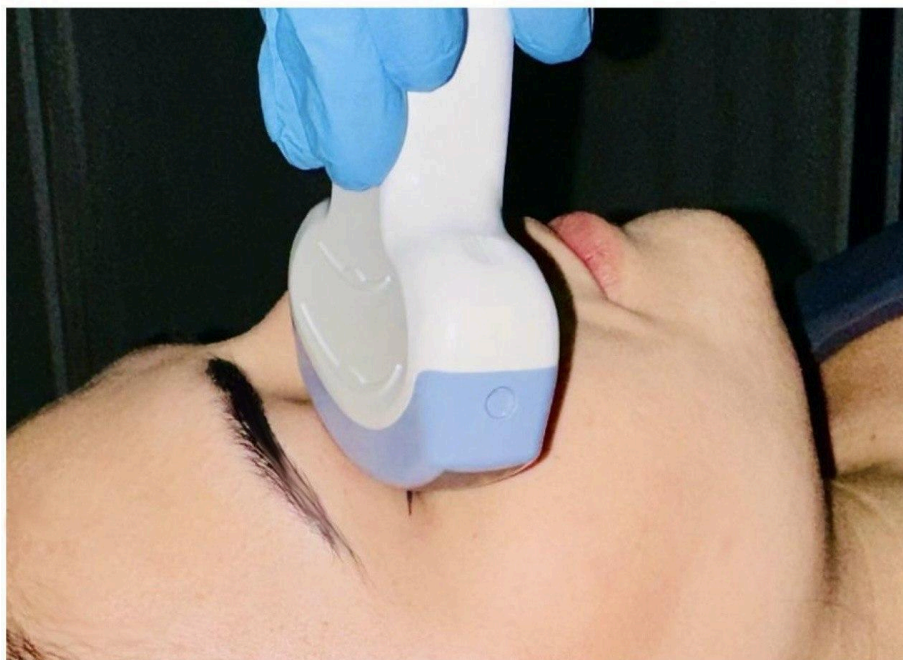


Рисунок 2.5 – Допплерография маточной артерии

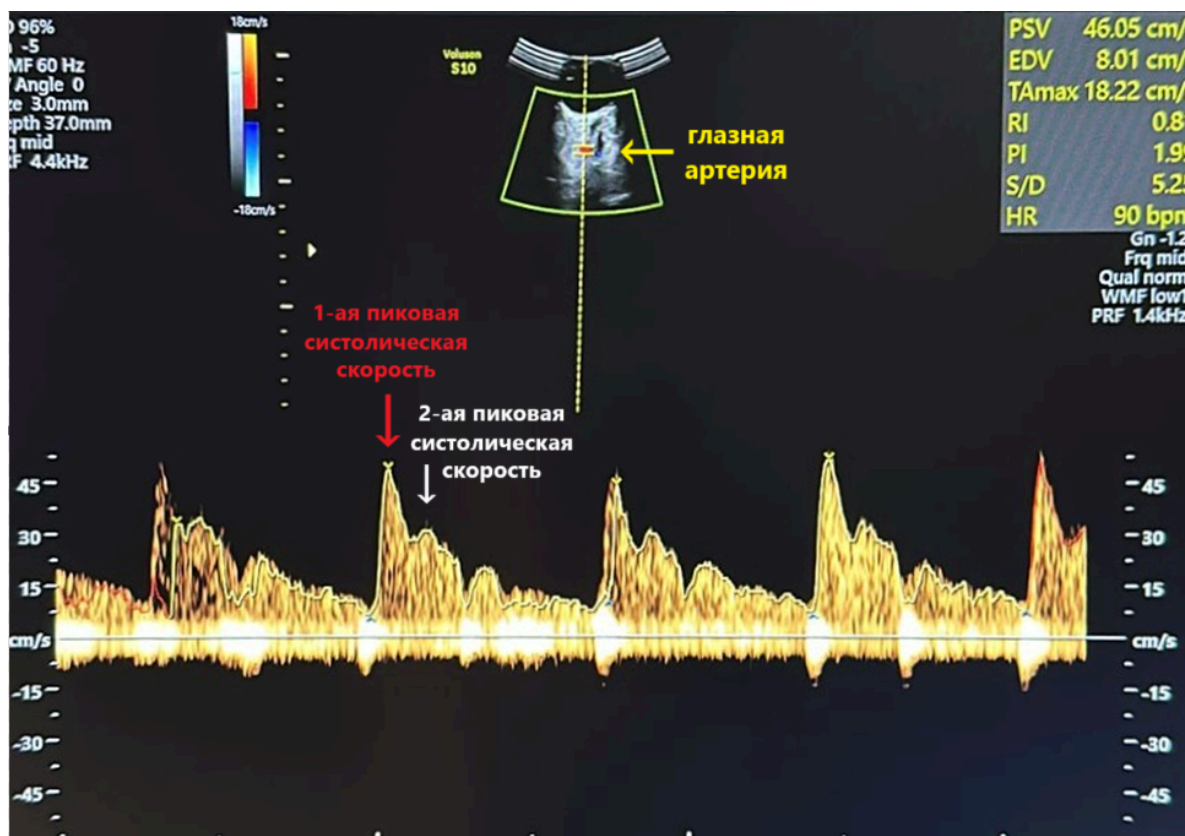
Оценка показателей кровотока в глазной артерии (Рисунок 2.6.) осуществлялась с использованием линейного датчика в режиме цветного доплеровского картирования. Исследование проводили в положении лежа после 5 минутного отдыха при закрытых веках в обеих глазных артериях пациенток. Линейный датчик помещали горизонтально на область верхнего века, не оказывая давления. При регистрации 3–5 одинаковых волновых форм спектра кровотока глазной артерии с помощью импульсно-волновой доплерографии выполняли измерение параметров кровотока.



Примечание: Использованное изображение не является изображением реального пациента. Персональные данные распространяются с разрешения субъекта. Условия и запреты субъекта на обработку таких данных не установлены

Рисунок 2.6 – Положение датчика для исследования глазной артерии

Систолический компонент кровотока в глазной артерии (Рисунок 2.7) имеет 2 пика, вследствие чего измеряются первая пиковая систолическая скорость, вторая пиковая систолическая скорость, соотношение  $PSV2/PSV1$ , конечная диастолическая скорость, систоло-диастолическое отношение, пульсационный индекс и индекс резистентности.  $PSV1$ ,  $PI$  и  $RI$  рассчитывались автоматически при помощи аппарата, а  $PSV2$  и соотношение  $PSV2/PSV1$  измерялись вручную.



Примечание: В нижней части представлен спектр, полученный с помощью импульсного доплера, который демонстрирует первую и вторую пиковые скорости систолы, что позволяет оценить функциональные характеристики сосудистого русла

Рисунок 2.7 – Спектр кровотока в глазной артерии беременной при проведении первого пренатального скрининга

Для получения пульсационного индекса маточных артерий у пациенток с КТР плода от 45 до 84 мм использовалась методика трансабдоминального УЗИ с подключением цветного доплера. В сагиттальной плоскости визуализировались шейка матки и внутренний зев, после чего определялись правые и левые маточные артерии. Далее с использованием импульсного доплера с объёмом контроля 2 мм и углом инсонации не более  $30^\circ$  регистрировались волны кровотока, по которым рассчитывался усреднённый  $PI$  обеих сторон.

Для проведения доплерометрии артерий пуповины у пациенток с КТР плода от 45 до 84 мм применялась трансабдоминальная ультразвуковая методика с использованием цветного доплера. В сагиттальной или поперечной плоскости визуализировалась пуповина в области свободного от сдавления участка. Затем с помощью импульсного доплера с объёмом выборки около 2 мм и углом инсонации, не превышающим  $30^\circ$ , регистрировались волны кровотока в пупочной артерии. По полученным спектрам рассчитывались показатели пульсационного индекса (PI), отражающие сопротивление кровотоку в сосуде. Для повышения точности измерений выполнялось усреднение значений PI, полученных при нескольких последовательных регистрациях.

В ходе ультразвукового исследования почек (Рисунок 2.8) проводилась доплерометрическая оценка гемодинамических параметров, включая максимальную систолическую скорость кровотока, конечную диастолическую скорость, пульсационный индекс, индекс резистентности и систоло-диастолическое соотношение. Полученные количественные показатели подвергались стандартизации и сравнительному анализу с данными контрольной группы.

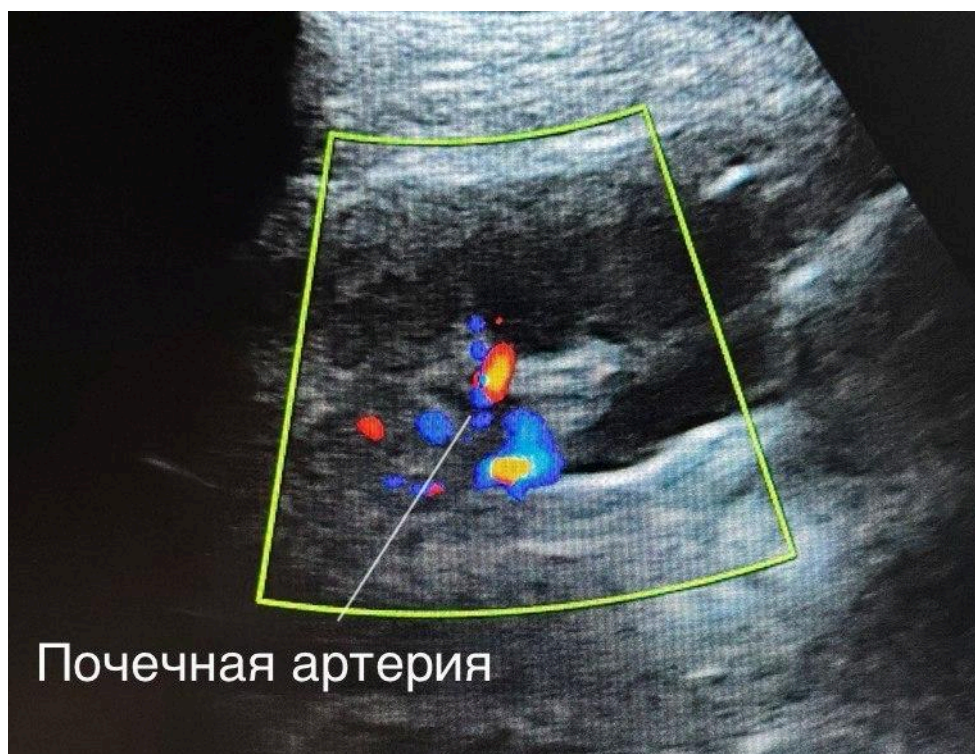


Рисунок 2.8 – Почечная артерия на ультразвуковом аппарате

Дополнительные исследования (маточных, глазных и почечных артерий) повторялись в плановые сроки II и III триместров — на 18–21 неделе и в период 30–34 недель гестации.

В III триместре беременности (с 30 по 34 неделю) доплерография пупочной артерии (рисунок 2.9) проводилась путем выбора свободного сегмента пуповины при отсутствии движений плода и маточных сокращений с использованием цветного и импульсного доплера для регистрации спектральных волновых форм.

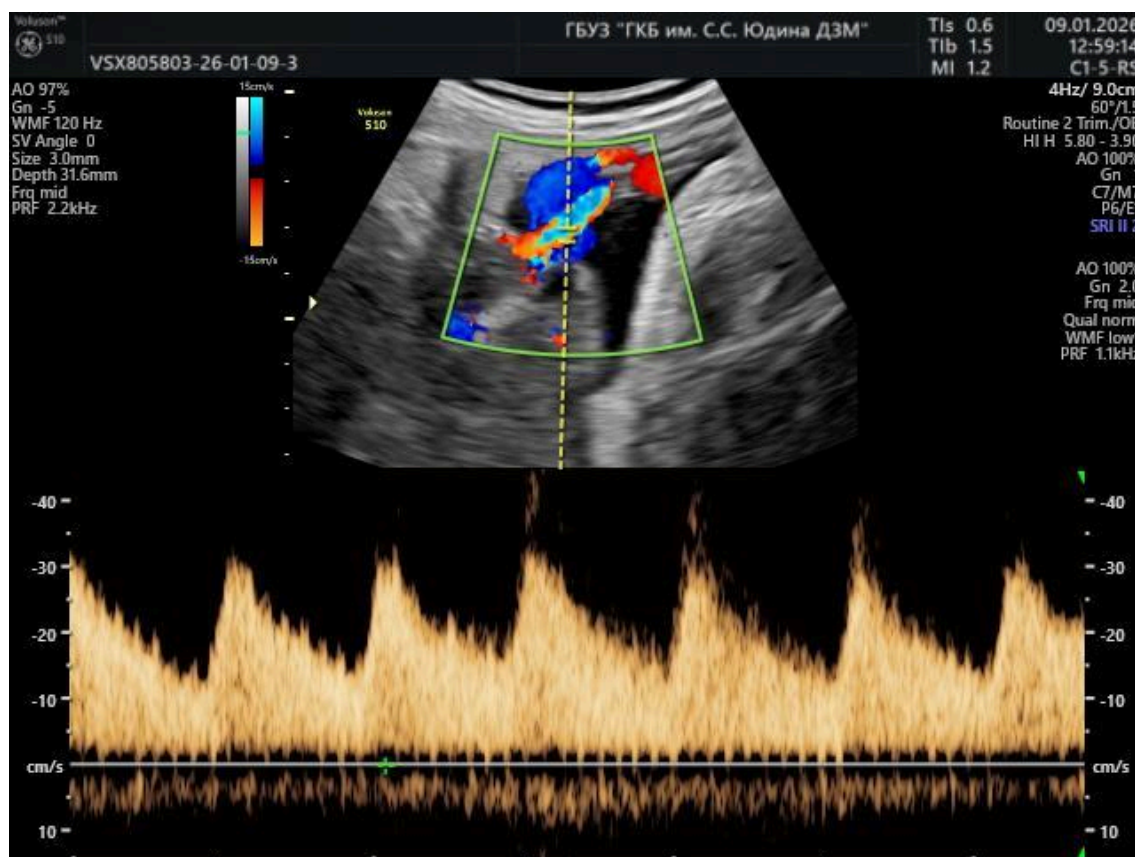


Рисунок 2.9 – Допплерография пупочной артерии

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных исследования проводилась с применением программного продукта IBM SPSS Statistics вер. 26. Критический уровень значимости для проверки гипотез был установлен на отметке 0,05. Перед проведением основного анализа количественные переменные проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с тем, что большая часть переменных не соответствовала закону нормального распределения, межгрупповые различия оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Количественные характеристики описывались медианой и квартильными значениями (Me [Q25%; Q75%]).

Описывались категориальные переменные через абсолютные и относительные частоты ( $n$  (%)). Для оценки взаимосвязи между группами использовались таблицы, отражающие взаимосвязь между категориальными переменными и критерий  $\chi^2$ . В случаях низких значений в ячейках таблиц применялся точный критерий Фишера для более надёжной оценки статистической значимости.

Влияние факторов риска оценивалось с помощью однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа, с вычислением отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов, значимость оценивалась по критерию Вальда. На первом этапе выполнялся однофакторный анализ для выявления факторов, увеличивающих или уменьшающих риск преэклампсии. Для оценки прогностической способности каждого фактора применялся ROC-анализ с построением ROC-кривых и вычислением площади под кривой (AUC). Оптимальные пороговые значения риска определялись с использованием индекса Юдена.

Многофакторный анализ включал построение моделей логистической регрессии с учётом потенциала коллинеарности переменных, которая проверялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Высокая корреляция между некоторыми переменными потребовала рассмотрения различных спецификаций моделей. Для компенсации небольшой выборки по фенотипам применялась бутстрэп-оценка. Отбор моделей осуществлялся на основании  $\chi^2$ -критерия для модели в целом, а также псевдо- $R^2$  по Коксу-Снеллу и Нейджелкерку, наряду с показателями чувствительности и специфичности. Кроме того, для выбранных моделей проводился ROC-анализ с вычислением AUC и 95% доверительного интервала. Для окончательного выбора предпочтительными были модели с максимальными значениями точности аппроксимации, чувствительности и специфичности. На основе значимых коэффициентов регрессии сформулированы прогностические уравнения вероятности развития преэклампсии и её фенотипов.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Клинико-анамнестические факторы риска и результаты I пренатального скрининга в стратификации риска различных фенотипов преэклампсии

На начальном этапе проведён сравнительный анализ клинико-анамнестических факторов риска между основной группой (n=85) — пациентками с высоким риском преэклампсии по результатам первого пренатального скрининга — и контрольной группой (n=129), отнесённой к категории низкого риска.

В Таблице 3.1 представлено сравнение групп исследования с высоким и низким риском развития преэклампсии по возрасту и индексу массы тела. Пациентки основной группы (с высоким риском) статистически значимо старше, чем пациентки контрольной группы (медианный возраст составляет соответственно 29 и 26 лет).

Таблица 3.1 – Сравнение групп исследования по возрасту и ИМТ

Показатель	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=129)	p
Возраст, лет	29,0 [27,0; 34,0]	26,0 [23,0; 29,0]	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,0 [23,0; 27,0]	25,0 [23,0; 26,0]	0,976

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

Наглядно сравнение групп по возрастам и индексу массы тела представлено на Рисунках 3.1 и 3.2.

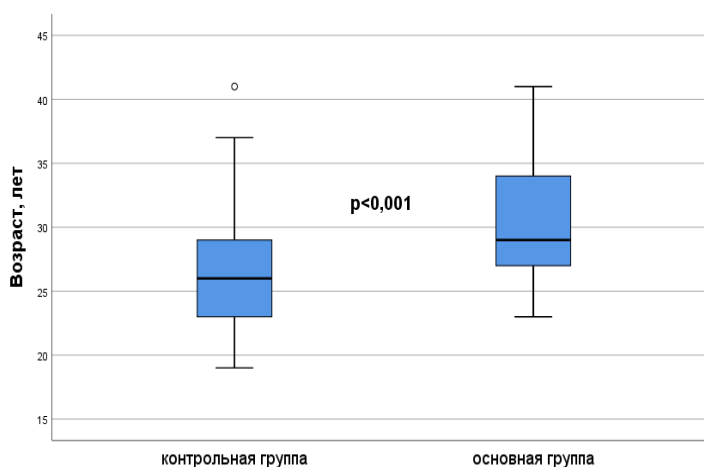


Рисунок 3.1 – Диаграмма размаха возраста пациенток по группам исследования

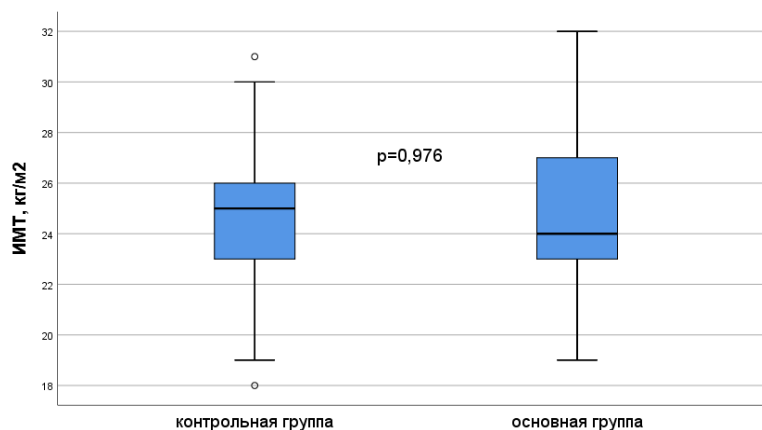


Рисунок 3.2 – Диаграмма размаха индекса массы тела пациенток по группам исследования

В Таблице 3.2 приведены результаты сравнения групп по данным анамнеза. В основной группе (высокий риск ПЭ) статистически значимо чаще регистрировались сахарный диабет и указания на преэклампсию в прошлых беременностях, тогда как в контрольной группе эти факторы отсутствовали ( $p < 0,01$ ). По частоте курения и наличию преэклампсии у матери межгрупповые различия оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.2 – Сравнение групп исследования по анамнезу

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

В Таблице 3.3 представлено сравнение групп исследования по клиническим показателям Бета-ХГЧ и РАРР-А. Уровень Бета-ХГЧ выше в основной группе по сравнению с контрольной, медианные значения равны 1,28 и 1,04 соответственно ( $p < 0,001$ ). Уровень РАРР-А, наоборот, ниже в группе с высоким риском развития ПЭ, и выше в контрольной группе (медианы составили 1,05 и 1,47 соответственно,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3.3 – Сравнение групп исследования по клиническим показателям

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

Наглядно различия в уровнях Бета-ХГЧ и PAPP-A представлены на Рисунках 3.3 и 3.4 соответственно.

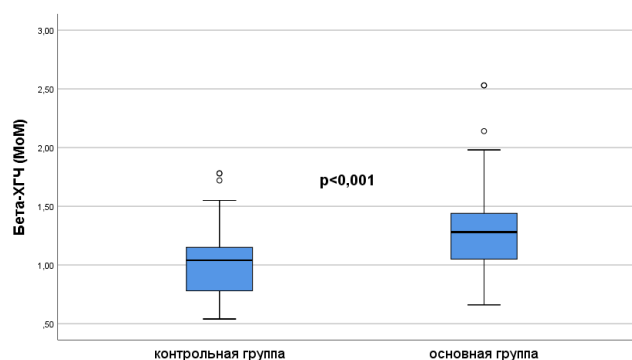


Рисунок 3.3 – Диаграмма размаха уровня Бета-ХГЧ у пациенток по группам исследования

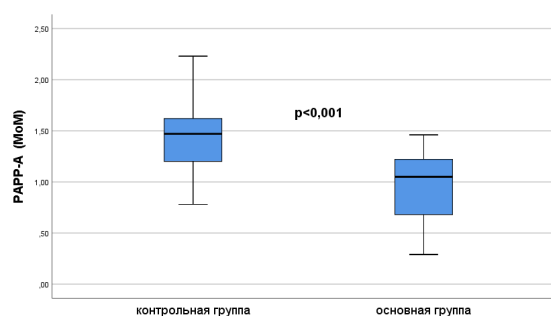


Рисунок 3.4 – Диаграмма размаха уровня PAPP-A у пациенток по группам исследования

Таким образом, на первой стадии исследования в качестве факторов риска развития преэклампсии достоверно выступают старший репродуктивный возраст пациентки, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, преэклампсии в анамнезе, повышение Бета-ХГЧ и снижение PAPP-A.

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

Впоследствии ПЭ манифестировала у 25 (29,4%) пациенток из группы высокого риска, и у 16 (12,4%) из группы низкого риска (Таблица 3.4). Различия статистически значимы ( $p=0,002$ ), что свидетельствует о повышенном риске развития преэклампсии у беременных основной группы. Также в группе высокого риска развития ПЭ было больше ранних ПЭ, поздних, тяжелых и умеренных, чем в группе низкого риска).

Таблица 3.4 – Сравнение групп исследования по частоте манифестации преэклампсии

Преэклампсия	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=129)	p
Не манифестировала, n (%)	60 (7,06)	113 (87,6)	<b>0,002</b>
Манифестировала, n (%), в т.ч.	25 (29,4)	16 (12,4%)	
ранняя	9 (10,6)	5 (3,9)	<b>0,031</b>
поздняя	16 (18,8)	11 (8,5)	<b>0,015</b>
тяжелая	7 (8,2)	3 (2,3)	<b>0,012</b>
умеренная	18 (21,2)	12 (9,3)	<b>0,008</b>
Примечание: Значение p для хи-квадрат. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Далее для оценки рисков развития преэклампсии на второй стадии исследования состав групп был изменен на беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей преэклампсией.

На второй стадии исследования выполнено сравнение групп пациенток с манифестировавшей ПЭ и не манифестировавшей ПЭ, а также сравнение между фенотипами ранней/поздней и тяжелой/умеренной ПЭ.

В Таблице 3.5 представлено сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по возрасту и индексу массы тела. Беременные с преэклампсией статистически значимо старше (медианный возраст составляет 30 лет против 27 у пациенток без ПЭ) и имеют значимо более высокий ИМТ (26 кг/м<sup>2</sup> против 24 кг/м<sup>2</sup>).

Таблица 3.5 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по возрасту и ИМТ

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
Возраст, лет	30,0 [27,0; 33,5]	27,0 [24,0; 30,0]	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,0 [24,0; 28,0]	24,0 [23,0; 26,0]	<b>0,002</b>

Наглядно данные различия представлены на Рисунках 3.5 и 3.6.

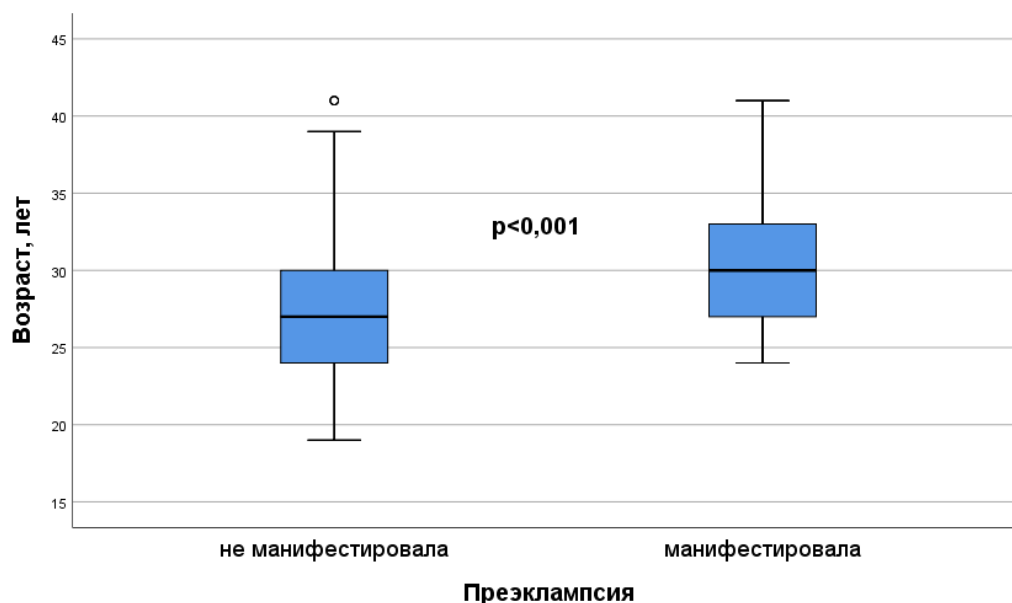


Рисунок 3.5 – Диаграмма размаха возраста у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей презклампсией

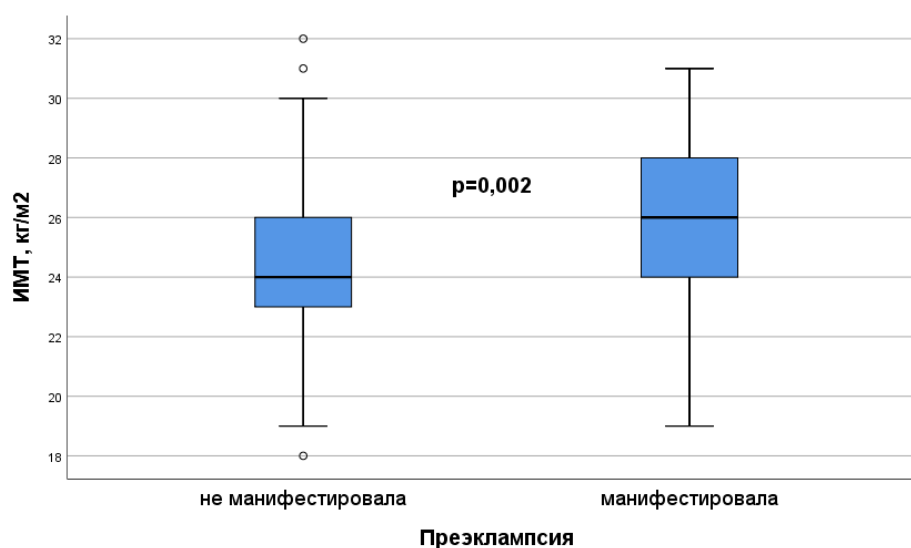


Рисунок 3.6 – Диаграмма размаха индекса массы тела у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей презклампсией

В Таблице 3.6 представлено различие беременных с ПЭ и без по анамнезу. У пациенток с манифестировавшей презклампсией статистически значимо чаще встречались презклампсии у матери и презклампсии в анамнезе ( $p < 0,001$ ). По остальным анамнестическим показателям группы не имеют статистически значимых различий.

Таблица 3.6– Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по анамнезу

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
Курение, n (%)	8 (19,5)	21 (12,1)	0,215
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	3 (7,3)	5 (2,9)	0,182
Сахарный диабет, n (%)	2 (4,9)	4 (2,3)	0,371
История преэклампсии в семье (у матери), n (%)	7 (17,1)	5 (2,9)	<b>&lt;0,001</b>
Преэклампсия в анамнезе, n (%)	6 (14,6)	3 (1,7)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: Значение p для критерия хи-квадрат. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Бета-ХГЧ у беременных с манифестировавшей преэклампсией статистически значимо выше ( $p=0,032$ ), а PAPP-A (MoM) – значимо ниже ( $p<0,001$ ) по сравнению с беременными без ПЭ (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
Бета-ХГЧ (MoM)	1,24 [0,84; 1,45]	1,09 [0,84; 1,26]	<b>0,032</b>
PAPP-A (MoM)	1,05 [0,70; 1,24]	1,33 [1,06; 1,57]	<b>&lt;0,001</b>

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

Наглядно данные различия представлены на Рисунках 3.7 и 3.8.

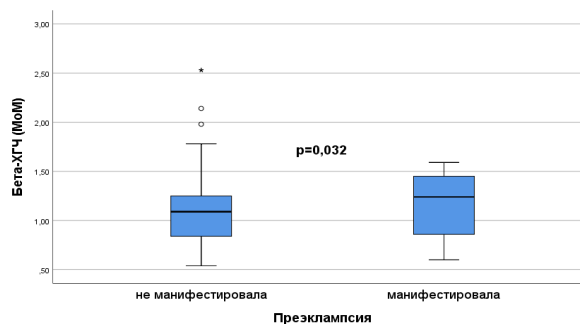


Рисунок 3.7 – Диаграмма размаха Бета-ХГЧ у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей преэклампсией

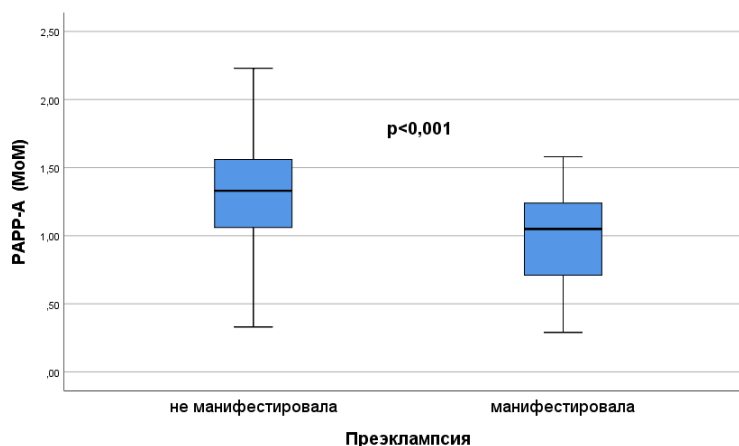


Рисунок 3.8 – Диаграмма размаха RAPP-A (MoM) у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей преэклампсией

Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик беременных с реализовавшейся и нереализовавшейся преэклампсией позволил установить основные предикторы её развития: возраст пациентки, избыточная масса тела (повышенный ИМТ), отягощенный семейный анамнез по данному осложнению, наличие преэклампсии в собственном анамнезе, повышение уровня бета-ХГЧ и снижение показателя RAPP-A (MoM).

Далее было выполнено сравнение клинико-анамнестических показателей между фенотипами у беременных с манифестировавшей преэклампсией. Сначала было проведено сравнение беременных с ранней и поздней преэклампсией.

В Таблице 3.8 представлено сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по возрасту и ИМТ. Беременные ранней преэклампсией имеют медианный возраст 32 года, что статистически значимо выше ( $p=0,018$ ) по сравнению с пациентками с поздней ПЭ, чей медианный возраст составляет 29 лет. По индексу массы тела беременные с ранней и поздней ПЭ не имеют статистически значимых различий.

Таблица 3.8 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по возрасту и ИМТ

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
Возраст, лет	32,0 [29,75; 37,25]	29,0 [25,0; 32,0]	<b>0,018</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,0 [24,0; 28,0]	26,0 [23,0; 28,0]	0,934
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Наглядно значимые различия по возрасту проиллюстрированы на Рисунке 3.9

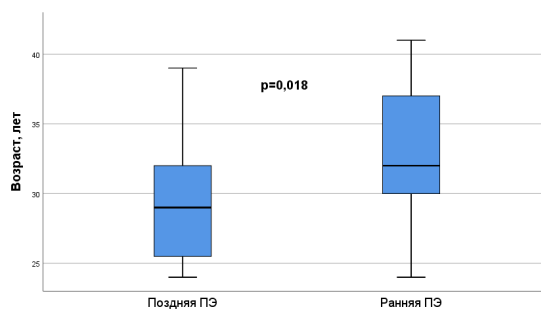


Рисунок 3.9 – Диаграмма размаха возраста у пациенток с ранней и поздней преэклампсией

В Таблице 3.9 представлены результаты сравнения беременных с ранней и поздней преэклампсией по анамнестическим показателям. В группе пациенток с ранней ПЭ статистически значимо чаще ( $p=0,022$ ) встречалась семейная история преэклампсии (у матери). По остальным показателям группы не имеют статистически значимых различий.

Таблица 3.9 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по анамнезу

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
Курение, n (%)	3 (21,4)	5 (18,5)	0,824
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	2 (14,3)	1 (3,7)	0,217
Сахарный диабет, n (%)	1 (7,1)	1 (3,7)	0,628
История преэклампсии в семье (у матери), n (%)	5 (35,7)	2 (7,4)	<b>0,022</b>
Преэклампсия в личном анамнезе, n (%)	4 (28,6)	2 (7,4)	0,069

Примечание: Значение p для критерия хи-квадрат. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

По клиническим показателям уровней бета-ХГЧ и РАРР-А (МоМ) пациентки с ранней и поздней ПЭ не имеют статистически значимых различий (Таблица 3.10). Это свидетельствует о том, что данные биохимические маркеры в первом триместре беременности не позволяют различить раннюю и позднюю форму преэклампсии.

Таблица 3.10 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по клиническим показателям

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
Бета-ХГЧ (МоМ)	1,32 [1,77; 1,46]	1,21 [0,86; 1,44]	0,891
РАРР-А (МоМ)	0,75 [0,50; 1,27]	1,06 [0,94; 1,24]	0,259

На следующем этапе проведено сопоставление клинических характеристик пациенток с тяжёлой и умеренной формами преэклампсии. По показателям возраста и ИМТ значимых межгрупповых различий не было обнаружено (Таблица 3.11), что указывает на отсутствие дифференцирующей значимости данных параметров в отношении степени тяжести заболевания в исследуемой выборке.

Таблица 3.11 – Сравнительная характеристика беременных с преэклампсией тяжёлого и среднетяжёлого течения по возрасту и величине ИМТ

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
Возраст, лет	30,0 [26,5; 33,25]	31,0 [27,0; 34,0]	0,796
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,0 [23,75; 28,25]	26,0 [24,0; 28,0]	0,783
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Различия групп беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по анамнезу также являются статистически незначимыми (Таблица 3.12), как и по клиническим показателям бета-ХГЧ и РАРР-А (МоМ) (Таблица 3.13). Отсутствие статистически значимых различий по возрасту, ИМТ и анамнезу указывает на то, что эти показатели не являются чувствительными маркерами для дифференциации степени тяжести преэклампсии в данной выборке. Аналогично, уровни бета-ХГЧ и РАРР-А (МоМ), являющиеся биохимическими маркерами плацентарной функции, не выявили различий между группами, что подчеркивает необходимость поиска дополнительных и более специфичных биомаркеров.

Таблица 3.12– Сравнение беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по анамнезу

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
Курение, n (%)	2 (20,0)	6 (19,4)	0,964
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	0 (0,0)	3 (9,7)	0,307
Сахарный диабет, n (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	0,410
История преэклампсии в семье (у матери), n (%)	2 (20,0)	5 (16,1)	0,777
Преэклампсия в личном анамнезе, n (%)	2 (20,0)	4 (12,9)	0,581
Примечание: Значение p для критерия хи-квадрат. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Таблица 3.13 – Сравнение с тяжелой и умеренной ПЭ по клиническим показателям

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
Бета-ХГЧ (МоМ)	1,23 [0,80; 1,45]	1,24 [0,92; 1,45]	0,704
РАРР-А (МоМ)	1,08 [0,89; 1,27]	1,03 [0,69; 1,24]	0,309
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Таким образом, клиничко-анамнестические показатели не являются факторами риска развития тяжелой преэклампсии, но могут использоваться при прогнозировании развития преэклампсии (без учета фенотипов), а также ранней манифестации преэклампсии. Следует отметить, что и в группе низкого риска были наблюдения манифестации ПЭ, что показывает необходимость применения дополнительных инструментальных индивидуализированных прогностических параметров для предикции данного осложнения.

### 3.2. Оценка параметров центральной гемодинамики беременных

На следующем этапе исследования в III триместре гестации (30-34 недели) было выполнено сравнение групп беременных с преэклампсией и беременных с различными фенотипами преэклампсии с пациентками с неосложненной гестацией по показателям центральной гемодинамики, оцененным с помощью эхокардиографии.

В Таблице 3.14 представлено сравнение основной группы (высокого риска ПЭ) и контрольной группы (низкого риска ПЭ) по показателям центральной гемодинамики. Сердечный выброс в группе высокого риска статистически значимо выше, чем в контрольной группе низкого риска ( $p=0,029$ ), а показатели ОПСС различаются статистически незначимо.

Таблица 3.14 – Сравнение основной и контрольной группы по показателям центральной гемодинамики

Показатель	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=129)	p
Сердечный выброс	5,88 [5,68; 6,01]	5,94 [5,78; 6,08]	<b>0,029</b>
ОПСС	1212,8 [1174,65; 1237,6]	1202,0 [1169,8; 1229,2]	0,083
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Наглядно различия представлены на Рисунках 3.10 и 3.11.

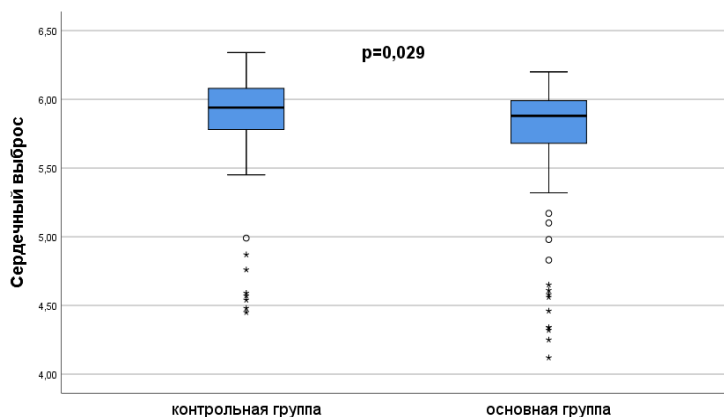


Рисунок 3.10 – Диаграмма размаха сердечного выброса по группам исследования

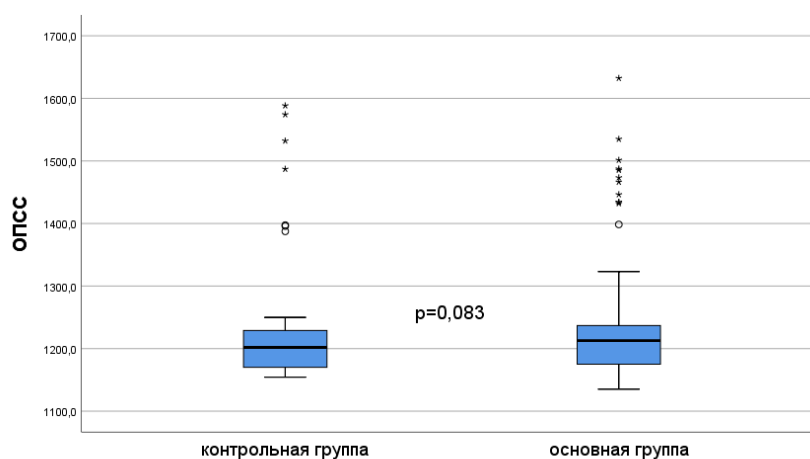


Рисунок 3.11 – Диаграмма размаха ОПСС по группам исследования

В Таблице 3.15 представлено сравнение по показателям центральной гемодинамики групп беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ. Значения сердечного выброса статистически значимо ниже, а ОПСС – статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) у беременных с ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ.

Таблица 3.15 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по показателям центральной гемодинамики

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
Сердечный выброс	5,10 [4,57; 5,94]	5,94[5,8; 6,08]	<b>&lt;0,001</b>
ОПСС	1323,0 [1208,3; 1469,8]	1200,1 [1169,8; 1225,7]	<b>&lt;0,001</b>

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

Наглядно различия беременных с ПЭ и без по показателям центральной гемодинамики представлены на Рисунках 3.12 и 3.13. Анализ диаграммы размаха показал достоверно большую вариабельность значений сердечного выброса и ОПСС в группе пациенток с манифестировавшей ПЭ по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о гетерогенности гемодинамических профилей при данном осложнении гестации.

Таким образом, снижение сердечного выброса и повышение общего периферического сосудистого сопротивления являются значимыми факторами риска развития преэклампсии.

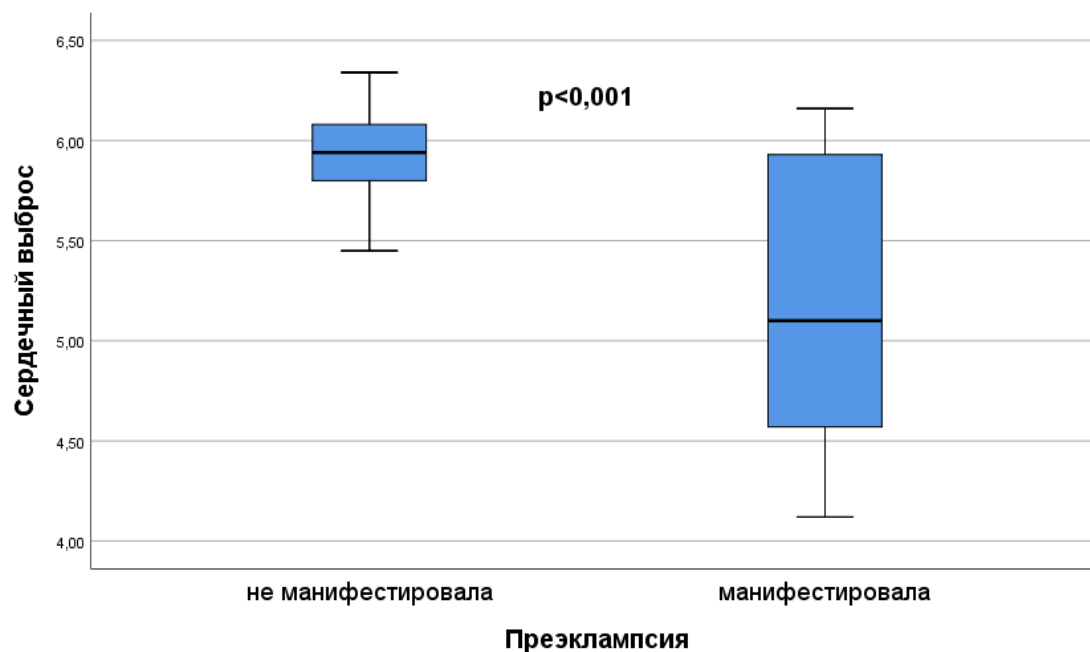


Рисунок 3.12 – Диаграмма размаха сердечного выброса у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

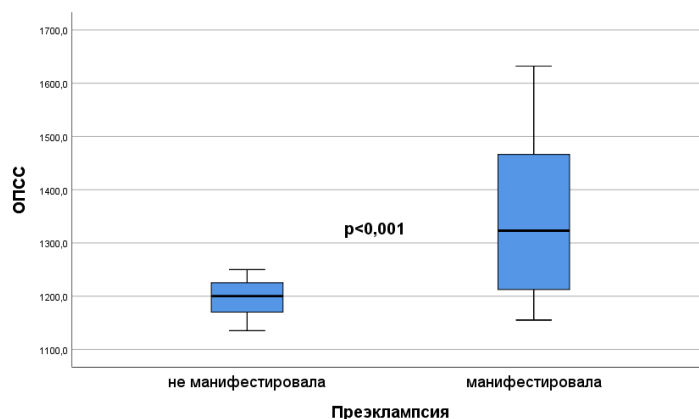


Рисунок 3.13 – Диаграмма размаха ОПСС у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

В Таблице 3.16 представлено сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по показателям центральной гемодинамики. Сердечный выброс статистически значимо ниже ( $p=0,043$ ), а ОПСС статистически значимо выше ( $p=0,017$ ) в группе пациенток с ранней ПЭ по сравнению с поздней ПЭ.

Таблица 3.16 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по показателям центральной гемодинамики

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
Сердечный выброс	4,71 [4,57; 5,12]	5,77 [4,54; 6,03]	<b>0,043</b>
ОПСС	1416,35 [1371,43; 1485,73]	1235,0 [1195,1; 1434,0]	<b>0,017</b>
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Наглядно различия представлены на Рисунках 3.14 и 3.15.

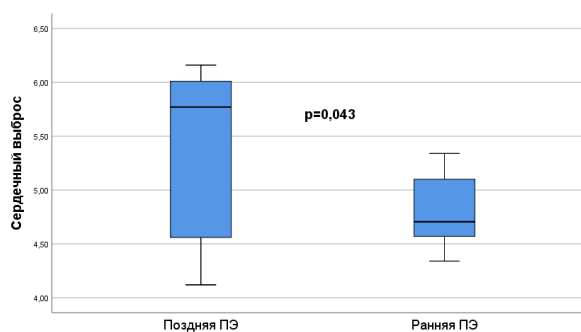


Рисунок 3.14 – Диаграмма размаха сердечного выброса у пациенток с ранней и поздней ПЭ

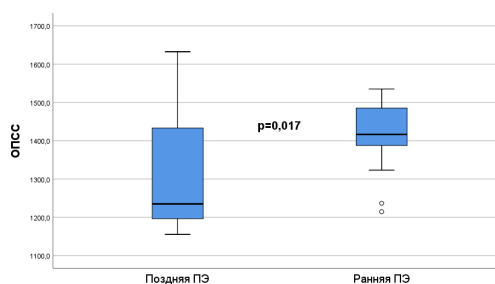


Рисунок 3.15 – Диаграмма размаха ОПСС у пациенток с ранней и поздней ПЭ

Следовательно, именно характер нарушений центральной гемодинамики (снижение сердечного выброса и повышение ОПСС) ассоциирован с повышенным риском развития ранней, в отличие от поздней, преэклампсии.

Далее было выполнено сравнение показателей центральной гемодинамики у пациенток с тяжелой и умеренной преэклампсией. Результаты представлены в Таблице 3.17.

Показатели сердечного выброса у беременных с тяжелой преэклампсией статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ), ОПСС статистически значимо выше ( $p = 0,001$ ) по сравнению с беременными с умеренной преэклампсией.

Таблица 3.17 – Сравнение беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по показателям центральной гемодинамики

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
Сердечный выброс	4,45 [4,30; 4,64]	5,70[4,76; 5,99]	<b>&lt;0,001</b>
ОПСС	1476,85 [1404,75; 1577,75]	1236,6 [1197,7; 1398,5]	<b>0,001</b>

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

Наглядно различия представлены на Рисунках 3.16 и 3.17.

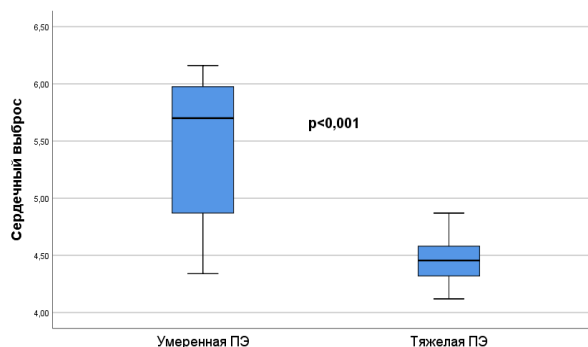


Рисунок 3.16 – Диаграмма размаха сердечного выброса у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ

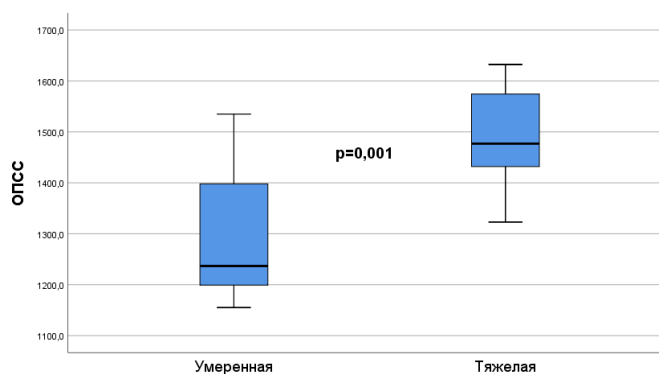


Рисунок 3.17 – Диаграмма размаха ОПСС у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ

В результате проведенного исследования получены данные о взаимосвязи типа центральной гемодинамики и клинической формы преэклампсии в Таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Распределение типов центральной гемодинамики среди пациенток с различными формами преэклампсии

Тип гемодинамики	Число (%) женщин с ранней ПЭ (n=14)	Число (%) женщин с поздней ПЭ (n=27)	Число (%) женщин с умеренной ПЭ (n=31)	Число (%) женщин с тяжелой ПЭ (n=10)
Низкий СВ с высоким ОПСС	10 (71,4%)	3 (11,1%)	2 (6,5%)	8 (80%)
Нормальный СВ с ОПСС	3 (21,4%)	16 (59,3%)	18 (58,1%)	2 (20%)
Высокий СВ с низким ОПСС	1 (7,1%)	6 (22,2%)	11 (35,5%)	0 (0%)
Нормальный СВ с высоким ОПСС	0 (0%)	2 (7,4%)	0 (0%)	0 (0%)

Таким образом, гемодинамический профиль беременной, характеризующийся сниженным сердечным выбросом и повышенным общим периферическим сопротивлением не только является фактором риска преэклампсии, но и в значительной степени определяет формирование её ранних и тяжёлых фенотипов.

### **3.3. Параметры периферической гемодинамики беременной (глазной, почечный кровоток) как прогностические критерии ранней и поздней преэклампсии**

На следующем этапе оценивали параметры периферической гемодинамики как прогностические критерии преэклампсии и ее фенотипов в сроки скрининговых исследований: I — 11–13 недель и 6 дней, II — 18–21 недель, III — 30–34 недель.

Сначала было выполнено сравнение показателей периферической гемодинамики между беременными с манифестировавшей и не манифестировавшей преэклампсией (Таблица 3.19).

У пациенток с манифестировавшей преэклампсией в 11-13 недель 6 дней статистически значимо ниже PI правой глазной артерии ( $p=0,014$ ), значимо выше PSV 2 правой глазной

артерии ( $p=0,045$ ), PSV2/PSV1 правой и левой глазной артерии ( $p=0,014$  и  $p=0,02$ ) по сравнению с беременными, у которых не было преэклампсии.

Таблица 3.19 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по показателям глазной гемодинамики в 11-13 недель 6 дней

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
PSV правой глазной артерии	37,00 [25,85; 41,20]	33,96 [26,85; 39,80]	0,525
PSV левой глазной артерии	38,00 [26,05; 41,00]	36,50 [27,00; 41,00]	0,947
EDV правой глазной артерии	7,27 [6,82; 8,80]	7,60 [6,03; 8,43]	0,862
EDV левой глазной артерии	7,57 [6,08; 8,77]	7,98 [6,72; 9,53]	0,265
RI правой глазной артерии	0,73 [0,70; 0,79]	0,77 [0,73; 0,80]	0,055
RI левой глазной артерии	0,75 [0,67; 0,83]	0,75 [0,70; 0,78]	0,865
PI правой глазной артерии	1,68 [1,38; 1,94]	1,80 [1,64; 1,94]	<b>0,014</b>
PI левой глазной артерии	1,60 [1,35; 1,95]	1,76 [1,49; 1,98]	0,114
S/D правой глазной артерии	3,94 [3,33; 4,90]	4,34 [3,70; 5,06]	0,076
S/D левой глазной артерии	3,95 [3,12; 4,80]	4,20 [3,44; 4,75]	0,334
PSV 2 правой глазной артерии	26,00 [20,50; 30,00]	22,00 [18,00; 28,00]	<b>0,045</b>
PSV 2 левой глазной артерии	24,00 [16,00; 32,00]	21,00 [17,00; 27,50]	0,522
PSV2/PSV1 правой глазной артерии	0,72 [0,64; 0,92]	0,68 [0,60; 0,82]	<b>0,014</b>
PSV2/PSV1 левой глазной артерии	0,74 [0,58; 0,90]	0,63 [0,56; 0,76]	<b>0,020</b>

Наглядно статистически значимые различия представлены на Рисунках 3.18-3.21.

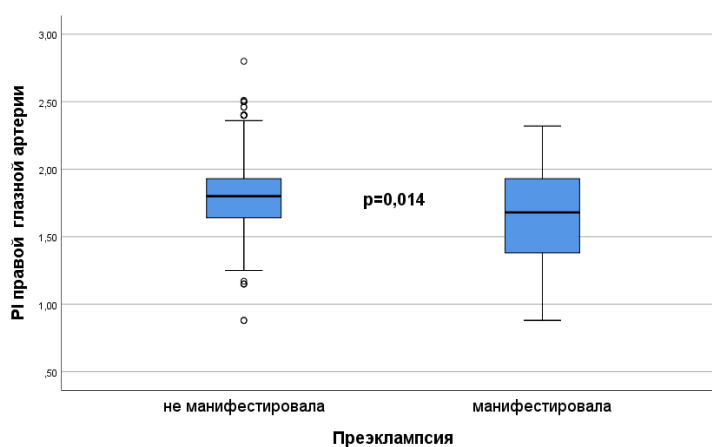


Рисунок 3.18 – Диаграмма размаха PI правой глазной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

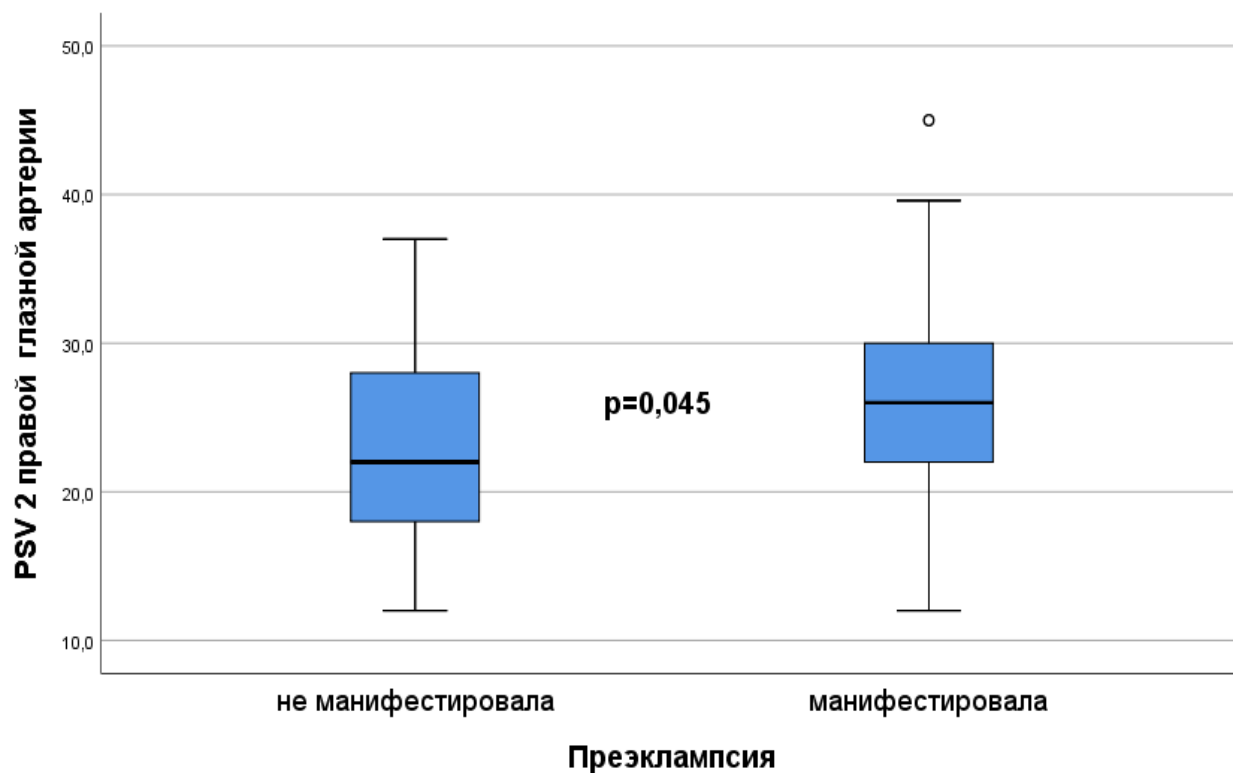


Рисунок 3.19 – Диаграмма размаха PSV2 правой глазной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

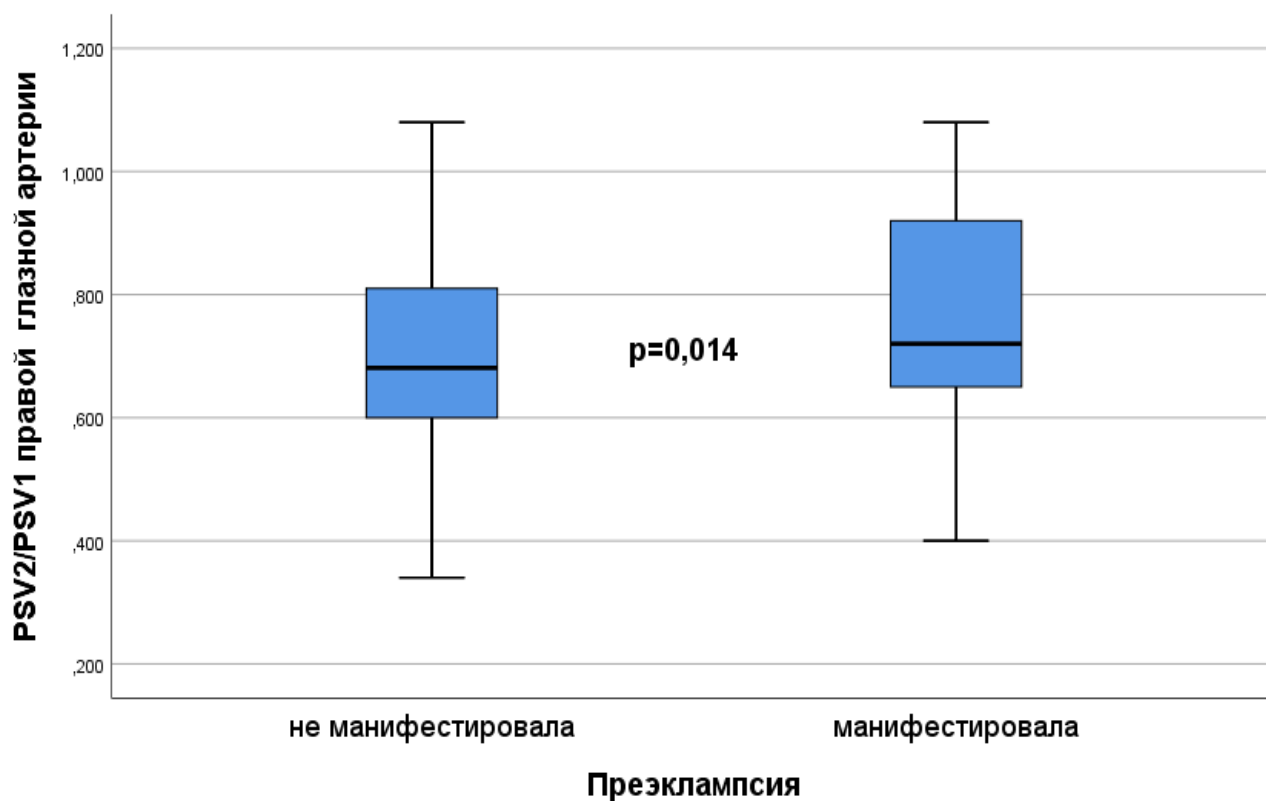


Рисунок 3.20 – Диаграмма размаха PSV2/PSV1 правой глазной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

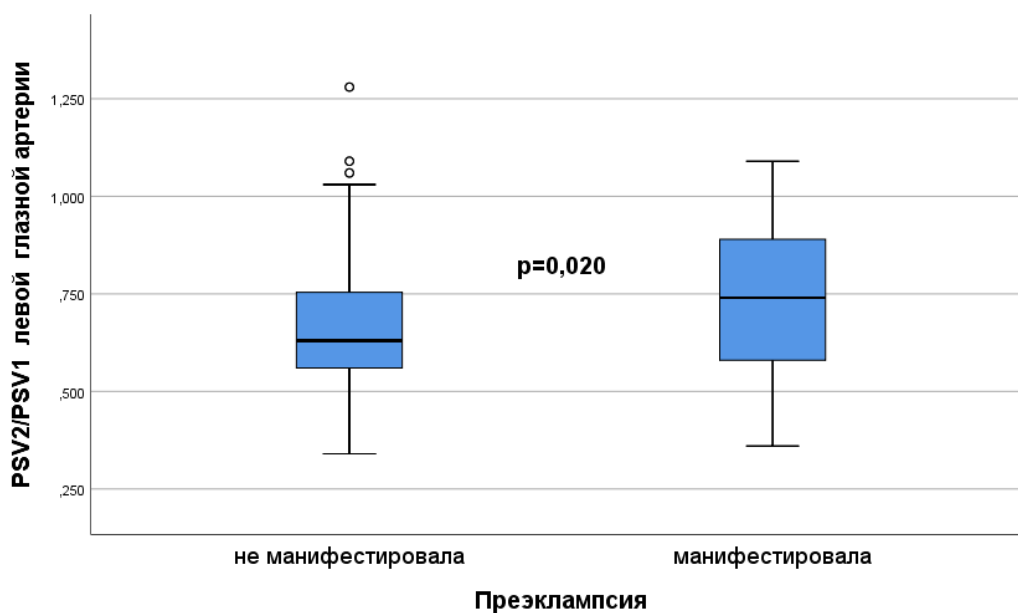


Рисунок 3.21 – Диаграмма размаха PSV2/PSV1 левой глазной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

Результаты сравнительного анализа параметров почечной гемодинамики у беременных с развившейся и не развившейся ПЭ отражены в Таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по показателям почечной гемодинамики в 11-13 недель 6 дней

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
PSV правой почечной артерии	77,62 [62,12; 83,99]	63,25 [49,51; 79,10]	<b>0,001</b>
PSV левой почечной артерии	74,78 [59,35; 82,50]	61,32 [49,62; 76,46]	<b>0,002</b>
EDV правой почечной артерии	23,43 [16,67; 30,01]	19,06 [16,03; 26,67]	0,086
EDV левой почечной артерии	21,25 [17,26; 30,01]	19,29 [16,70; 25,84]	0,094
RI правой почечной артерии	0,65 [0,60; 0,69]	0,61 [0,56; 0,65]	<b>0,001</b>
RI левой почечной артерии	0,66 [0,62; 0,68]	0,63 [0,59; 0,65]	<b>0,003</b>
PI правой почечной артерии	1,23 [1,18; 1,32]	1,23 [1,15; 1,34]	0,885
PI левой почечной артерии	1,26 [1,18; 1,35]	1,24 [1,17; 1,35]	0,350
S/D правой почечной артерии	2,95 [2,89; 3,42]	3,01 [2,82; 3,37]	0,670
S/D левой почечной артерии	2,97 [2,87; 3,28]	2,99 [2,79; 3,22]	0,686
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Данные статистически значимые различия представлены на Рисунках 3.22-3.23.

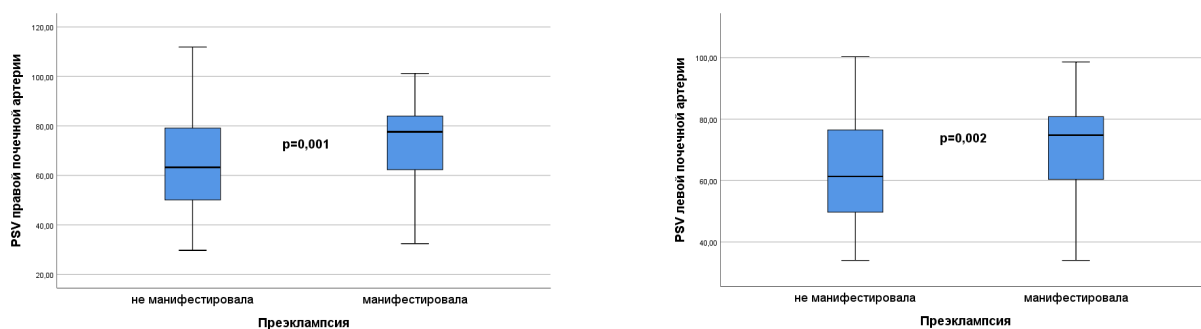


Рисунок 3.22 – Диаграмма размаха PSV почечных артерий у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

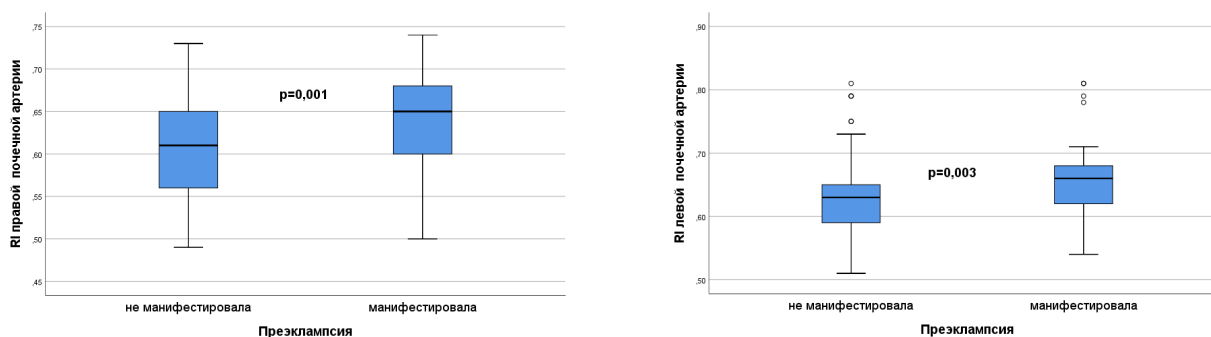


Рисунок 3.23 – Диаграмма размаха RI почечных артерий у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

В Таблице 3.21 представлено сравнение показателей маточной гемодинамики, почечно-маточного соотношения и RI пупочной артерии у беременных с ПЭ и без ПЭ. UtA-PI маточных артерий и RI пупочной артерии в 11-13 недель 6 дней статистически значимо выше у беременных с манифестировавшей преэклампсией ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3.21 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по показателям маточной гемодинамики, почечно-маточного соотношения и RI пупочной артерии в 11-13 недель 6 дней

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
UtA-PI правая маточная артерия 1 триместр	1,27 [1,05; 1,45]	1,15 [0,94; 1,28]	<b>0,003</b>
UtA-PI левая маточная артерия 1 триместр	1,27 [1,06; 1,42]	1,14 [0,89; 1,27]	<b>0,002</b>
Почечно-маточное соотношение PI	1,10 [0,88; 1,25]	1,08 [0,92; 1,35]	0,526
Маточно-почечное соотношение PI	0,94 [0,83; 1,09]	0,92 [0,74; 1,09]	0,362
PI пупочной артерии	1,47 [1,37; 1,67]	1,19 [1,06; 1,31]	<b>&lt;0,001</b>
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Графически статистически значимые различия проиллюстрированы на Рисунках 3.24 и 3.25.

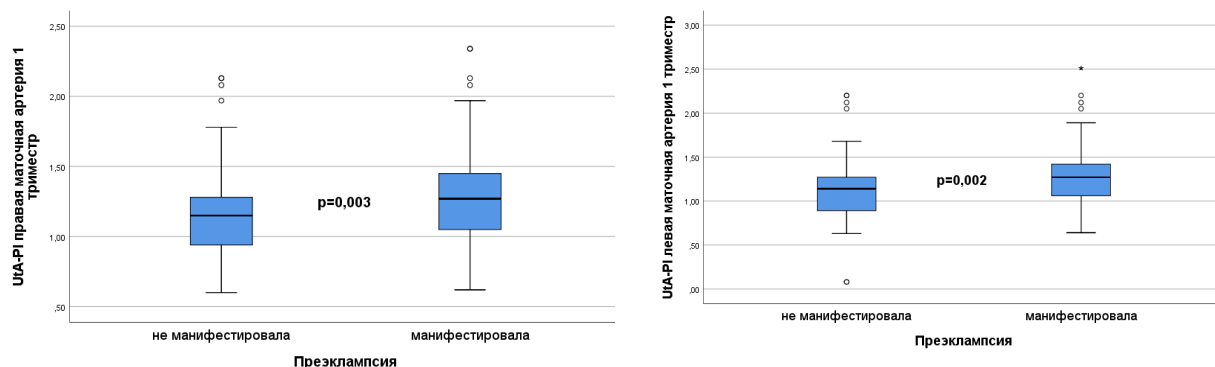


Рисунок 3.24 – Диаграмма размаха UtA-PI маточных артерий у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

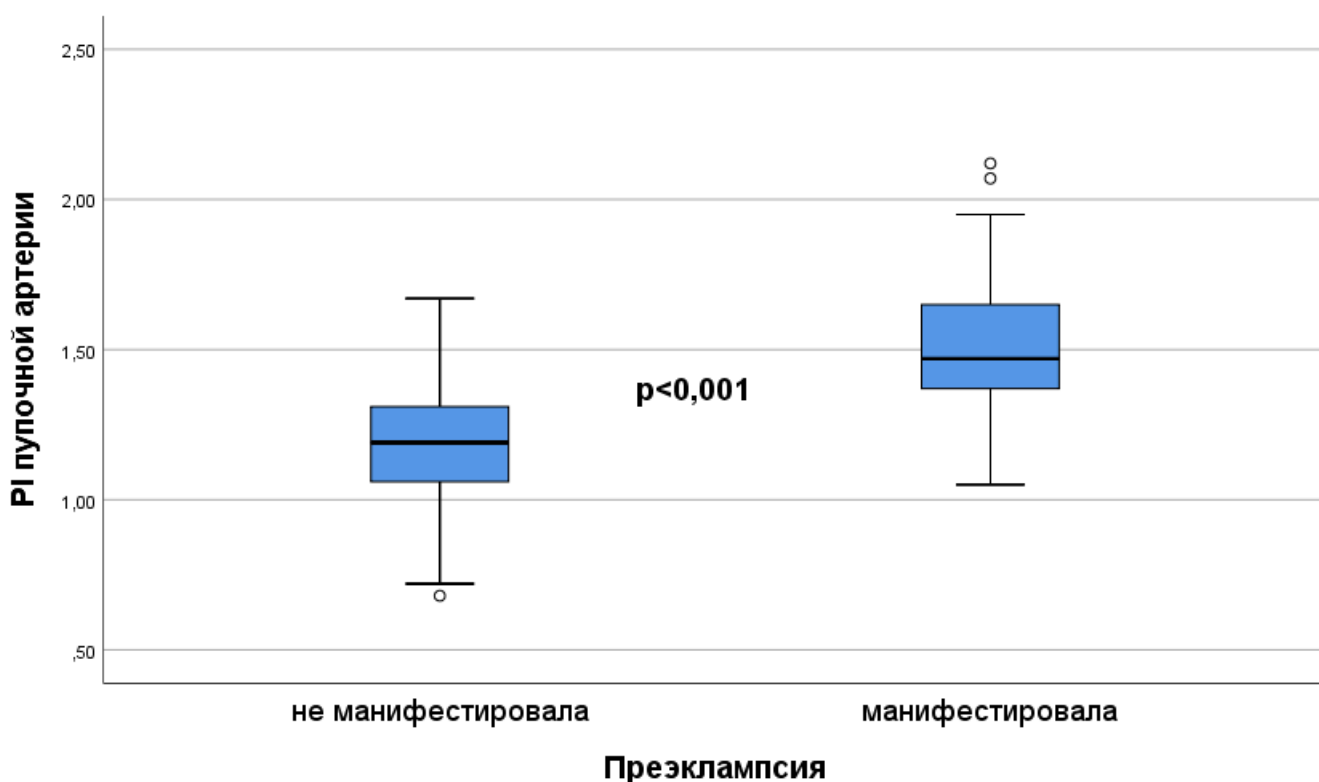


Рисунок 3.25 – Диаграмма размаха PI пупочной артерии у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

По показателям PI глазных и маточных артерий, измеренных во II и III триместрах, беременные с манифестировавшей ПЭ статистически значимо отличаются от беременных, у которых ПЭ не развилась. PI глазных артерий статистически значимо ниже у беременных с ПЭ ( $p < 0,05$ ), PI маточных артерий статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.22 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по показателям глазной и маточной гемодинамики во II и III триместрах

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
Второй триместр PI глазных артерий(18-21 недель)	1,34 [1,22; 1,68]	1,49 [1,33; 1,76]	<b>0,010</b>
Третий триместр PI глазных артерий (30-33 недель 6 дней)	1,29 [1,19; 1,57]	1,43 [1,24; 1,65]	<b>0,022</b>
Второй триместр PI маточных артерий (MoM)	1,21 [1,05; 1,39]	1,05 [0,78; 1,21]	<b>&lt;0,001</b>
Третий триместр PI маточных артерий (MoM)	1,21 [1,04; 1,38]	1,01 [0,75; 1,16]	<b>&lt;0,001</b>

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

Наглядно различия представлены на Рисунках 3.26 и 3.37.

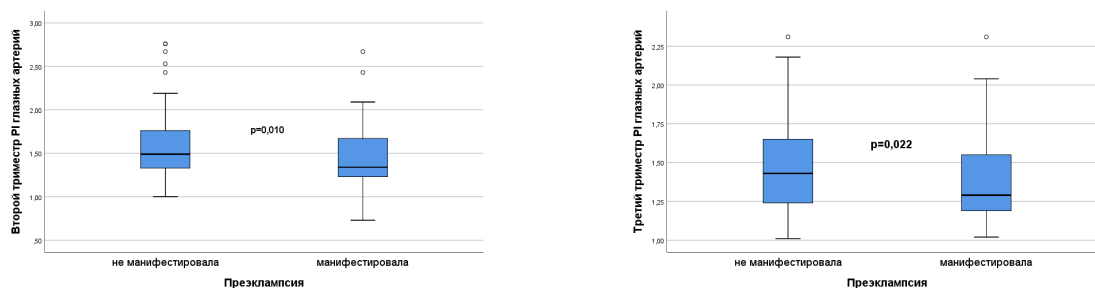


Рисунок 3.26 – Диаграмма размаха PI глазных артерий во II и III триместре у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

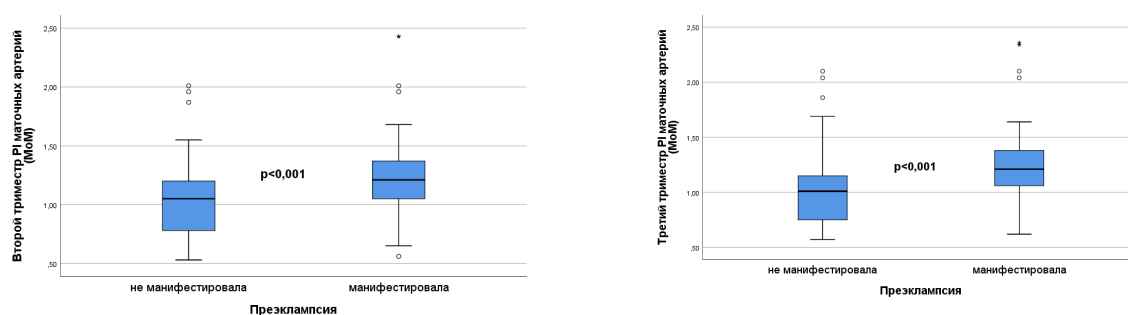


Рисунок 3.27 – Диаграмма размаха PI маточных артерий во II и III триместре у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

Далее было выполнено сравнение показателей периферической гемодинамики у беременных с ранней и поздней преэклампсией. По показателям глазной гемодинамики статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ , Таблица 3.22).

Таблица 3.23 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по показателям глазной гемодинамики в 11-13 недель 6 дней

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
PSV правой глазной артерии	35,20 [28,54; 41,20]	37,00 [25,80; 43,00]	0,880
PSV левой глазной артерии	38,70 [19,04; 40,69]	36,57 [27,20; 41,00]	0,394
EDV правой глазной артерии	7,35 [6,73; 9,32]	7,21 [6,80; 8,50]	0,891
EDV левой глазной артерии	6,80 [5,80; 8,56]	8,10 [6,70; 9,26]	0,153
RI правой глазной артерии	0,75 [0,70; 0,80]	0,72 [0,70; 0,79]	0,408
RI левой глазной артерии	0,76 [0,67; 0,83]	0,75 [0,67; 0,83]	0,836
PI правой глазной артерии	1,70 [1,44; 2,00]	1,64 [1,25; 1,93]	0,417
PI левой глазной артерии	1,74 [1,38; 1,95]	1,58 [1,32; 1,97]	0,826
S/D правой глазной артерии	4,09 [3,37; 4,95]	3,94 [3,33; 4,82]	0,474
S/D левой глазной артерии	4,15 [3,05; 4,67]	3,95 [3,12; 5,90]	0,989
PSV 2 правой глазной артерии	26,00 [21,25; 29,25]	26,00 [18,00; 33,00]	0,669
PSV 2 левой глазной артерии	22,00 [16,00; 24,75]	25,00 [15,00; 33,00]	0,159
PSV2/PSV1 правой глазной артерии	0,72 [0,62; 0,94]	0,81 [0,68; 0,92]	0,527
PSV2/PSV1 левой глазной артерии	0,61 [0,57; 0,82]	0,84 [0,58; 0,90]	0,270
Примечание: P для критерия Манна-Уитни			

При сравнении по показателям почечной гемодинамики (см. Таблица 3.23) значимые различия выявлены только для RI почечных артерий (у беременных с ранней ПЭ значения статистически значимо выше, чем у беременных с поздней ПЭ,  $p < 0,05$ ) в 11-13 недель 6 дней.

Таблица 3.24 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по показателям почечной гемодинамики

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
PSV правой почечной артерии	73,30 [62,21; 79,70]	80,10 [61,94; 87,97]	0,096
PSV левой почечной артерии	71,48 [59,88; 77,90]	75,45 [58,30; 84,23]	0,248
EDV правой почечной артерии	22,34 [16,69; 25,90]	23,70 [13,56; 30,89]	0,216
EDV левой почечной артерии	21,05 [17,38; 27,07]	22,19 [12,85; 30,59]	0,296
RI правой почечной артерии	0,68 [0,64; 0,73]	0,63 [0,59; 0,67]	<b>0,030</b>
RI левой почечной артерии	0,68 [0,66; 0,73]	0,64 [0,62; 0,67]	<b>0,005</b>
PI правой почечной артерии	1,26 [1,20; 1,37]	1,19 [1,18; 1,32]	0,186
PI левой почечной артерии	1,28 [1,23; 1,35]	1,25 [1,15; 1,35]	0,536
S/D правой почечной артерии	3,09 [2,90; 4,08]	2,93 [2,88; 3,13]	0,145
S/D левой почечной артерии	3,06 [2,90; 3,84]	2,97 [2,86; 3,08]	0,236

Графически данные различия проиллюстрированы на Рисунке 3.28.

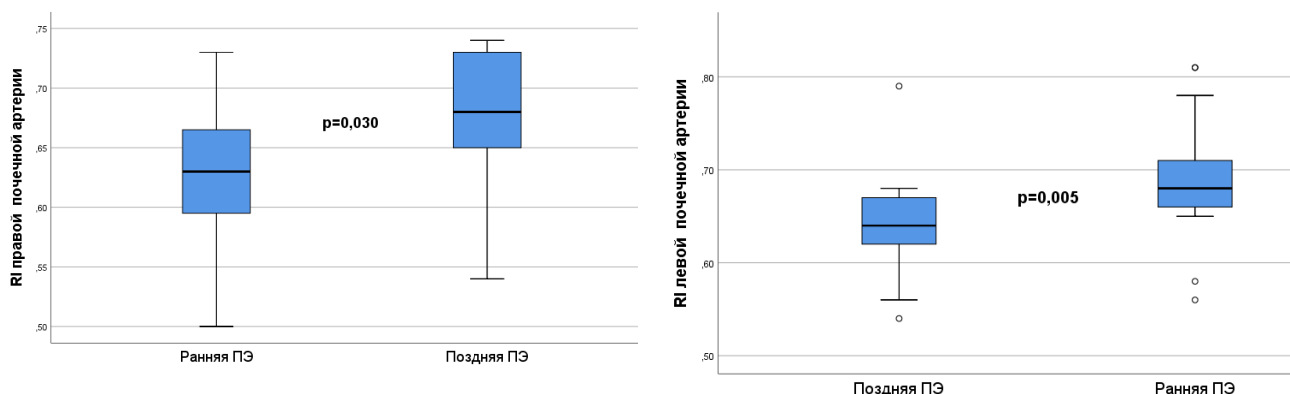


Рисунок 3.28 – Диаграмма размаха RI почечных артерий у пациенток с ранней и поздней ПЭ

По показателям маточной гемодинамики, почечно-маточного соотношения и RI пупочной артерии (см. Таблица 3.24) пациентки с ранней и поздней ПЭ не имеют статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) в 11-13 недель 6 дней.

Таблица 3.25 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по показателям маточной гемодинамики, почечно-маточного соотношения и RI пупочной артерии

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
UtA-PI правая маточная артерия 1 триместр	1,28 [0,96; 1,34]	1,27 [1,19; 1,65]	0,178
UtA-PI левая маточная артерия 1 триместр	1,19 [1,01; 1,35]	1,31 [1,16; 1,58]	0,149
Почечно-маточное соотношение PI	1,18 [1,01; 1,44]	1,05 [0,73; 1,22]	0,127
Маточно-почечное соотношение PI	0,95 [0,83; 1,09]	0,92 [0,82; 1,18]	0,934
PI пупочной артерии	1,41 [1,33; 1,61]	1,52 [1,39; 1,68]	0,196

Примечание: значение p для критерия Манна-Уитни

При сравнении групп пациенток с ранней и поздней ПЭ выявлено, что PI глазных артерий в III триместре статистически значимо выше у беременных с ранней ПЭ ( $p=0,039$ ) (Таблица 3.25).

Таблица 3.26 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по показателям глазной и маточной гемодинамики во II и III триместрах

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
Второй триместр PI глазных артерий (18-21 недель)	1,54 [1,26; 1,77]	1,31 [1,21; 1,48]	0,200
Третий триместр PI глазных артерий (30-33 недель 6 дней)	1,42 [1,27; 1,68]	1,27 [1,19; 1,39]	<b>0,039</b>
Второй триместр PI маточных артерий (MoM)	1,19 [1,02; 1,25]	1,23 [1,05; 1,45]	0,342
Третий триместр PI маточных артерий (MoM)	1,18 [1,01; 1,24]	1,27 [1,06; 1,39]	0,364

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

Наглядно данное сравнение представлено на Рисунке 3.29.

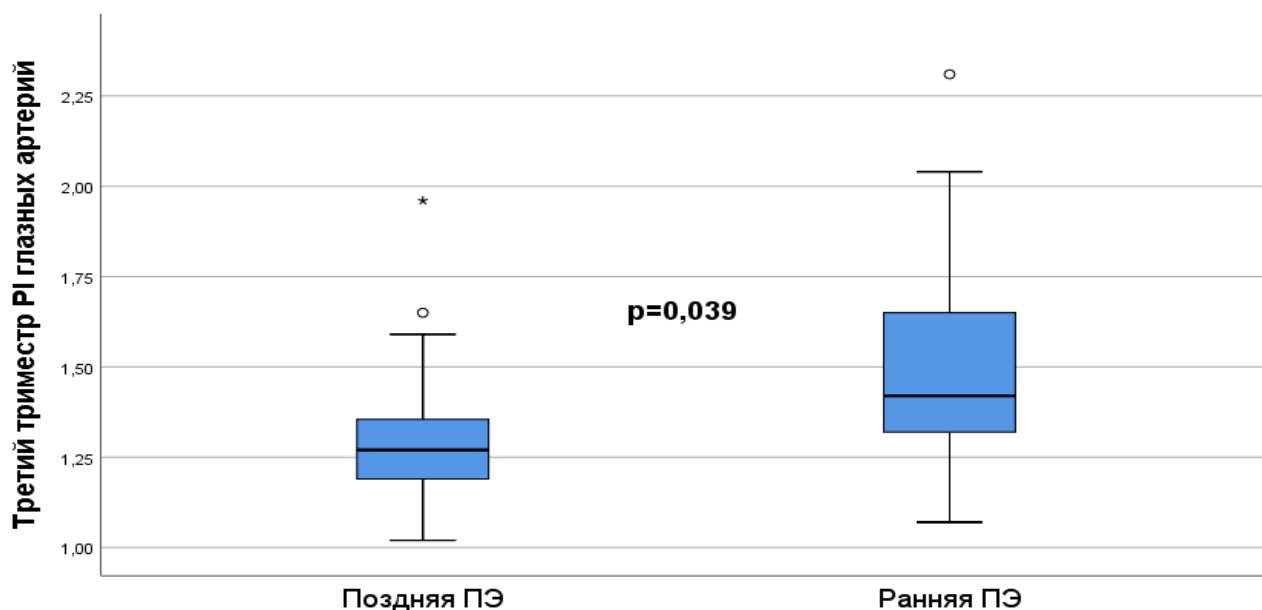


Рисунок 3.29 – Диаграмма размаха PI глазных артерий в III триместре у пациенток с ранней и поздней ПЭ

Аналогично было выполнено сравнение пациенток с тяжелой и умеренной преэклампсией. В Таблице 3.26 представлены результаты сравнения по показателям глазной гемодинамики. В группе беременных с тяжелой ПЭ статистически значимо ниже EDV правой глазной артерии ( $p=0,047$ ), остальные различия статистически незначимы.

Таблица 3.27 – Сравнение беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по показателям глазной гемодинамики

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
PSV правой глазной артерии	28,70 [19,84; 39,25]	37,68 [29,42; 43,00]	0,083
PSV левой глазной артерии	36,57 [19,61; 41,00]	38,00 [27,20; 41,00]	0,820
EDV правой глазной артерии	7,09 [5,99; 7,27]	7,50 [7,01; 9,32]	<b>0,047</b>
EDV левой глазной артерии	6,89 [5,87; 8,90]	8,10 [6,10; 8,76]	0,638
RI правой глазной артерии	0,72 [0,69; 0,80]	0,74 [0,71; 0,79]	0,594
RI левой глазной артерии	0,75 [0,68; 0,83]	0,75 [0,67; 0,83]	0,807
PI правой глазной артерии	1,60 [1,25; 2,19]	1,69 [1,38; 1,93]	0,879
PI левой глазной артерии	1,54 [1,45; 2,12]	1,64 [1,23; 1,93]	0,659
S/D правой глазной артерии	3,69 [3,21; 5,34]	4,12 [3,45; 4,90]	0,475
S/D левой глазной артерии	3,95 [3,11; 5,90]	4,08 [3,12; 4,80]	0,867
PSV 2 правой глазной артерии	22,50 [14,25; 26,75]	27,00 [22,00; 33,00]	0,053
PSV 2 левой глазной артерии	20,00 [15,00; 33,00]	24,00 [16,00; 32,00]	0,552
PSV2/PSV1 правой глазной артерии	0,76 [0,57; 0,96]	0,72 [0,65; 0,92]	0,903
PSV2/PSV1 левой глазной артерии	0,80 [0,58; 0,91]	0,72 [0,58; 0,86]	0,605

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

Графически данное различие проиллюстрировано на Рисунке 3.30.

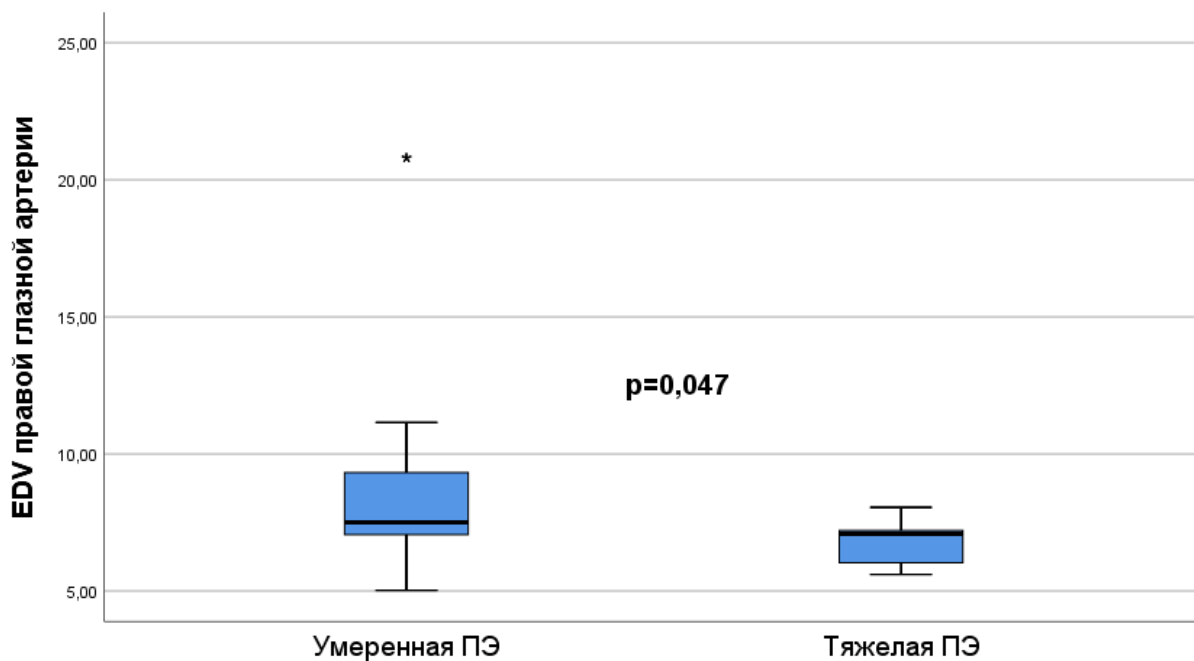


Рисунок 3.30 – Диаграмма размаха EDV правой глазной артерии у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ

По показателям почечной гемодинамики (см. Таблица 3.27) группы пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ не имеют статистически значимых различий.

Таблица 3.28 – Сравнение беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по показателям почечной гемодинамики

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
PSV правой почечной артерии	78,81[61,94; 86,32]	77,62 [62,35; 83,99]	0,820
PSV левой почечной артерии	72,77 [58,30; 90,96]	74,80 [61,53; 80,79]	0,927
EDV правой почечной артерии	22,38 [17,20; 31,95]	23,43 [16,64; 29,43]	0,523
EDV левой почечной артерии	20,85 [16,54; 33,20]	21,56 [17,02; 28,58]	0,564
RI правой почечной артерии	0,66 [0,62; 0,67]	0,65 [0,59; 0,69]	0,891
RI левой почечной артерии	0,65 [0,61; 0,67]	0,66 [0,62; 0,68]	0,573
PI правой почечной артерии	1,24 [1,18; 1,48]	1,23 [1,18; 1,32]	0,532
PI левой почечной артерии	1,34 [1,22; 1,50]	1,25 [1,17; 1,34]	0,301
S/D правой почечной артерии	2,92 [2,87; 3,26]	3,01 [2,89; 3,54]	0,429
S/D левой почечной артерии	3,03 [2,88; 3,19]	2,97 [2,86; 3,44]	0,704
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

При сравнении групп с тяжелой и умеренной ПЭ (см. Таблица 3.28) выявлено, что у беременных с тяжелой ПЭ статистически значимо выше показатели UtA-PI маточных артерий и PI пупочной артерии ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3.29 – Сравнение беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по показателям маточной гемодинамики, почечно-маточного соотношения и PI пупочной артерии

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
UtA-PI правая маточная артерия 1 триместр	1,56[1,20; 2,18]	1,24[1,03; 1,35]	<b>0,010</b>
UtA-PI левая маточная артерия 1 триместр	1,55 [1,20; 2,28]	1,18 [1,04; 1,38]	<b>0,008</b>
Почечно-маточное соотношение PI	0,96 [0,73; 1,33]	1,10 [0,93; 1,23]	0,404
Маточно-почечное соотношение PI	0,93 [0,78; 1,32]	0,94 [0,83; 1,09]	0,796
PI пупочной артерии	1,78 [1,48; 1,89]	1,45 [1,34; 1,58]	<b>0,004</b>
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Наглядно различия представлены на Рисунках 3.31 и 3.32.

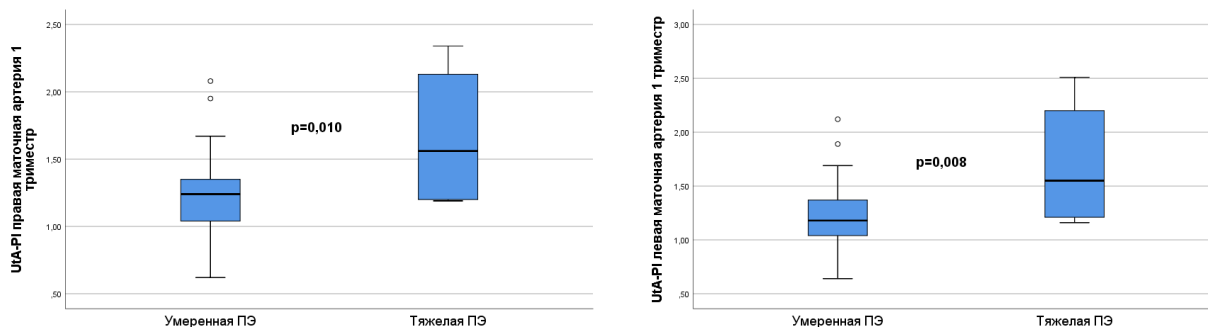


Рисунок 3.31 – Диаграмма размаха UtA-PI маточных артерий у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ

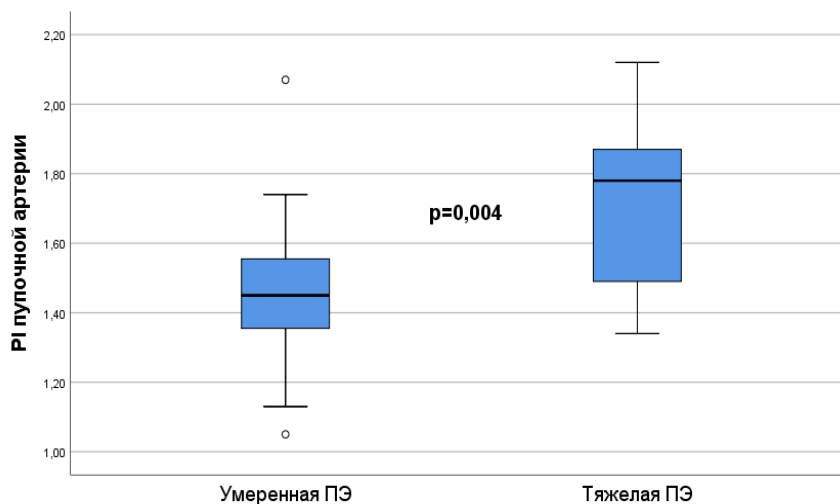


Рисунок 3.32 – Диаграмма размаха PI пупочной артерии у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ

Таблица 3.30 – Сравнение беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по показателям глазной и маточной гемодинамики во II и III триместрах

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
Второй триместр PI глазных артерий	1,31 [1,21; 1,49]	1,36 [1,23; 1,76]	0,659
Третий триместр PI глазных артерий	1,29 [1,19; 1,43]	1,29 [1,21; 1,59]	0,682
Второй триместр PI маточных артерий (MoM)	1,49 [1,22; 2,12]	1,19 [1,03; 1,33]	<b>0,009</b>
Третий триместр PI маточных артерий (MoM)	1,51 [1,19; 2,16]	1,18 [1,01; 1,28]	<b>0,019</b>
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Графически данные различия представлены на Рисунке 3.33.



Рисунок 3.33 – Диаграмма размаха RI маточных артерий во II и III триместре у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ

Таким образом, проведённый анализ показателей периферической гемодинамики у пациенток с преэклампсией и её фенотипами выявил статистически значимые различия между группами. У женщин с развившейся преэклампсией по сравнению с группой без ПЭ наблюдались более низкие значения RI правой глазной артерии, а также более высокие показатели PSV 2 правой глазной артерии, PSV2/PSV1 глазных артерий, PSV и RI почечных артерий, UtA-PI маточных артерий и PI маточных артерий во II и III триместрах.

При сравнении фенотипов ПЭ установлено, что у пациенток с ранней ПЭ по сравнению с поздней формой статистически значимо выше были значения RI почечных артерий и RI глазных артерий в III триместре, а у пациенток с тяжёлой ПЭ по сравнению с умеренной отмечались более высокие значения UtA-PI маточных артерий, PI маточных артерий (MoM) во II и III триместрах, а также более низкие значения EDV правой глазной артерии.

Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации между изменениями параметров периферической гемодинамики и развитием преэклампсии, её ранней и тяжёлой форм, что может иметь значение для разработки прогностических моделей.

#### 3.4. Прогностические модели оценки риска развития преэклампсии

Для разработки моделей оценки риска развития преэклампсии был использован инструментальный логистической регрессии с расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала, проверкой значимости по критерию Вальда. На первом этапе был выполнен однофакторный анализ, позволивший выявить факторы повышения или снижения риска развития преэклампсии. Для оценки прогностической силы каждого фактора рассчитана площадь под ROC-кривой. Пороги отсечения, при превышении которых риск развития ПЭ и её фенотипов становится высоким (если рост значений фактора повышает риски ПЭ), либо ниже которого риск является высоким (если риск растет при снижении значений фактора) рассчитан с помощью индекса Юдена.

В Таблице 3.31 представлены результаты однофакторного анализа факторов риска развития преэклампсии без фенотипов. Приведены только статистически значимые факторы.

Таблица 3.31 – Однофакторный анализ факторов риска развития преэклампсии (без фенотипов)

Фактор	ОШ (95%ДИ)	p	AUC ROC*	Порог отсечения**
Возраст, лет	1,138 (1,059-1,224)	<0,001	0,683	29,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,226 (1,078-1,395)	0,002	0,653	25,5
История преэклампсии в семье (у матери)	6,918 (2,072-23,091)	0,002	0,571	1 (есть)
ПЭ в анамнезе	9,714 (2,318-40,709)	0,002	0,565	1 (есть)
PI правой глазной артерии	0,236 (0,083-0,669)	0,007	0,376	1,555
SD правой глазной артерии	0,692 (0,486-0,985)	0,041	0,411	3,63
PSV2/PSV1 правой глазной артерии	21,528 (2,103-220,413)	0,010	0,623	0,9050
PSV2/PSV1 левой глазной артерии	9,649 (1,445-64,432)	0,019	0,623	0,8275
PSV правой почечной артерии	1,030 (1,010-1,051)	0,004	0,617	61,21
PSV левой почечной артерии	1,033 (1,011-1,056)	0,003	0,653	58,28
RI правой почечной артерии	33288,7 (64,96-17060059,9)	0,001	0,661	0,645
RI левой почечной артерии	5015,0 (15,9-1584793,4)	0,004	0,649	0,657
UtA-PI правая маточная артерия I триместр	6,604 (2,351-18,551)	<0,001	0,651	1,3
UtA-PI левая маточная артерия I триместр	6,753 (2,459-18,544)	<0,001	0,658	1,3
PAPP-A (MoM)	0,136 (0,054-0,346)	<0,001	0,274	0,44
PI глазных артерий II триместр	0,299 (0,099-0,907)	0,033	0,371	1,315
PI глазных артерий III триместр	0,274 (0,077-0,979)	0,046	0,385	1,33
PI маточных артерий (MoM) II триместр	12,635 (3,916-40,763)	<0,001	0,703	1,185
PI маточных артерий (MoM) III триместр	15,004 (4,525-49,746)	<0,001	0,740	1,105
PI пупочной артерии	28678,6 (982,7-836974,4)	<0,001	0,888	1,315
↓ Сердечного выброса	0,015 (0,003-0,067)	<0,001	0,217	5,395
↑ ОПСС	1,024 (1,014-1,034)	<0,001	0,794	1246,75
Примечание: ОШ – отношение шансов манифестации преэклампсии, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости по результатам оценки логистической регрессии (статистика Вальда). * AUCROC – площадь под ROC кривой. AUCROC > 0,5 для факторов, повышающих риски ПЭ, < 0,5 для понижающих риски ПЭ, = 0,5 для факторов, не влияющих на риски ПЭ. ** Для факторов, повышающих риск ПЭ, превышение порога отсечения свидетельствует о высоком риске ПЭ, для снижающих – о низком (высокий риск – меньше порога отсечения)				

На Рисунках 3.34-3.41 приведены ROC-кривые, иллюстрирующие прогностическую способность каждого фактора.

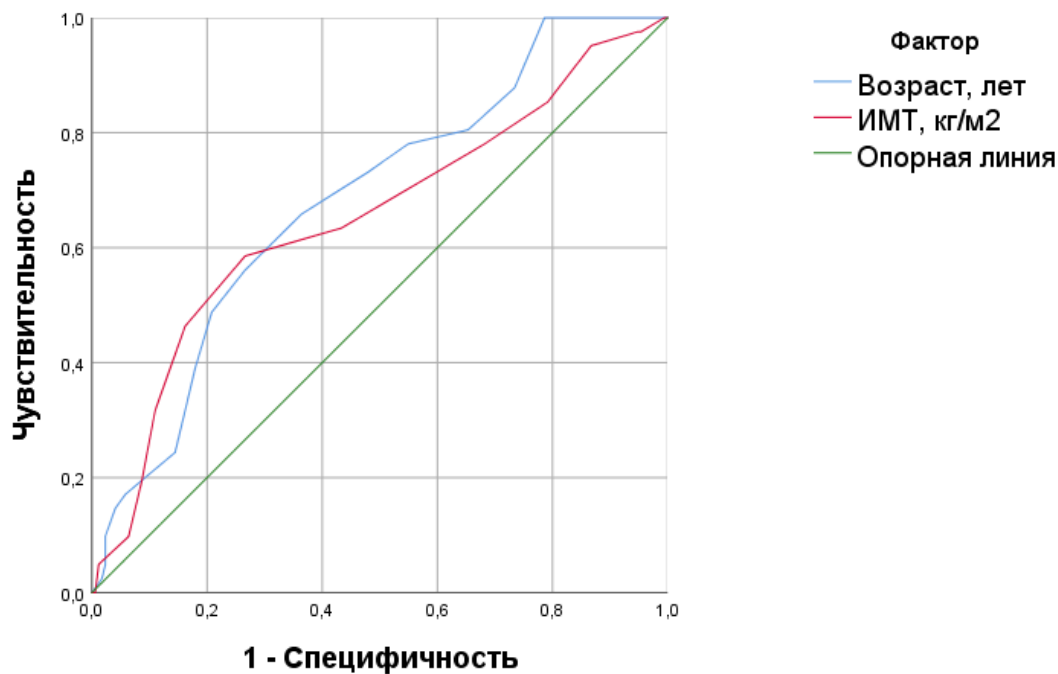
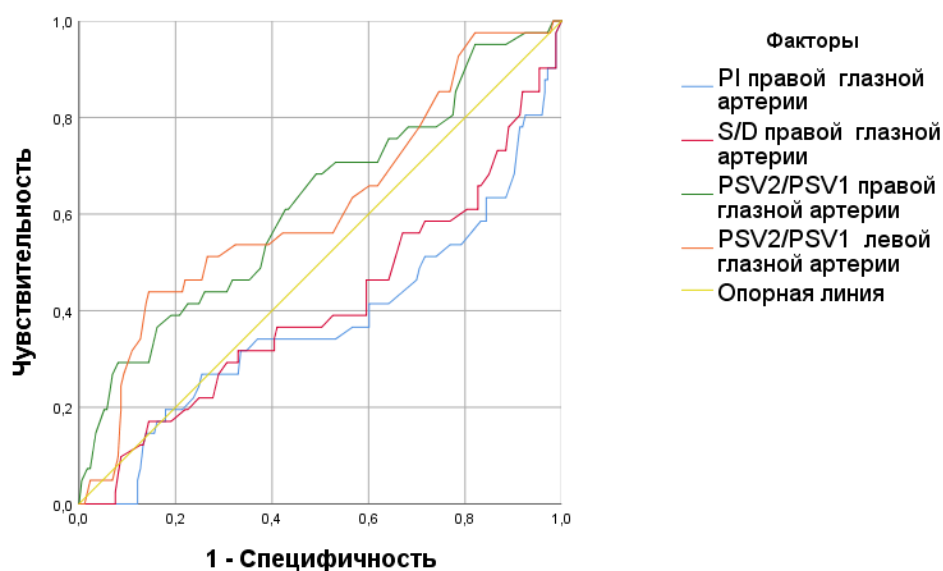


Рисунок 3.34 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) (возраст, ИМТ)



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

Рисунок 3.35 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) (PI, S/D правой глазной артерии, PSV2/PSV1 глазных артерий)

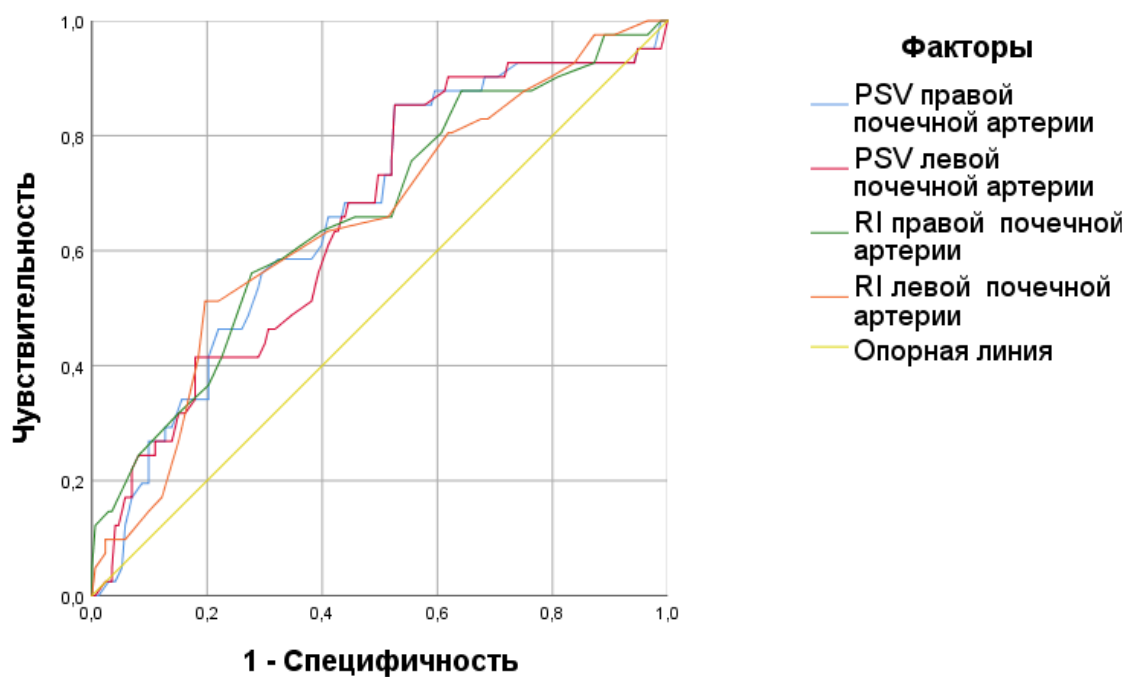


Рисунок 3.36 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) (PSV, RI почечных артерий)

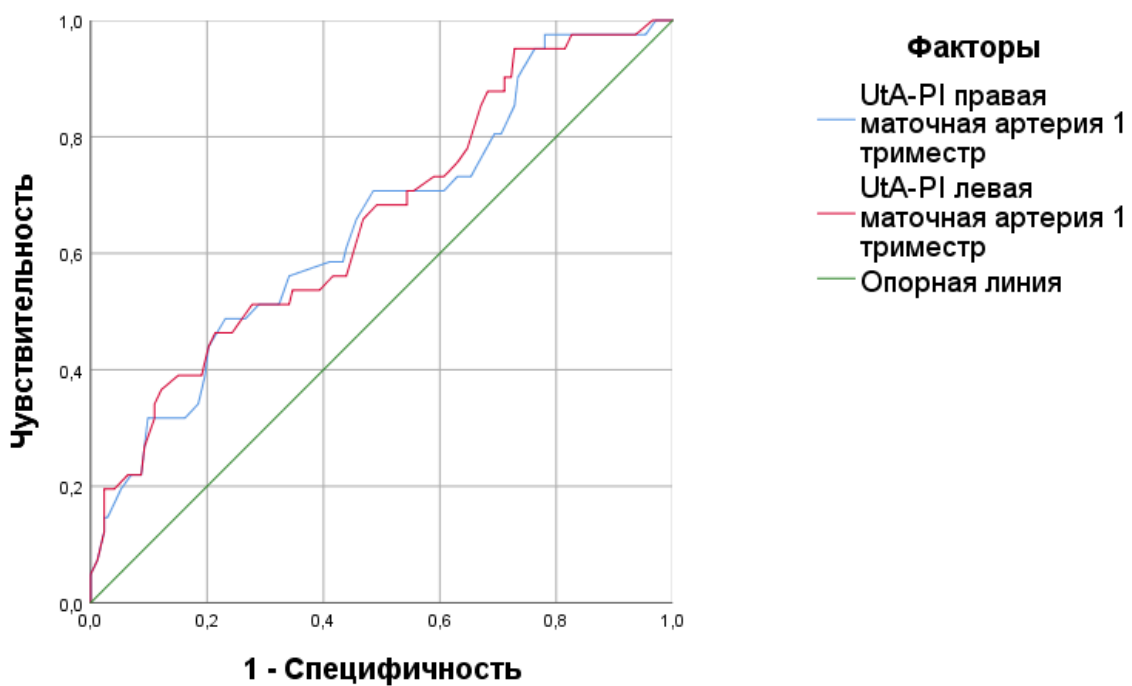
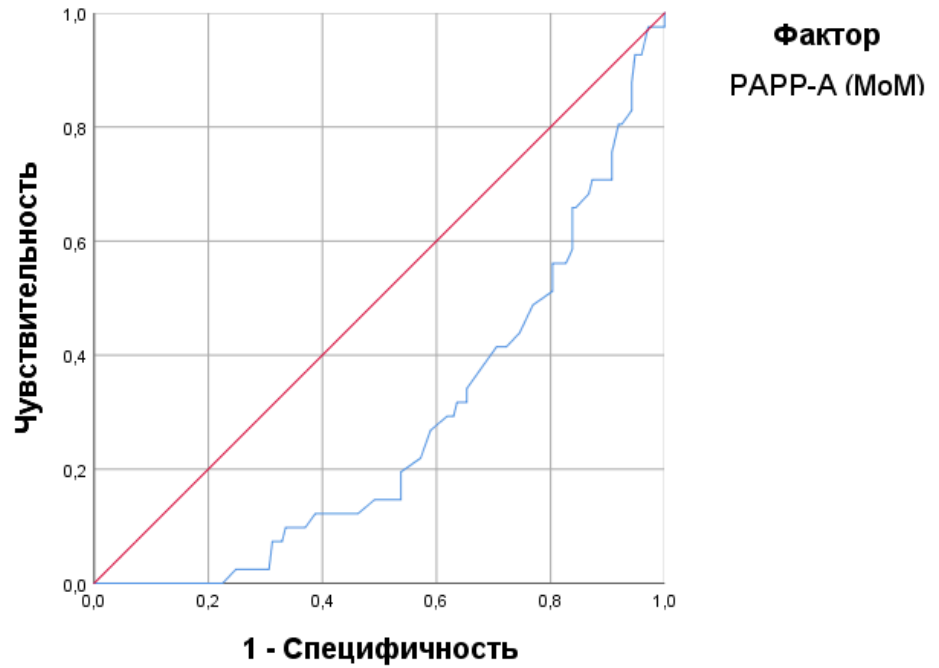
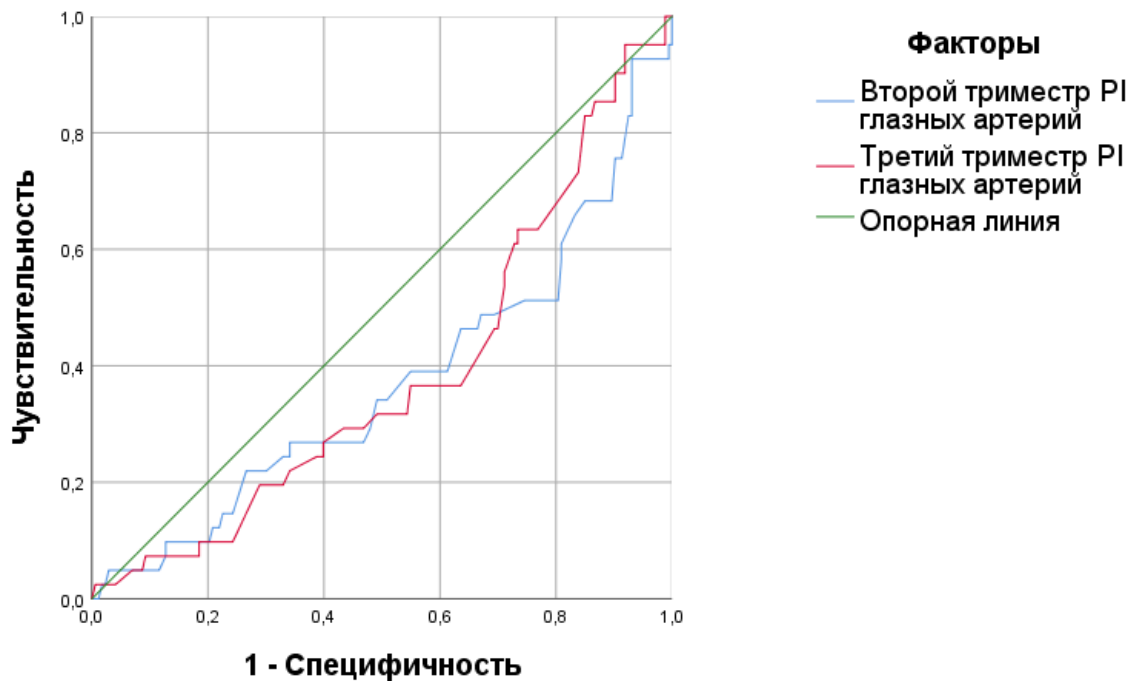


Рисунок 3.37 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) (UtA-PI маточных артерий)



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

Рисунок 3.38 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) RAPP-A (MoM)



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

Рисунок 3.39 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) (PI глазных артерий, II и III триместр)

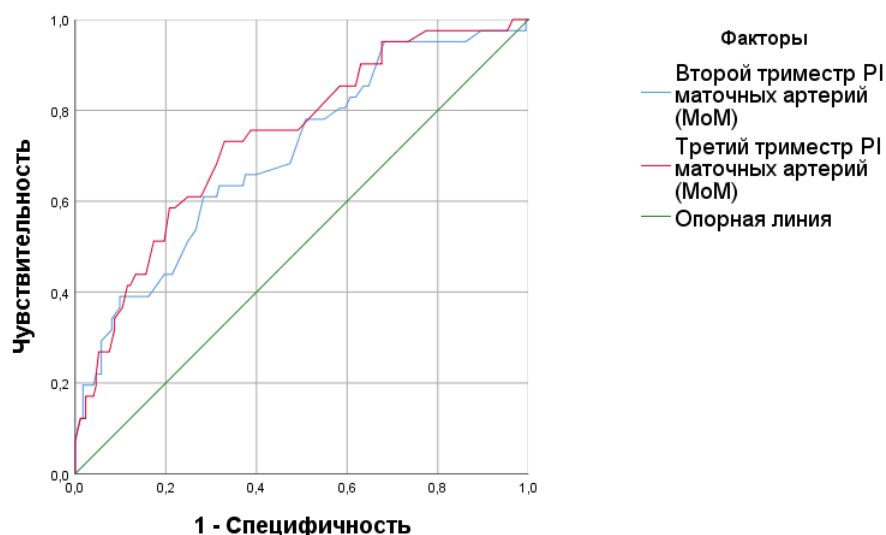
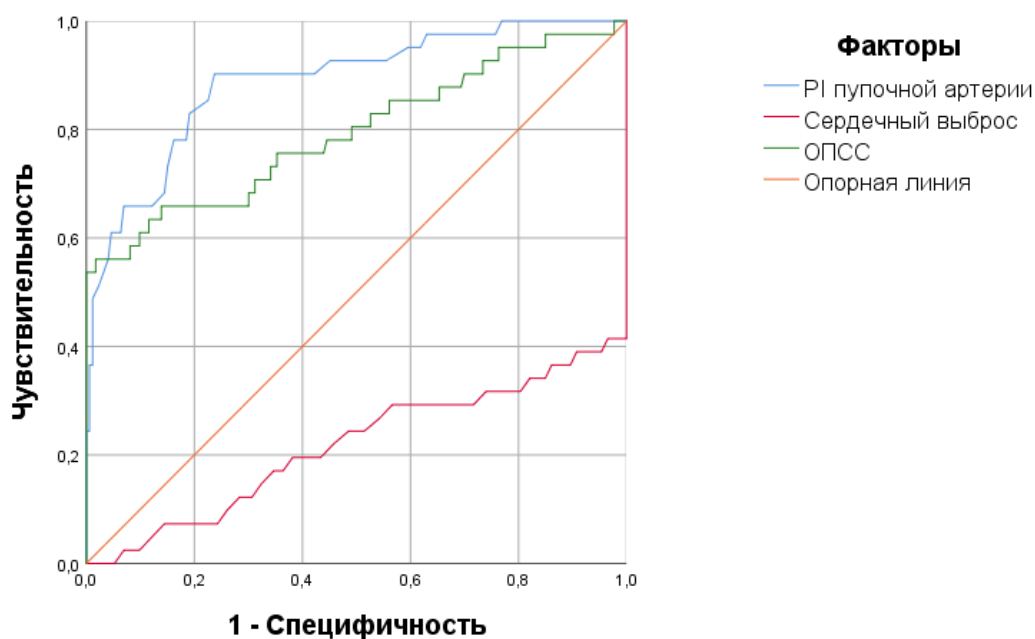


Рисунок 3.40 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) (PI маточных артерий, II и III триместр)



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

Рисунок 3.41 – ROC-кривые факторов риска развития ПЭ (без фенотипов) (PI пупочной артерии, сердечный выброс, ОПСС)

На следующем этапе был выполнен многофакторный анализ факторов риска развития преэклампсии, с целью получения моделей, обладающей наибольшей прогностической способностью для предсказания развития преэклампсии.

Так как многие факторы, статистически значимо повышающие риски манифестации преэклампсии, тесно коррелируют между собой, одновременное их включение в модели

невозможно. Поэтому на основании критериев значимости модели в целом (по критерию хи-квадрат), значимости коэффициентов при факторах (по критерию Вальда), показателей  $R^2$  Кокса и Снэлла и Найджелкерка, чувствительность, специфичности и площади под ROC-кривой для полученных моделей было отобрано две модели с наилучшими комбинациями данных критериев. Результаты их оценивания представлены в Таблице 3.32. Все модели статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Модель 1 включает в себя факторы, повышающие риск манифестации ПЭ: ИМТ, PSV правой почечной артерии, ОПСС, а также снижающие его: PAPP-A (МоМ) и сердечный выброс.

В модели 2 следующие факторы повышают риски развития ПЭ: ИМТ, ОПСС и PSV2/PSV1 правой глазной артерии, а следующие снижают: PAPP-A (МоМ) и сердечный выброс.

Таблица 3.32 – Многофакторный анализ факторов риска развития преэклампсии (без фенотипов)

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

Все модели обладают достаточно высокой, но различной прогностной способностью. Первая модель обладает меньшей чувствительностью при такой же специфичности, как вторая, однако несколько большей площадью под ROC-кривой.

Наглядно ROC-кривые для данных моделей представлены на Рисунке 3.42.

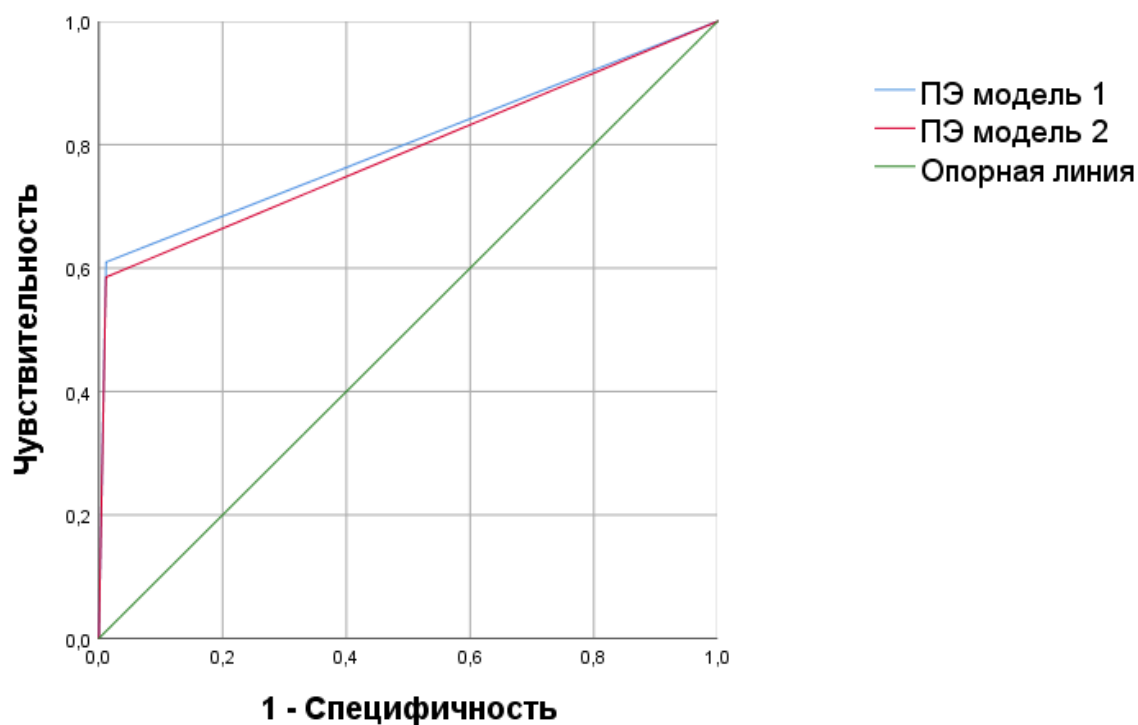


Рисунок 3.42 – ROC-кривые моделей риска развития ПЭ (без фенотипов)

Для получения прогнозной вероятности манифестации преэклампсии у пациентки с конкретными значениями факторов риска необходимо подставить значения в следующие прогнозные формулы:

$$P(Y = 1) = \frac{e^{-12,85+0,23 \cdot X_1+0,24 \cdot X_2-2,1 \cdot X_3-2,27 \cdot X_4+0,02 \cdot X_5}}{1+e^{-12,85+0,23 \cdot X_1+0,24 \cdot X_2-2,1 \cdot X_3-2,27 \cdot X_4+0,02 \cdot X_5}} \quad \text{Модель 1}$$

$$P(Y = 1) = \frac{e^{-6,2+0,19 \cdot X_1-1,74 \cdot X_3-2,86 \cdot X_4+0,01 \cdot X_5+4,07 \cdot X_6}}{1+e^{-6,2+0,19 \cdot X_1-1,74 \cdot X_3-2,86 \cdot X_4+0,01 \cdot X_5+4,07 \cdot X_6}} \quad \text{Модель 2}$$

где  $Y$  – манифестация преэклампсии;

$X_1$  – ИМТ;

$X_2$  – PSV правой почечной артерии;

$X_3$  – PAPP-A (MoM);

$X_4$  – Сердечный выброс;

$X_5$  – ОПСС;

$X_6$  – PSV2/PSV1 правой глазной артерии.

Комплексное применение моделей даст возможность получить представление о рисках манифестации преэклампсии на основе информации о совокупности параметров конкретной пациентки. Таким образом, показатели глазного (отношение PSV2/PSV1 в глазной артерии) и почечного (PSV в почечной артерии) кровотока демонстрируют значимую прогностическую способность в отношении развития преэклампсии.

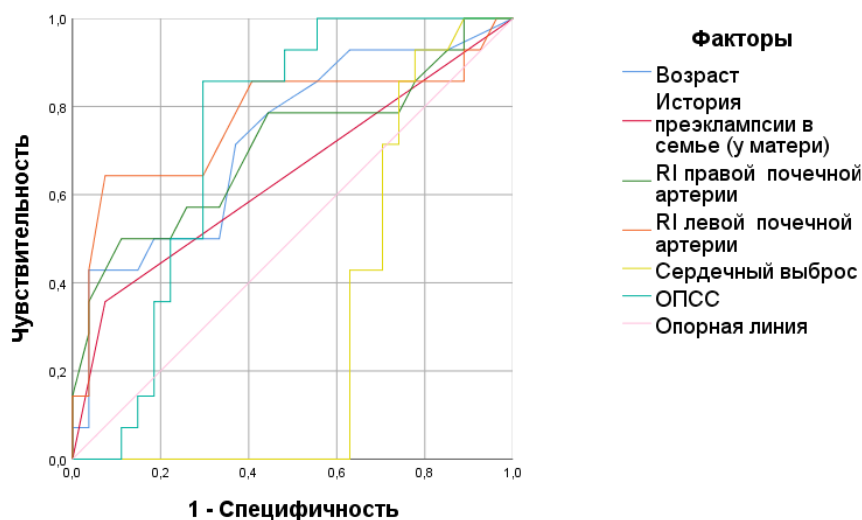
На следующем этапе исследования был выполнен однофакторный и многофакторный анализ рисков развития фенотипов преэклампсии. Ранняя ПЭ дифференцировалась от поздней, тяжелая – от умеренной. В Таблице 3.33 представлены факторы, значимо влияющие на риски манифестации ранней преэклампсии по сравнению с поздней.

По показателю ROC AUC наилучшей прогностической способностью развития ранней ПЭ обладает RI левой почечной артерии, далее следуют ОПСС, возраст, RI правой почечной артерии, семейный анамнез (ПЭ у матери). Увеличение на единицу измерения сердечного выброса снижает риски ранней ПЭ по сравнению с поздней.

Таблица 3.33 – Однофакторный анализ факторов риска развития ранней преэклампсии

Фактор	ОШ (95%ДИ)	p	AUC ROC*	Порог отсечения**
Возраст, лет	1,237 (1,042-1,468)	0,015	0,726	35,5
История преэклампсии в семье (у матери)	6,944 (1,139-42,356)	0,036	0,642	1 (есть)
RI правой почечной артерии	931981,4 (2,024-429200000000)	0,039	0,708	0,685
RI левой почечной артерии	9614817,4 (10,91-847300000000)	0,021	0,771	0,675
↓ Сердечного выброса	0,242 (0,077-0,757)	0,015	0,306	5,5
↑ОПСС	1,005 (1,0005-1,011)	0,032	0,730	1323,1
Примечание: ОШ – отношение шансов манифестации преэклампсии, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости по результатам оценки логистической регрессии (статистика Вальда)* AUCROC– площадь под ROCкривой. AUCROC>0,5 для факторов, повышающих риски ПЭ, <0,5 для понижающих риски ПЭ, =0,5 для факторов, не влияющих на риски ПЭ. ** Для факторов, повышающих риск ПЭ, превышение порога отсечения свидетельствует о высоком риске ПЭ, для снижающих – о низком (высокий риск – меньше порога отсечения)				

Наглядно прогностическая способность факторов представлена на Рисунке 3.43.



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

Рисунок 3.43 – ROC-кривые факторов риска развития ранней ПЭ

Для прогнозирования вероятности развития ранней преэклампсии по сравнению с поздней было оценено две модели многофакторной логистической регрессии (Таблица 3.34). Причина также, как и в предыдущем случае, заключается в высокой корреляции факторов риска. Все модели являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

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

Таблица 3.34 – Многофакторный анализ факторов риска развития ранней преэклампсии

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

Сравнительная оценка прогностических характеристик моделей по критериям чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой показала, что модель 1 превосходит модель 2 по специфичности и величине AUC, однако уступает ей по показателю чувствительности.

ROC-кривые для моделей наглядно представлены на Рисунке 3.44.

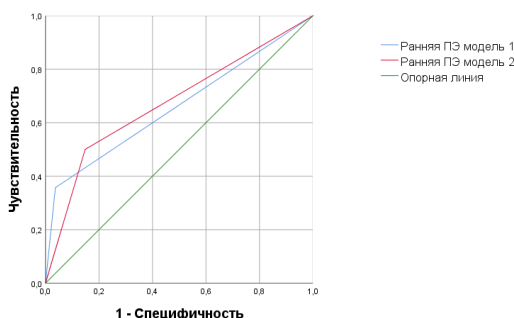


Рисунок 3.44 – ROC-кривые моделей риска развития ранней ПЭ

Несмотря на то, что модели для дифференцирования ранней ПЭ от поздней обладают более низкой прогностической способностью по сравнению с моделями для прогнозирования манифестации ПЭ, они могут быть использованы для прогнозирования. Для этого необходимо подставить показатели пациентки в следующие формулы:

$$P(Y = 1) = \frac{e^{-9,561+13,745 \cdot X_1}}{1+e^{-9,561+13,745 \cdot X_1}} \quad \text{Модель 2}$$

$$P(Y = 1) = \frac{e^{-3,195+14,02 \cdot X_2 - 1,322 \cdot X_3}}{1+e^{-3,195+14,02 \cdot X_2 - 1,322 \cdot X_3}} \quad \text{Модель 3}$$

где  $Y$  – манифестация ранней преэклампсии;

$X_1$  – RI правой почечной артерии;

$X_2$  – RI левой почечной артерии;

$X_3$  – Сердечный выброс.

Таким образом, прогнозировать развитие ранней преэклампсии по сравнению с поздней можно по RI почечных артерий и сердечному выбросу.

В Таблице 3.35 представлен однофакторный анализ рисков развития тяжелой преэклампсии по сравнению с умеренным фенотипом. Статистически значимое влияние на риски того, что ПЭ будет тяжелой, а не умеренной, оказывают всего 5 факторов, в порядке убывания прогностической способности по показателю AUCROC расположенных следующим

образом: ОПСС, UtA-PI правой и левой маточных артерий в I триместре, PI пупочной артерии, и сердечный выброс.

Таблица 3.35 – Однофакторный анализ факторов риска развития тяжелой преэклампсии

Фактор	ОШ (95%ДИ)	p	AUC ROC*	Порог отсечения**
UtA-PI правая маточная артерия I триместр	17,505 (2,091-146,519)	0,008	0,768	1,395
UtA-PI левая маточная артерия I триместр	15,080 (1,986-1144,494)	0,009	0,776	1,365
PI пупочной артерии	115,861 (2,826-4750,127))	0,012	0,759	1,665
↓ Сердечного выброса	0,003 (0,00002-0,327)	0,016	0,005	4,925
↑ ОПСС	1,014 (1,005-1,023)	0,003	0,882	1285,05

Примечание: ОШ – отношение шансов манифестации преэклампсии, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости по результатам оценки логистической регрессии (статистика Вальда).  
 \*AUCROC – площадь под ROC кривой. AUCROC > 0,5 для факторов, повышающих риски ПЭ, < 0,5 для понижающих риски ПЭ, = 0,5 для факторов, не влияющих на риски ПЭ.  
 \*\*Для факторов, повышающих риск ПЭ, превышение порога отсечения свидетельствует о высоком риске ПЭ, для снижающих – о низком (высокий риск – меньше порога отсечения)

Наглядно прогнозная способность факторов представлена на Рисунке 3.45.

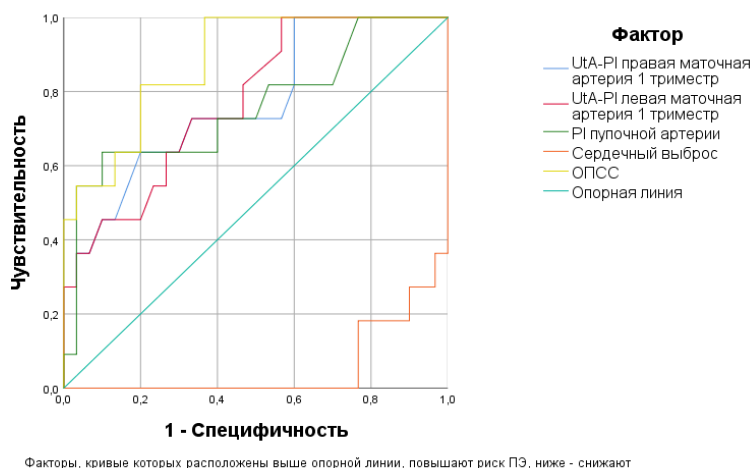


Рисунок 3.45 – ROC-кривые факторов риска развития тяжелой ПЭ

Для прогнозирования вероятности развития тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной также было оценено две модели логистической регрессии (Таблица 3.36). Все модели являются статистически значимыми ( $p < 0,01$ ).

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

Таблица 3.36 – Многофакторный анализ факторов риска развития тяжелой преэклампсии

Фактор	Модель 1		Модель 4	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p*
UtA-PI правая маточная артерия I триместр	-	-	9,551 (1,076-84,791)	0,040
PI пупочной артерии	115,861 (2,826-4750,127)	0,012	-	-
↓ Сердечного выброса	-	-	0,0005 (1,47*10 <sup>-7</sup> )	0,010
↑ ОПСС	-	-	1,009 (1,001-1,017)	0,048
Константа	0,00	0,006	186030860	0,328
Chi-квадрат	8,2518		31,203	
p	0,004		<0,001	
R <sup>2</sup> Кокса и Снэлла	0,182		0,533	
R <sup>2</sup> Нэйджелерка	0,264		0,775	
Чувствительность	0,545		0,818	
Специфичность	0,967		0,900	
Площадь под ROC-кривой (95%ДИ)	0,756 (0,561-0,951)		0,859 (0,711-1,00)	
* оценено с бутстрепом на основании 1000 выборок				

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

Наглядно прогностическая способность моделей представлена на Рисунке 3.46.

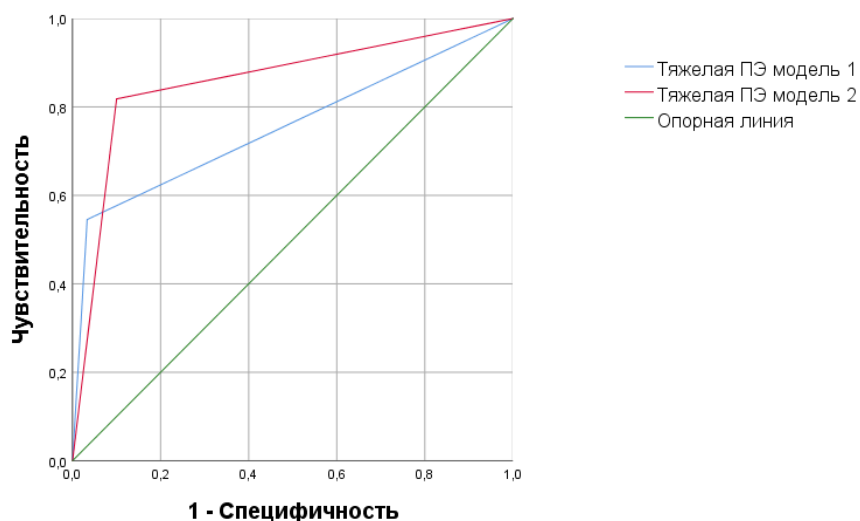


Рисунок 3.46 – ROC-кривые моделей риска развития тяжелой ПЭ

Для расчета вероятности развития тяжелой преэклампсии по сравнению с умеренной могут быть использованы формулы:

$$P(Y = 1) = \frac{e^{-8,453+4,752 \cdot X_2}}{1+e^{-8,453+4,752 \cdot X_2}} \quad \text{Модель 1}$$

$$P(Y = 1) = \frac{e^{19,041+2,257 \cdot X_1-7,634 \cdot X_3+0,009 \cdot X_4}}{1+e^{19,041+2,257 \cdot X_1-7,634 \cdot X_3+0,009 \cdot X_4}} \quad \text{Модель 2}$$

где  $Y$  – манифестация тяжелой преэклампсии;

$X_1$  – UtA-PI правая маточная артерия I триместр;

$X_2$  – PI пупочной артерии;

$X_3$  – Сердечный выброс;

$X_4$  – ОПСС.

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

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

### 3.5. Исходы беременности и родов

На последнем этапе исследования было выполнено сравнение исходов беременности и родов беременных с преэклампсией и без, а также по фенотипам преэклампсии. Данные представлены сроками и сроками родоразрешения.

В Таблице 3.37 представлено сравнение групп беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей преэклампсией по показателям исходов беременности и родов. В группе беременных статистически значимо раньше произошло родоразрешение и значимо чаще выполнялось кесарево сечение, чем у беременных без преэклампсии ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.37 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по исходам беременности и родов

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
Сроки родоразрешения, нед.	37,4 [36,25; 38,10]	39,4 [38,6; 40,0]	<0,001
Кесарево сечение, n (%)	24 (58,5)	18 (10,4)	<0,001

Наглядно различия представлены на Рисунках 3.47 и 3.48.

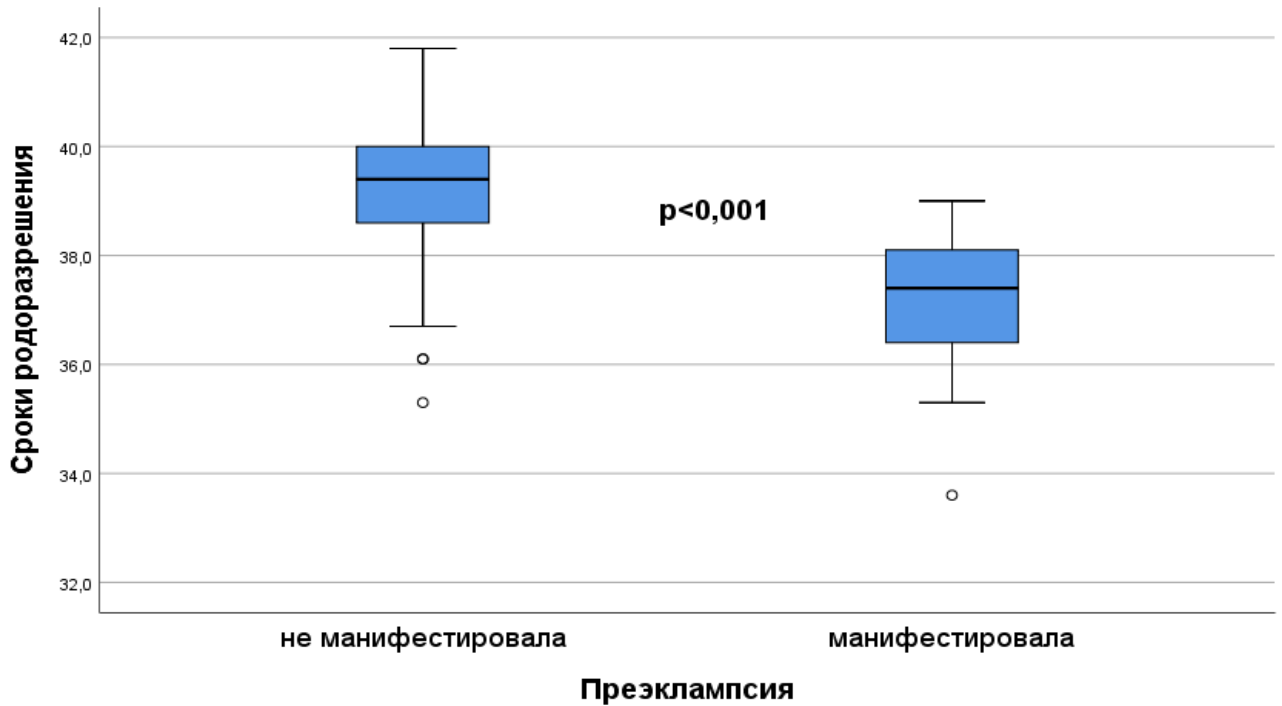


Рисунок 3.47 – Диаграмма размаха сроков родоразрешения у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

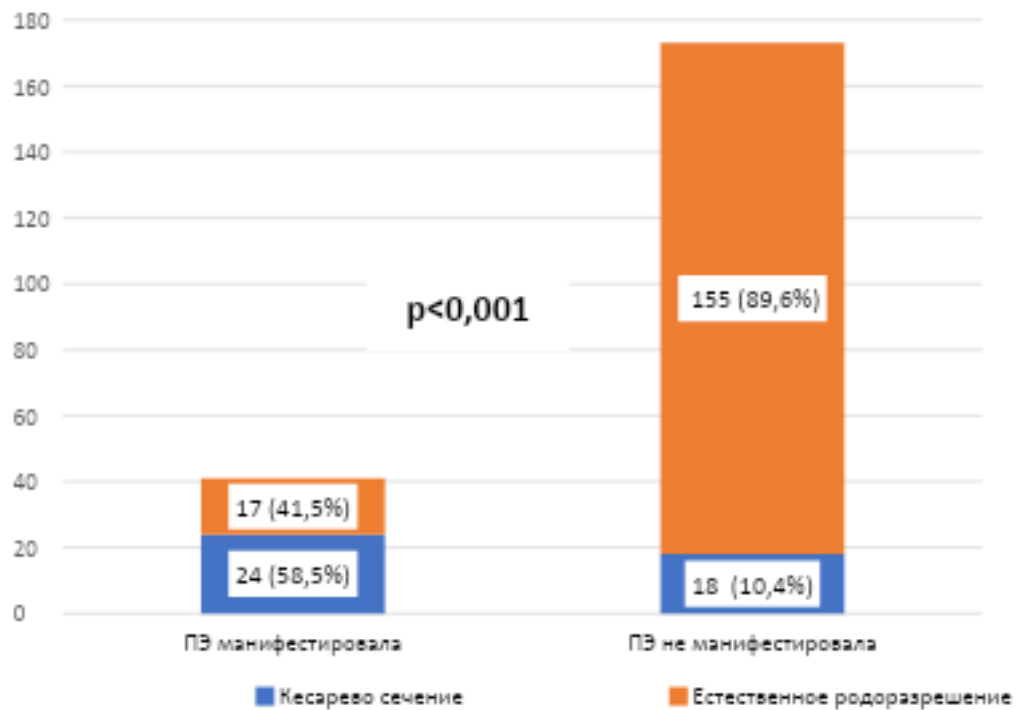


Рисунок 3.48 – Сравнение групп пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по способу родоразрешения

Сравнение групп пациенток с ранней и поздней ПЭ по исходам беременности и родов представлено в Таблице 3.38. Сроки родоразрешения у пациенток с ранней ПЭ статистически значимо ниже, чем с поздней ( $p < 0,001$ ), доли выполненных кесаревых сечений в случае ранней и поздней ПЭ различаются статистически незначимо.

Таблица 3.38 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по исходам беременности и родов

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
Сроки родоразрешения, нед.	36,25 [35,75; 36,58]	38,0 [37,2; 38,3]	<b>&lt;0,001</b>
Кесарево сечение, n (%)	10 (71,4)	14 (51,9)	0,228

Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни для сроков родоразрешения и хи-квадрат – для способа родоразрешения. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Наглядно различия в сроках родоразрешения представлены на Рисунке 3.49.

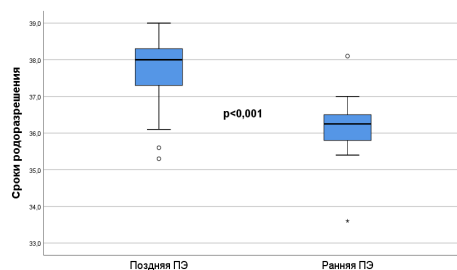


Рисунок 3.49 – Диаграмма размаха сроков родоразрешения у пациенток с ранней и поздней ПЭ

Статистически значимых различий между группами пациенток с тяжелой и умеренной преэклампсией по срокам родоразрешения и частоте оперативного родоразрешения путём кесарева сечения не было выявлено.

Таблица 3.39 – Сравнительная характеристика беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по исходам беременности и родов

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
Сроки родоразрешения, нед.	37,3 [35,98; 37,78]	37,5 [36,4; 38,3]	0,420
Кесарево сечение, n (%)	8 (80,0)	16 (51,6)	0,113

Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни для сроков родоразрешения и хи-квадрат – для способа родоразрешения.

Таким образом, у беременных с преэклампсией чаще выполняются операции кесарева сечения, не различающиеся частотой по фенотипам преэклампсии. В случае ПЭ родоразрешение происходит раньше, чем при отсутствии ПЭ, при ранней – раньше, чем при поздней. При тяжелой и умеренной ПЭ сроки родоразрешения не имеют значимых различий.

### 3.6. Перинатальные исходы

В Таблице 3.40 представлено сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей преэклампсией по характеристикам новорожденных. У пациенток с реализовавшейся преэклампсией потребность новорождённых в проведении искусственной вентиляции лёгких была статистически значимо выше по сравнению с группой без данного осложнения (24,4% против 5,2%,  $p < 0,001$ ). Состояние новорожденных на 1 и 5 минуте по шкале Апгар также статистически значимо было лучше у беременных без преэклампсии по сравнению с беременными с преэклампсией ( $p < 0,001$ ). Также новорожденные у беременных с манифестировавшей преэклампсией были значимо ниже ростом и родились с меньшим весом, чем у беременных без преэклампсии ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.40 – Сравнение беременных с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по характеристикам новорожденных

Показатель	ПЭ манифестировала (n=41)	ПЭ не манифестировала (n=173)	p
Нуждались в ИВЛ, n (%)	10 (24,4)	9 (5,2)	<b>&lt;0,001</b>
Состояние новорожденного на 1 минуте по шкале Апгар, баллы	7,0 [6,0; 7,0]	8,0 [8,0; 8,0]	<b>&lt;0,001</b>
Состояние новорожденного на 5 минуте по шкале Апгар, баллы	8,0 [7,0; 8,0]	8,0 [8,0; 9,0]	<b>&lt;0,001</b>
Рост новорожденного, см	48,0 [46,0; 50,0]	50,0 [49,0; 52,0]	<b>&lt;0,001</b>
Вес новорожденного, г	3100,0 [2150,0; 3270,0]	3260,0 [3170,0; 3342,5]	<b>&lt;0,001</b>
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни количественных показателей и хи-квадрат – для категориального (нуждались в ИВЛ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Статистически значимые различия в характеристиках новорожденных проиллюстрированы наглядно на Рисунках 3.50-3.54.

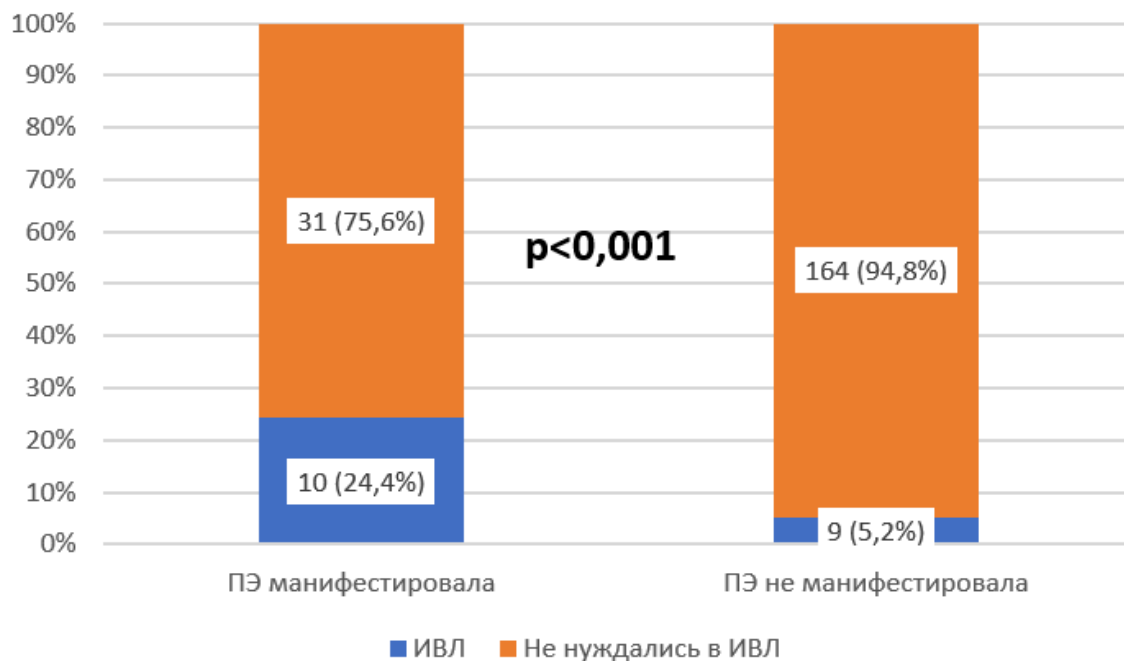


Рисунок 3.50 – Сравнение групп пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ по необходимости ИВЛ для новорожденного

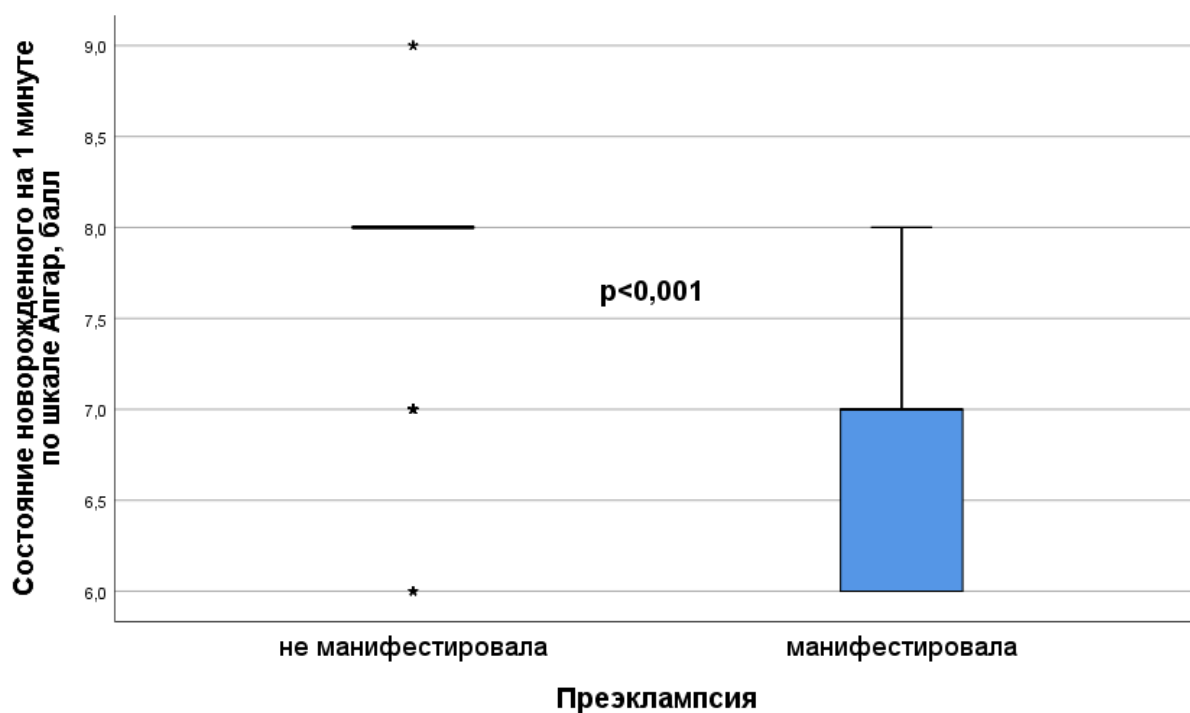


Рисунок 3.51 – Интерквартильный размах баллов по шкале Апгар, полученных на первой минуте жизни, в группах пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

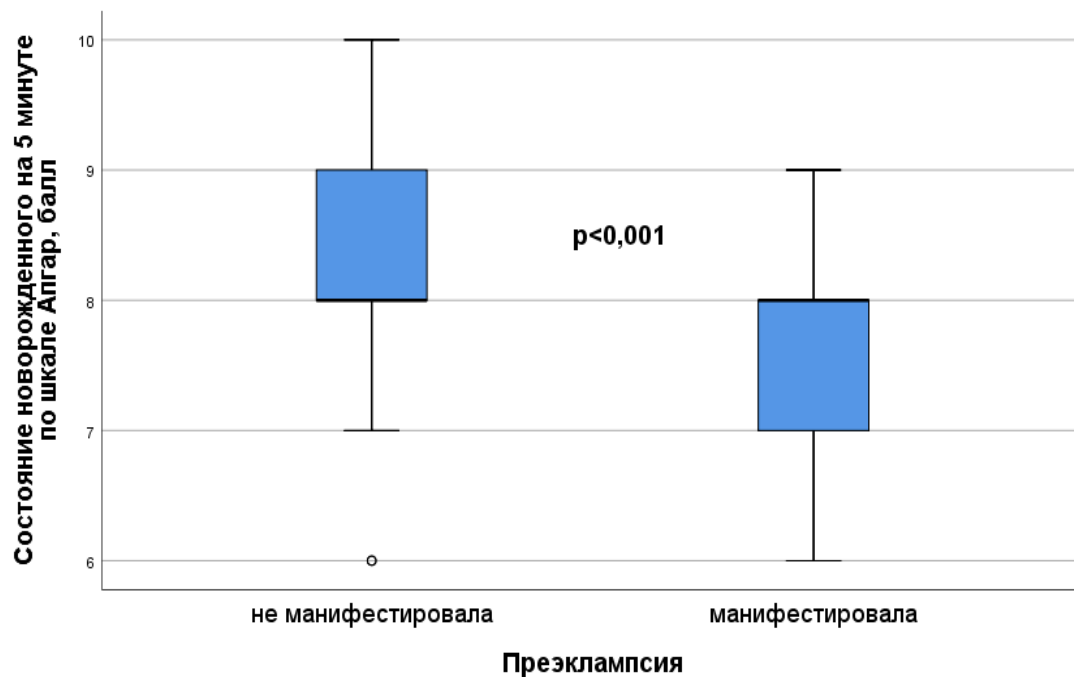


Рисунок 3.52 – Интерквартильный размах баллов по шкале Апгар, полученных на пятой минуте жизни, в группах пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

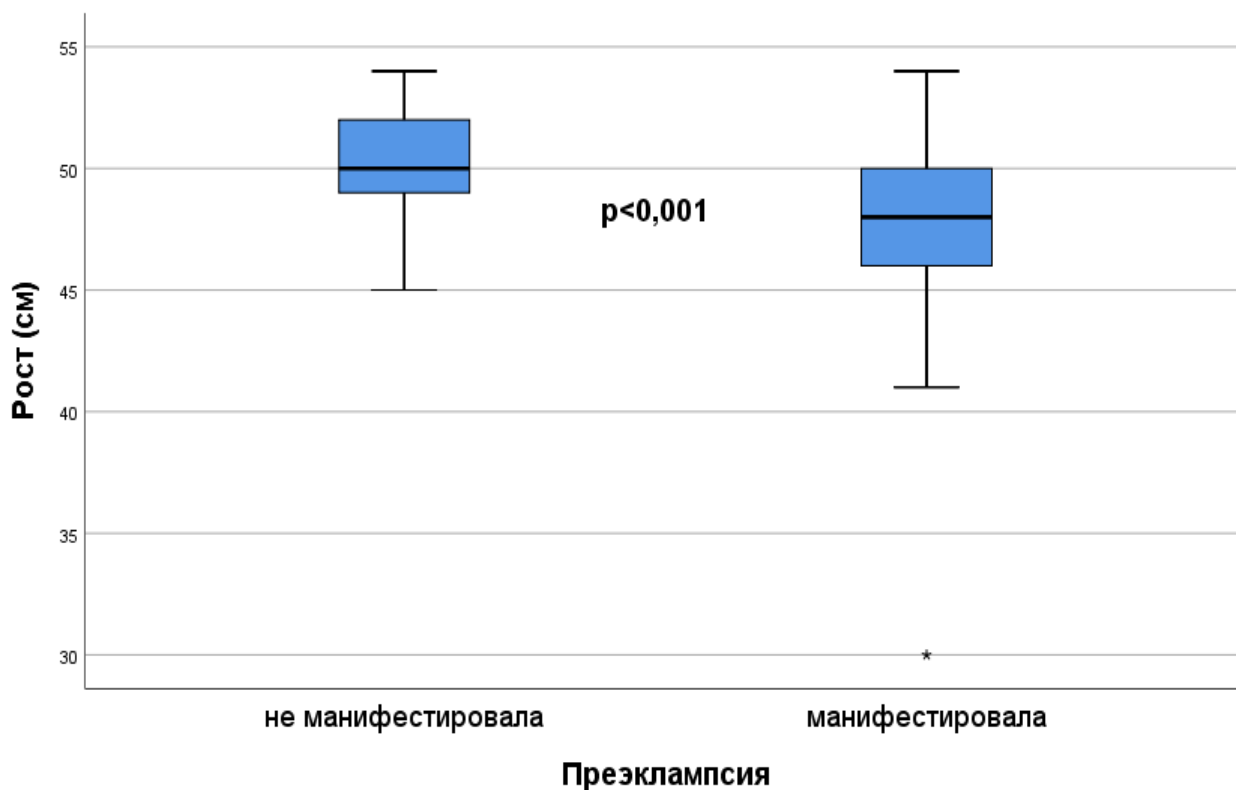


Рисунок 3.53 – Диаграмма размаха роста новорожденного, см, у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

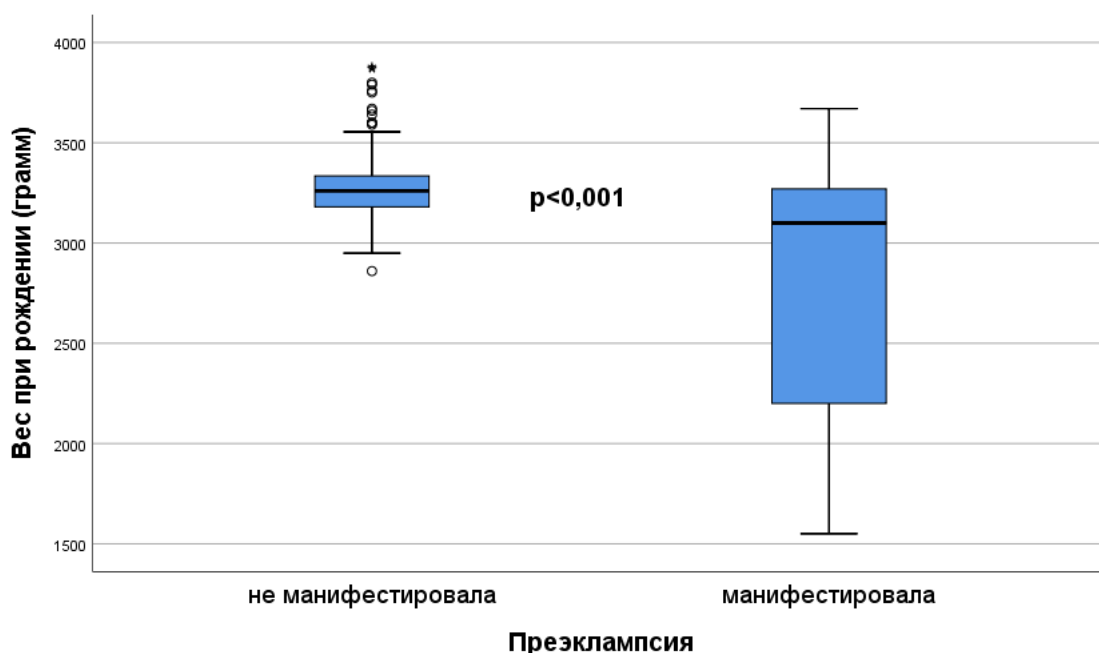


Рисунок 3.54 – Диаграмма размаха веса новорожденного, грамм, у пациенток с манифестировавшей и не манифестировавшей ПЭ

Аналогичный анализ был выполнен для беременных с ранней и поздней преэклампсией (Таблица 3.41). Новорожденные пациенток с ранней преэклампсией статистически значимо чаще нуждались в ИВЛ (42,9%) по сравнению с поздней преэклампсией (14,8%,  $p < 0,001$ ), имели худшее состояние по шкале Апгар как на 1 минуте ( $p = 0,011$ ), так и на 5 минуте ( $p = 0,039$ ), а также меньший рост ( $p = 0,015$ ) и вес ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.41 – Сравнение беременных с ранней и поздней ПЭ по характеристикам новорожденных

Показатель	Ранняя ПЭ (n=14)	Поздняя ПЭ (n=27)	p
Нуждались в ИВЛ, n (%)	6 (42,9)	4 (14,8)	<b>0,047</b>
Состояние новорожденного на 1 минуте по шкале Апгар, баллы	6,5 [6,0; 7,0]	7,0 [7,0; 8,0]	<b>0,011</b>
Состояние новорожденного на 5 минуте по шкале Апгар, баллы	7,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 8,0]	<b>0,039</b>
Рост новорожденного, см	45,5 [43,75; 48,25]	49,0 [47,0; 50,0]	<b>0,015</b>
Вес новорожденного, г	1935,0 [1747,5; 2240,0]	3160,0 [3075,0; 3325,0]	<b>&lt;0,001</b>
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни количественных показателей и хи-квадрат – для категориального (нуждались в ИВЛ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Данные различия наглядно проиллюстрированы на Рисунках 3.55-3.59.

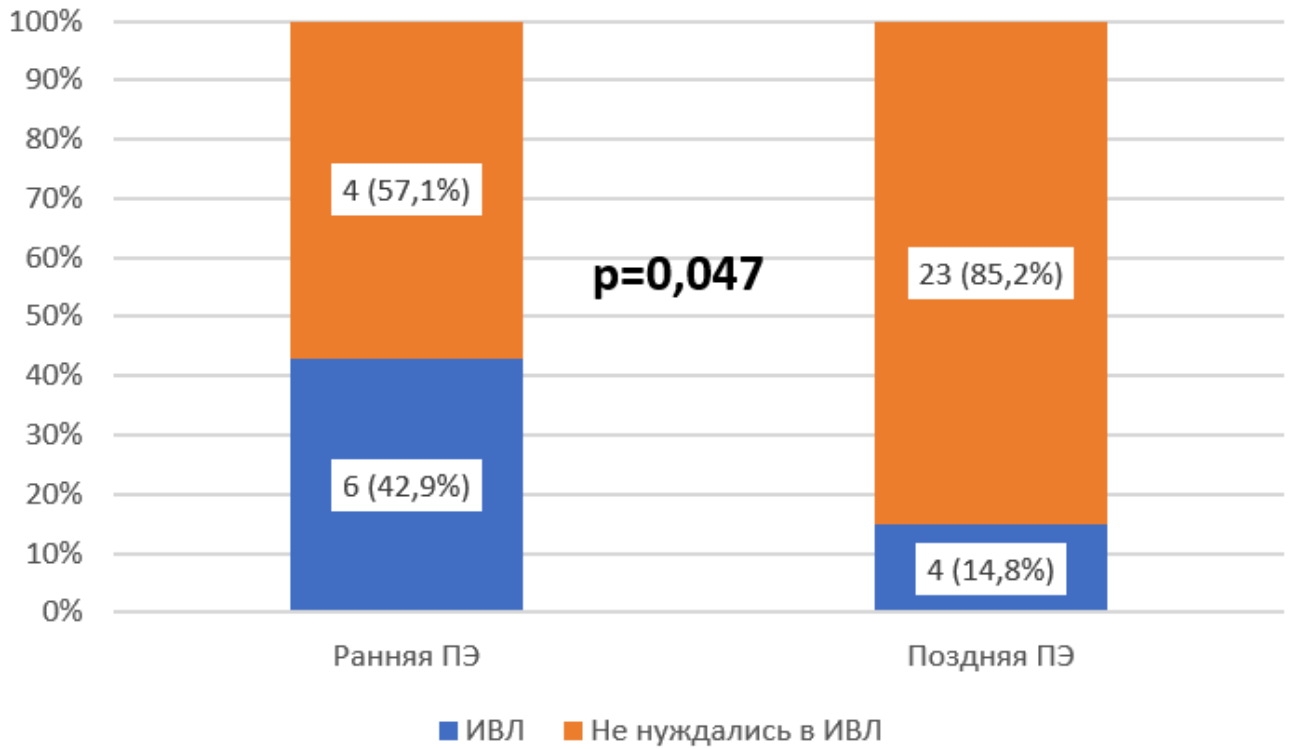


Рисунок 3.55 – Сравнение групп пациенток с ранней и поздней ПЭ по необходимости ИВЛ для новорожденного

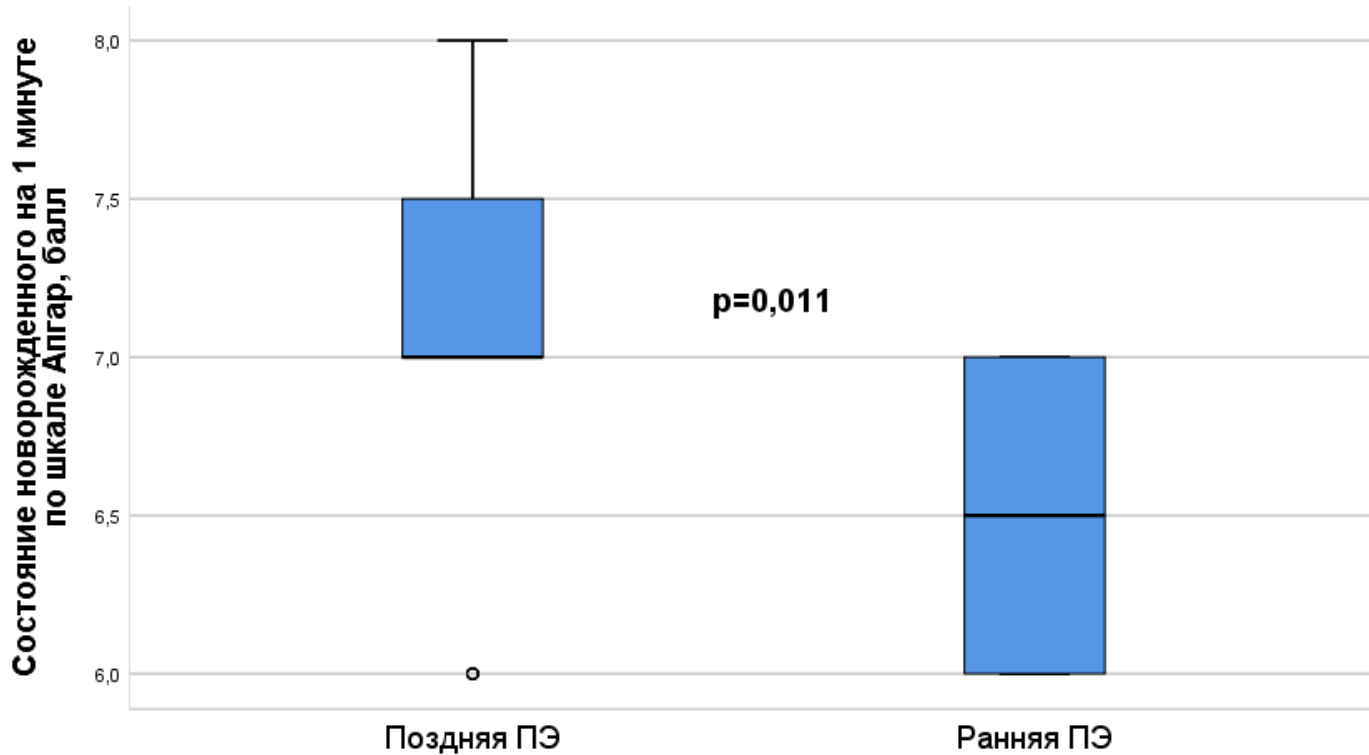


Рисунок 3.56 – Диаграмма размаха состояния новорожденного на 1 минуте по шкале Апгар, баллы, у пациенток с ранней и поздней ПЭ

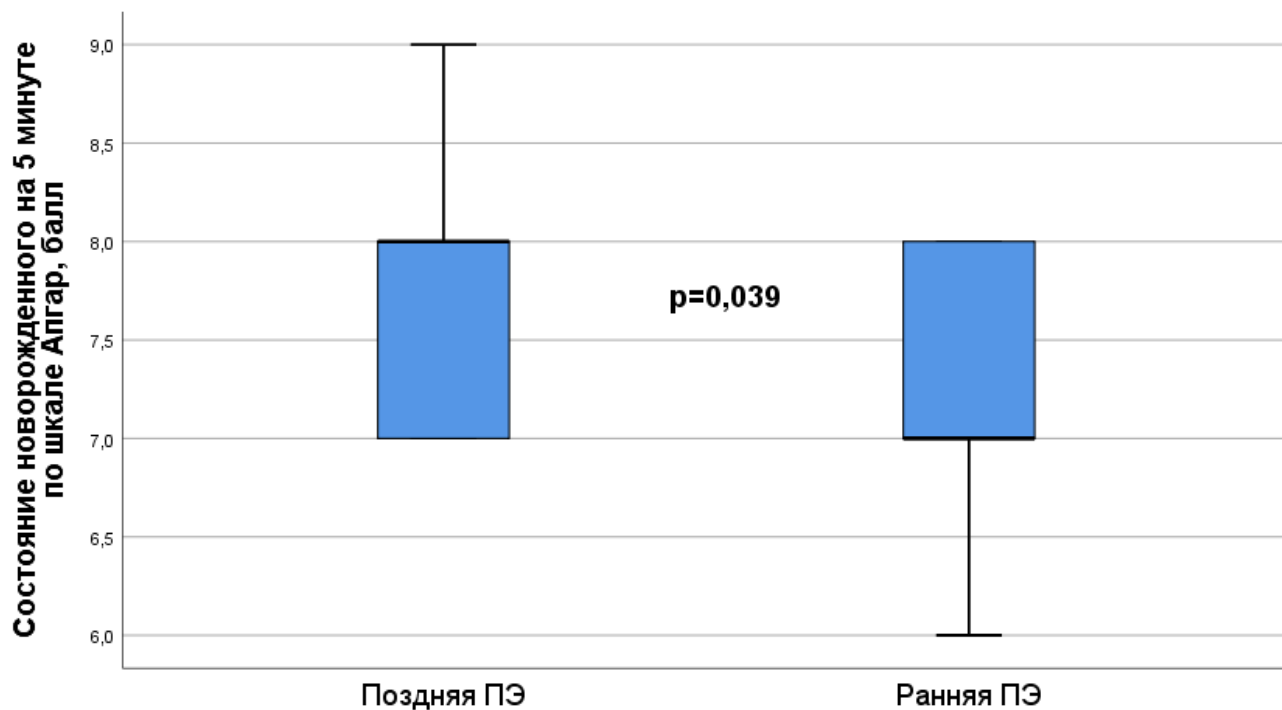


Рисунок 3.57 – Диаграмма размаха состояния новорожденного на 5 минуте по шкале Апгар, баллы, у пациенток с ранней и поздней ПЭ

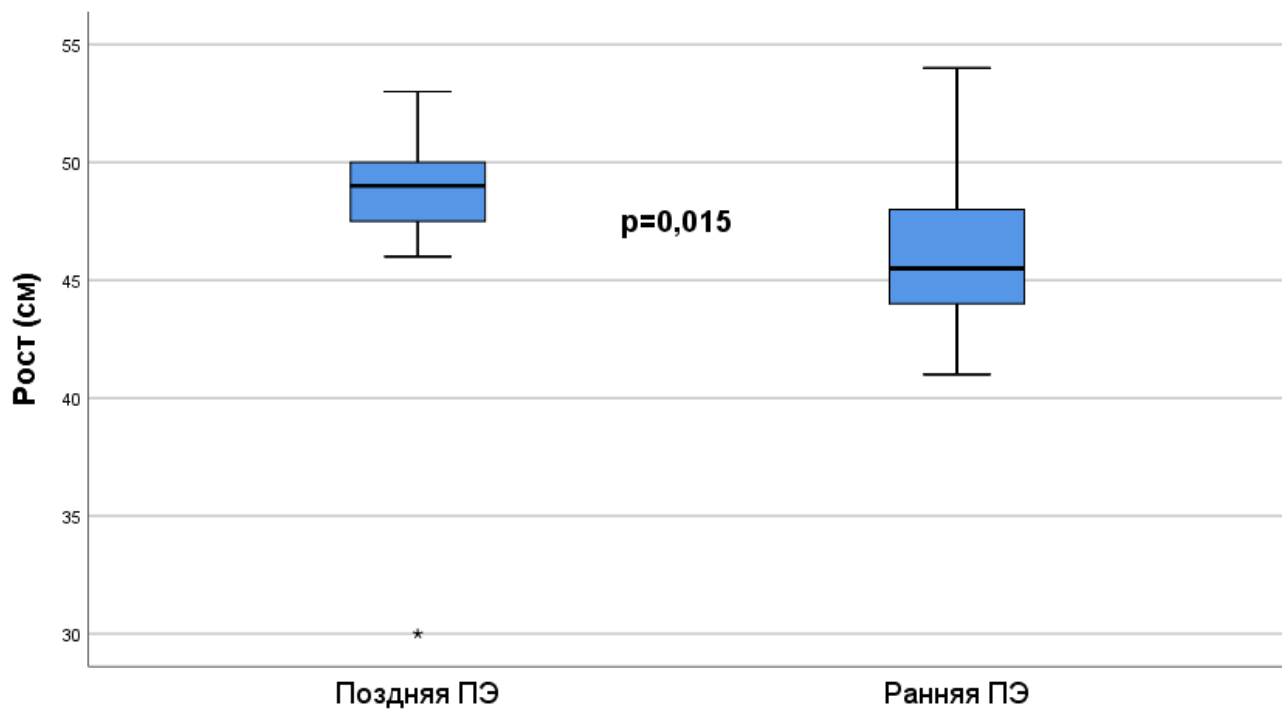


Рисунок 3.58 – Диаграмма размаха роста новорожденного, см, у пациенток с ранней и поздней ПЭ

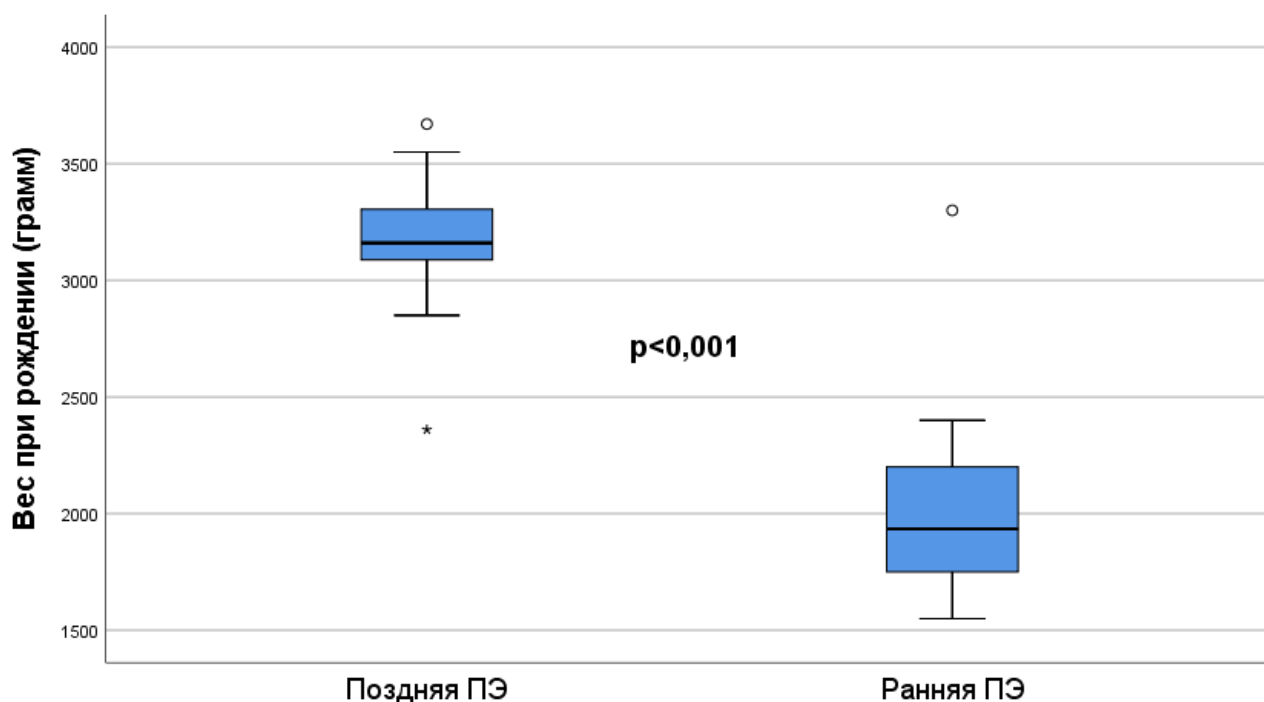


Рисунок 3.59 – Диаграмма размаха веса новорожденного, грамм, у пациенток с ранней и поздней ПЭ

При сравнении пациенток с тяжелой и умеренной преэклампсией по характеристикам новорожденных было выявлено, что статистически значимо различается только состояние новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте (значимо хуже в группе тяжелой преэклампсии,  $p=0,044$ , Таблица 3.42).

Таблица 3.42 – Сравнение беременных с тяжелой и умеренной ПЭ по характеристикам новорожденных

Показатель	Тяжелая ПЭ (n=10)	Умеренная ПЭ (n=31)	p
Нуждались в ИВЛ, n (%)	4 (40,0)	6 (19,4)	0,186
Состояние новорожденного на 1 минуте по шкале Апгар, баллы	6,5 [6,0; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	<b>0,044</b>
Состояние новорожденного на 5 минуте по шкале Апгар, баллы	7,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 8,0]	0,107
Рост новорожденного, см	48,0 [46,0; 50,75]	48,0 [46,0; 50,0]	0,988
Вес новорожденного, г	2967,5 [2910,5; 3131,5]	2967,5 [2910,0; 3300,0]	0,704
Примечание: Значение p для критерия Манна-Уитни количественных показателей и хи-квадрат – для категориального (нуждались в ИВЛ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия			

Различие состояния новорожденных в группах с тяжелой и умеренной преэклампсией представлено на Рисунке 3.60.

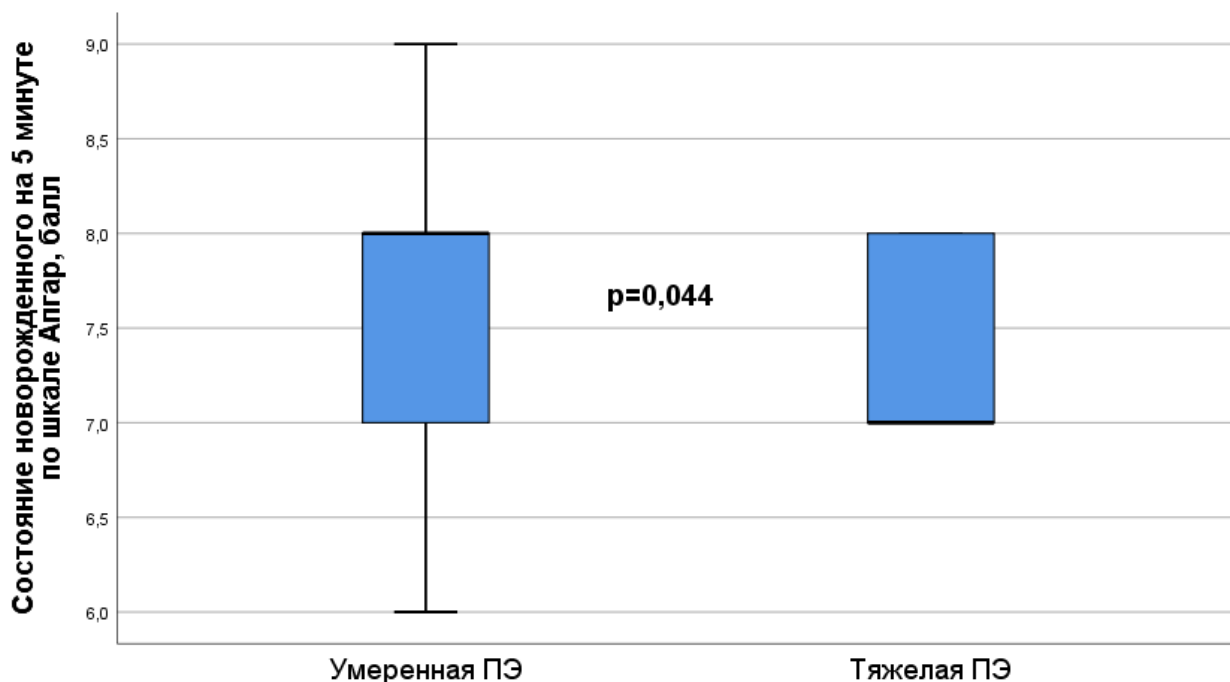


Рисунок 3.60 – Диаграмма размаха состояния новорожденного на 5 минуте по шкале Апгар, баллы, у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с манифестировавшей преэклампсией новорожденные чаще нуждаются в ИВЛ, имеют худшее состояние по шкале Апгар, меньший вес и рост по сравнению с беременными без преэклампсии. Аналогичная картина наблюдается при сравнении пациенток с ранней и поздней преэклампсией: при ранней ПЭ новорожденные имеют худшее состояние по шкале Апгар, меньший вес и рост и чаще нуждаются в ИВЛ. В случае тяжелой преэклампсии новорожденные имеют худшее состояние по шкале Апгар на первой минуте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте актуальных научных концепций патогенеза преэклампсии, объединяющих нарушения маточно-плацентарной перфузии, системную эндотелиальную дисфункцию и генетические факторы, наша работа представила многопараметрический анализ гемодинамических и антропометрических маркёров у беременных с ПЭ и без неё.

Результаты настоящего исследования находятся в полном соответствии с данными международных метаанализов и профессиональных руководств, что дополнительно подтверждает ключевую роль клинико-anamнестических факторов в системе оценки риска развития ПЭ [66]. В ходе настоящего исследования установлено, что возраст от 29,5 лет и старше, ИМТ от 25,5 кг/м<sup>2</sup> и выше, отягощённый личный (ОШ 9,714) и семейный (ОШ 6,918) анамнез по ПЭ выступают статистически значимыми предикторами развития заболевания. В работе М.А. Brown и соавт. (2018) возраст матери и ожирение также фигурируют в числе ведущих факторов риска преэклампсии. Приведённые выводы находят подтверждение в ретроспективном исследовании Л.А. Тимофеевой и соавт. (2019), где среди пациенток с преэклампсией указанные характеристики встречались статистически значимо чаще: ожирение зафиксировано у 49,4% против 10,1% в группе сравнения [25]. Вместе с тем ретроспективный анализ J. Мао [104] не обнаружил самостоятельной связи между возрастом матери и риском преэклампсии после введения поправки на ИМТ: отношение шансов для ожирения при этом сохраняло значимость, тогда как возрастной фактор утрачивал её даже в когорте женщин старше 35 лет. Отдельный интерес в данном контексте представляет вопрос о дифференциации факторов риска применительно к различным фенотипам преэклампсии. Для ранней преэклампсии критически значимыми оказались возраст  $\geq 35,5$  лет и отягощённый семейный анамнез. Это свидетельствует о более выраженной генетической компоненте в развитии ранних форм заболевания, что согласуется с данными К. Giannakou и соавторов [94].

В то же время, для прогнозирования тяжелой ПЭ наибольшее значение имели показатели, связанные с плацентарной дисфункцией – повышенные UtA-PI в I триместре ( $\geq 1,395$ ) и PI пупочной артерии ( $\geq 1,665$ ), что согласуется с классической «плацентарной» теорией ранней ПЭ [89, 178]. Биохимические маркеры первого триместра продемонстрировали ожидаемую динамику: снижение уровня PAPP-A (MoM) и повышение свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ у пациенток с последующим развитием ПЭ. Низкий уровень PAPP-A, как протеазы, расщепляющей инсулиноподобные факторы роста, закономерно ассоциируется с нарушением инвазии трофобласта и плацентарной дисфункцией [89, 178]. В нашем исследовании пороговое значение PAPP-A  $< 0,44$  MoM было значимым предиктором ПЭ в целом, однако его роль в дифференциации ранней и поздней форм оказалась менее выраженной.

Этот факт указывает на то, что изолированное использование PAPP-A, как и других биохимических маркеров, недостаточно для точного прогнозирования конкретных фенотипов ПЭ и требует интеграции в многопараметрические модели, о чем также сообщают K. Spencer et al. (2008) [90].

Результаты нашего анализа подтверждают выводы крупных международных исследований, в частности работу K.H. Nicolaides и et al. [128], которые продемонстрировали, что интегрированная оценка материнских характеристик, данных доплерометрии маточных артерий (UtA-PI) и биохимических маркеров (PAPP-A, PlGF) позволяет с высокой эффективностью рассчитать индивидуальный риск развития ПЭ. Как и в упомянутом исследовании, мы наблюдали, что подобные модели обладают максимальной чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования ПЭ, особенно ранних и тяжелых форм ПЭ. Однако ключевое отличие и ограничение, выявленное как в нашем исследовании, так и в анализе существующих алгоритмов, заключается в их относительно меньшей эффективности для точной стратификации риска именно поздних и умеренных форм ПЭ. В нашей работе было показано, что классические клинично-анамнестические и биохимические предикторы (такие как уровень PAPP-A или  $\beta$ -ХГЧ), значимые для прогноза ПЭ в целом, теряют свою различительную способность при попытке дифференцировать раннюю ПЭ от поздней, а тяжелую — от умеренной. Этот факт согласуется с данными K.H. Nicolaides et al., где добавление биохимических маркеров к материнским факторам и UtA-PI давало существенный прирост в прогнозе ПЭ <34 недель (до 96,3%), но гораздо более скромный — для ПЭ, развившейся в срок (до 53,6%).

Практическое использование перечисленных факторов в рутинном скрининге создаёт реальную возможность уже на ранних сроках гестации сформировать контингент женщин, требующих усиленного наблюдения. Это в свою очередь открывает перспективу своевременного начала профилактических вмешательств, среди которых назначение низкодозового аспирина занимает приоритетное место. Заслуживает особого внимания тот факт, что интеграция анамнестических данных с инструментальными и лабораторными показателями способна существенно повысить точность прогностических оценок, что особенно актуально применительно к тяжёлым и ранним формам преэклампсии, несущим наибольшую угрозу здоровью как матери, так и плода.

Одним из наиболее весомых результатов проведённого исследования стало отчётливое очерчивание патологического гемодинамического профиля, свойственного преэклампсии и достигающего наибольшей выраженности при её ранних и тяжёлых формах.

У пациенток с развившейся преэклампсией зафиксированы статистически значимо более низкие значения сердечного выброса на фоне повышенного общего периферического сосудистого сопротивления в отличие от результатов, полученных в группе контроля.

Эти данные полностью соответствуют современной концепцией, согласно которой ПЭ рассматривается не только как плацентарное, но и как системное сердечно-сосудистое заболевание матери [120, 181]. Полученные нами результаты напрямую подтверждают гипотезу, выдвинутую V.Thilaganathan et al. (2018) [181], о том, что в основе ПЭ может лежать неспособность материнской сердечно-сосудистой системы адекватно адаптироваться к возрастающим нуждам беременности. В нашем исследовании эта неспособность проявлялась в виде недостаточного повышения (или снижения) СВ и компенсаторного увеличения ОПСС, что в итоге приводило к гипертензии и гипоперфузии органов-мишеней. Наиболее важным представляется тот факт, что нарушения центральной гемодинамики имели четкую фенотипическую специфичность. У пациенток с ранней ПЭ показатели СВ были достоверно ниже (4,71 [4,57; 5,12] л/мин), а ОПСС – достоверно выше (1416,35 [1371,43; 1485,73] динссм<sup>-5</sup>), чем у пациенток с поздней ПЭ (5,77 [4,54; 6,03] л/мин и 1235,0 [1195,1; 1434,0] динссм<sup>-5</sup> соответственно;  $p < 0,05$ ). Аналогичная, еще более выраженная картина наблюдалась при сравнении тяжелой и умеренной ПЭ. Это позволяет предположить, что именно степень нарушения центральной гемодинамики во многом определяет тяжесть и срок манифестации заболевания. Данное наблюдение согласуется с работами E. Ferrazzi (2018), которые также выявили более выраженные гемодинамические нарушения у женщин с ПЭ [122]. Выявленный гемодинамический профиль (низкий СВ / высокое ОПСС) противоречит ранее существовавшему представлению о ПЭ как о состоянии с исключительно высоким сердечным выбросом. Однако наши данные хорошо встраиваются в современную патофизиологическую модель, согласно которой исходно сниженный объем циркулирующей крови и недостаточный сердечный выброс являются первичными нарушениями, запускающими каскад компенсаторных вазоконстрикции и повышения ОПСС [120]. Этот каскад, в свою очередь, усугубляет эндотелиальную дисфункцию и приводит к клинической манифестации ПЭ.

Полученные нами данные о значимой ассоциации гипокинетического типа центральной гемодинамики (снижение сердечного выброса и повышение ОПСС) с развитием тяжелых форм преэклампсии и неблагоприятными перинатальными исходами находят прямое подтверждение в более ранней работе Д.Л. Гурьева и соавторов (2011) [35], которые также выявили, что именно гипокинетический вариант ассоциирован с наибольшей частотой тяжелой ПЭ, ее осложнений (HELLP-синдром, эклампсия) и ЗРП. Подобная картина находится в полном соответствии с современными представлениями о гемодинамической гетерогенности преэклампсии, в рамках

которых выраженная кардиоваскулярная дезадаптация материнского организма соотносится с наиболее тяжелым клиническим вариантом течения данного заболевания.

Проведенное исследование позволило выявить существенные гемодинамические расстройства у беременных с реализовавшейся преэклампсией, достигающие наибольшей выраженности при ранних и тяжелых формах заболевания. Уже в третьем триместре гестации у данной категории пациенток фиксировалось статистически значимое падение сердечного выброса на фоне нарастания общего периферического сосудистого сопротивления. Указанные изменения носят не просто сопутствующий, но самостоятельный прогностический характер, что представляется принципиально важным. Разработанные прогностические модели, в структуру которых включены названные параметры, обеспечивают надёжное выделение женщин с наиболее неблагоприятным гемодинамическим профилем.

По данным P. Wu и соавт. (2017) [153], подобный дисбаланс нередко не устраняется и после родоразрешения, формируя патофизиологическую основу для последующего развития сердечно-сосудистой патологии в отдалённом периоде наблюдения.

Таким образом, оценка центральной гемодинамики служит не только мощным предиктором преэклампсии в целом, но и предоставляет уникальную возможность для дифференцированной прогностической оценки риска наиболее неблагоприятных — ранних и тяжёлых — фенотипов этого осложнения.

Раннее выявление таких гемодинамических сдвигов с помощью эхокардиографии может служить основанием для усиления мониторинга и рассмотрения вопроса о превентивной терапии, направленной на коррекцию объема циркулирующей крови и периферического сопротивления.

Наше исследование подтвердило высокую прогностическую значимость доплерометрии глазной артерии в оценке риска ПЭ. У пациенток с манифестировавшей ПЭ были выявлены статистически значимые изменения: снижение пульсационного индекса правой глазной артерии, повышение второй пиковой систолической скорости (PSV2) и, что наиболее важно, повышение соотношения второго к первому пику систолической скорости (PSV2/PSV1) в обеих глазных артериях. Эти находки согласуются с данными, полученными в работах T. Nata et al., P.F. de Melo et al. [133, 136].

Результаты нашего исследования, выявившие значимые изменения параметров кровотока в глазной артерии у пациенток с преэклампсией, находят подтверждение в современных работах, посвященных цереброваскулярной оценке при данной патологии. В частности, K.H. Nicolaidis et al. [127] продемонстрировали, что отношение PSV2/PSV1 является высокоинформативным маркером, улучшающим прогностическую точность комбинированных моделей скрининга как во II, так и в III триместре беременности, особенно в отношении ранних

форм ПЭ. В нашем исследовании PSV2/PSV1 также оказалось значимо повышенным у женщин с развившейся ПЭ, что дополнительно подтверждает роль системной вазодилатации и нарушения ауторегуляции мозгового кровотока в патогенезе этого осложнения.

Снижение PI и RI, а также увеличение соотношения PSV2/PSV1 отражают снижение дистального сосудистого сопротивления и гиперперфузию орбитального сосудистого русла. Поскольку строение глазной артерии схоже со строением интракраниальных сосудов, наблюдаемые изменения можно интерпретировать как косвенные признаки нарушения авторегуляторных функций головного мозга и расширения сосудов в мозговом кровообращении. [130, 134, 181]. В нашем исследовании параметры кровотока глазной артерии, в частности соотношение PSV2/PSV1  $\geq 0,905$ , показали хорошую прогностическую ценность в отношении преэклампсии в целом (AUC ROC = 0,623). Примечательно и то, что данный показатель вошёл в состав одной из итоговых многофакторных моделей (Модель 2), где его отношение шансов достигло 58,47. Это обстоятельство подтверждает способность доплерографии глазной артерии предоставлять независимую и клинически весомую информацию, существенно расширяющую возможности традиционных скрининговых подходов. Полученные нами сведения о значимости гемодинамических параметров глазной артерии в прогнозировании преэклампсии, в частности снижения PI правой глазной артерии и нарастания соотношения PSV2/PSV1, перекликаются с выводами других исследователей. В частности, в работе Gurgel Alves (2014), выполненной на общей акушерской популяции в сроке 11–14 недель, анализировались показатели PI, RI и соотношение пиковых скоростей (PR, представляющий собой аналог PSV2/PSV1), что свидетельствует о методологической близости применявшихся подходов [88]. Аналогично, в работе P. de Souza “при скрининге в 18–23 недели ключевыми прогностическими параметрами были PI и PD1 (первая диастолическая пиковая скорость), что подчеркивает значение оценки диастолического компонента кровотока, как и в нашем исследовании (PSV2/PSV1)” [170].

Важно отметить, что в исследовании D.S. Matias (2014) [152], включившем пациенток высокого риска в сроки 20–28 недель, была показана прогностическая ценность комплекса параметров, включая PI и RI, “при уровне распространённости ПЭ 11,5%, коррелирует с частотой, зарегистрированной в нашей выборке. Это дает основания полагать, что установленные закономерности могут быть распространены на население в целом и на группу высокого риска развития этого заболевания”.

Вместе с тем, существуют аспекты, в которых наши данные расходятся с результатами проведенных исследований. В частности, в работе Aquino [78], где скрининг проводился в более поздние сроки (24–28 недель) у женщин с факторами риска, в качестве единственного значимого параметра указан RI. В нашем исследовании RI глазных артерий не показал

статистически значимых различий между группами с ПЭ и без ПЭ, тогда как прогностическую ценность продемонстрировали PI и PSV2/PSV1. Это расхождение может объясняться как различиями в сроках обследования (у нас оценка проводилась раньше, в 11–13 и 18–21 неделю), так и особенностями популяции: Aquino и соавторы включали только пациенток с ожирением, диабетом или отягощённым анамнезом, тогда как наша когорта была более гетерогенной. Кроме того, в исследованиях Gurgel Alves [88] и Praciano de Souza [170], выполненных на общей популяции, распространённость ПЭ составила 2,5% и 11,5% соответственно, что ниже, чем в нашей выборке (19,2% среди пациенток с манифестировавшей ПЭ). Это может указывать на различную чувствительность параметров в популяциях с разной частотой заболевания, а также на возможное влияние этнических и региональных факторов (все указанные исследования проведены в Бразилии). Наконец, ни в одном из рассмотренных исследований не проводилось разделение на раннюю и позднюю, а также тяжёлую и умеренную ПЭ, в то время как наш анализ выявил специфичные паттерны изменений (например, рост PI глазных артерий в III триместре при ранней ПЭ). Это подчёркивает необходимость обязательной фенотипической стратификации при оценке прогностической значимости гемодинамических параметров. Интересно, что в нашем исследовании в первом триместре параметры глазной артерии не показали статистически значимых различий между группами ранней и поздней преэклампсии. Однако при динамическом наблюдении в третьем триместре пульсационный индекс глазных артерий оказался существенно выше именно у пациенток с ранней формой заболевания. Полученные данные позволяют предположить, что при ранней (и более тяжёлой) преэклампсии первоначальная вазодилатация и относительная гипоперфузия на поздних этапах сменяются выраженным нарастанием сосудистого сопротивления. Скорее всего, это отражает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и развитие отёка. Данный аспект требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Выявленные в ходе настоящего исследования значимые изменения показателей офтальмологической гемодинамики при ПЭ (уменьшение PI правой глазной артерии и возрастание соотношения PSV2/PSV1) согласуются с данными, представленными в систематическом обзоре X. Dai et al. (2022) [70]. В частности, совпадающим выводом является достоверное снижение PI глазной артерии у пациенток с ПЭ. Авторы мета-анализа, обобщив данные 8 исследований, также получили статистически значимый суммарный эффект, указывающий на более низкие значения PI при ПЭ (SMD = -2.05, p=0.0002). Это согласуется с нашими результатами, где PI правой глазной артерии в I триместре был значимо ниже в группе с развившейся ПЭ (p=0.014), а также подтверждается его снижением во II и III триместрах. Однако выявлен ряд существенных расхождений между нашими результатами и выводами указанного мета-анализа. В нашем исследовании были обнаружены значимо более высокие

значения PSV2 и отношения PSV2/PSV1 у женщин с манифестировавшей ПЭ. В то же время мета-анализ не выявил статистически значимых различий ни для пиковой систолической скорости (SMD=0.12,  $p=0.8071$ ), ни для пикового соотношения (SMD=1.46,  $p=0.2994$ ) между группами.

Таким образом, хотя основные тенденции согласуются, наблюдаемые различия указывают на необходимость учёта сроков скрининга, характеристик популяции и клинических фенотипов ПЭ при интерпретации и сравнении результатов. Внедрение доплерометрии глазной артерии в рутинную практику скрининга может быть особенно полезным для выявления пациенток с риском церебральных осложнений и для дифференциальной диагностики фенотипов ПЭ, что позволит оптимизировать тактику ведения и сроки родоразрешения.

Кульминацией нашего исследования стала разработка и валидация математических моделей, интегрирующих ключевые прогностические параметры для стратификации риска различных фенотипов ПЭ. Такой многопараметрический подход является золотым стандартом в современном прогностическом моделировании, что подтверждается успехом алгоритмов FMM [49, 89]. Наши модели, однако, были адаптированы для российской популяции и, что важно, включали уникальные параметры периферической гемодинамики. Для прогнозирования ПЭ в целом были предложены две высокоэффективные модели. В структуру Модели 1 вошли ИМТ, PSV правой почечной артерии, PAPP-A, сердечный выброс и ОПСС; площадь под ROC-кривой составила 0,799. Модель 2 формировалась на основании ИМТ, PAPP-A, сердечного выброса, ОПСС и PSV2/PSV1 правой глазной артерии с достижением AUC 0,781. Обе модели продемонстрировали исключительно высокую специфичность на уровне 98,8%, что приобретает особую значимость применительно к скрининговым инструментам: столь высокий показатель открывает реальную возможность существенного сокращения числа ложноположительных результатов и позволяет избежать необоснованного назначения профилактической терапии. Включение в модели параметров глазного (PSV2/PSV1) и почечного (PSV) кровотока представляет собой принципиально новый шаг, подтверждающий правомерность гипотезы о том, что оценка системной сосудистой дисфункции за пределами маточно-плацентарного русла способна заметно повысить точность прогнозирования [81, 105]. Полученные результаты перекликаются с выводами E. Kalafat et al. [130], также указывавших на высокий прогностический потенциал оценки состояния сосудов, не связанных напрямую с маточно-плацентарной системой, в отношении плацентарных нарушений.

При прогнозировании наиболее клинически значимого фенотипа — ранней преэклампсии — в качестве ключевых предикторов выступили индекс резистентности почечных артерий и сердечный выброс. Построенные на их основе модели, несмотря на

несколько меньшую общую точность (AUC 0,660–0,676), обеспечили достижение чувствительности 50% при специфичности в диапазоне 85,2–96,2%. Практический смысл этого состоит в том, что каждая вторая женщина с риском ранней ПЭ идентифицируется корректно, тогда как в группу высокого риска ошибочно попадают лишь 3,8–14,8% здоровых беременных. Принимая во внимание тяжесть последствий ранней ПЭ, подобный уровень чувствительности представляется клинически приемлемым, особенно при условии сочетания с иными методами наблюдения. В задаче дифференциации тяжёлой ПЭ от умеренной наилучшие результаты продемонстрировали модели, объединяющие показатели плацентарной перфузии (UtA-PI, PI пупочной артерии) и параметры центральной гемодинамики (сердечный выброс, ОПСС). Модель, в структуру которой вошли UtA-PI правой маточной артерии, сердечный выброс и ОПСС, показала высокую прогностическую способность с AUC 0,859. Это свидетельствует о том, что тяжёлое течение ПЭ представляет собой следствие сочетанной патологии: выраженной плацентарной ишемии, находящей отражение в значениях UtA-PI и PI пупочной артерии, и декомпенсации материнской сердечно-сосудистой системы, проявляющейся низким сердечным выбросом и высоким ОПСС [181]. Разработанные модели обладают высокой практической ценностью. Все используемые в них параметры (за исключением, возможно, ЭхоКГ-оценки центральной гемодинамики) могут быть получены в рамках рутинного или расширенного пренатального скрининга в условиях перинатального центра. Это “открывает путь к персонализированному назначению профилактических мер, в первую очередь – низкодозового аспирина, эффективность которого максимальна при начале приема до 16 недель беременности у женщин с высоким риском ранней ПЭ” [49].

Настоящая работа имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с исследованиями, опубликованными за последние 10 лет. Среди наиболее важных из них следует выделить проспективный дизайн исследования и комплексный многоуровневый анализ, который объединяет оценку анамнестических данных, доплерометрические показатели кровотока в маточных, глазных и почечных артериях, а также уровни биохимических маркёров (РАРР-А и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ). Строгое следование международным рекомендациям по скринингу первого триместра, включая полную стандартизацию ультразвуковых исследований (все измерения выполнялись на одном аппарате одним специалистом), обеспечило высокую достоверность и воспроизводимость полученных результатов. Тщательно разработанная методология формирования групп с чётко определёнными критериями включения и исключения (из первоначальных 300 беременных были исключены 86 участниц) позволила существенно снизить влияние возможных искажающих факторов.

Методическая состоятельность исследования подкрепляется рядом ключевых аспектов:

- динамическим контролем гемодинамических показателей в критические сроки беременности (18–21 и 30–34 недели);
- применением унифицированных ультразвуковых методик (импульсно-волновая доплерография, цветное доплеровское картирование);
- автоматическим расчетом основных индексов (пульсационного и резистентности) с дополнительной ручной проверкой соотношения PSV2/PSV1 для глазной артерии.

Несмотря на то что в рамках настоящей работы ангиогенные маркеры (PIGF и sFlt-1) не определялись, комплексный анализ доплерометрических данных маточно-плацентарного комплекса в совокупности с биохимическим скринингом показал высокую практическую востребованность подобного подхода. Полученные результаты способны послужить отправной точкой для формирования национальных скрининговых протоколов, учитывающих специфику российской популяции беременных. Среди существенных ограничений работы следует прежде всего назвать относительно небольшой объём итоговой выборки, что могло сказаться на статистической мощности при анализе редко встречающихся исходов, в частности ранней преэклампсии, и диктует необходимость осторожного подхода к интерпретации полученных данных. Наряду с этим преобладающая часть участниц была представлена жительницами городов Центрального федерального округа, главным образом Москвы и Московской области, что могло привести к определённой этнической и социально-экономической однородности сформированной когорты. Тем не менее сравнительный анализ исходных характеристик указывает на сопоставимость включённых пациенток с общей популяцией беременных женщин.

Существенным методическим моментом является то обстоятельство, что все ультразвуковые исследования проводились одним специалистом на одном и том же аппарате. Подобный подход обеспечил высокую степень стандартизации методики, однако закрыл возможность оценки межоператорской вариабельности. Помимо этого, ручной расчёт ряда параметров, в частности соотношения PSV2/PSV1 в глазной артерии, неизбежно привносил определённый элемент субъективности, даже несмотря на строгое следование унифицированным протоколам измерения.

Перечисленные ограничения не умаляют того факта, что исследование отличается строгим дизайном и последовательным комплексным подходом к анализу гемодинамических и биохимических показателей. Накопленные данные способны внести ощутимый вклад в формирование действенных скрининговых алгоритмов и вместе с тем создают содержательную базу для проведения последующих многоцентровых исследований и метаанализов в российской популяции беременных.

Результаты проведённой работы убедительно свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической ценности мультифакторного подхода к стратификации

риска преэклампсии, прежде всего её ранней формы. Выполненный комплексный анализ клинико-anamнестических данных, доплерометрических показателей и биохимических маркёров лёг в основу прогностических моделей, характеризующихся приемлемыми показателями чувствительности и специфичности. Подобно тому как это было показано в работе Рооп и соавт. (2009) [89], комбинированный скрининг первого триместра подтвердил свою состоятельность в качестве инструмента первичной стратификации риска. Вместе с тем настоящее исследование существенно раздвинуло обозначенные рамки: в протокол была включена динамическая оценка ранее недостаточно изученных сосудистых бассейнов — глазного и почечного. Именно такой расширенный подход, перекликающийся с позицией E. Kalafat et al. [130], открыл возможность выявления тонких гемодинамических сдвигов, предшествующих клинической манифестации заболевания.

Существенным ограничением работы остается относительно небольшой объём итоговой выборки, острее всего проявляющийся при подгрупповом анализе редких фенотипов: это обстоятельство могло снизить статистическую мощность при выявлении ряда значимых различий. Помимо этого, исследование проводилось на базе крупного перинатального центра, где частота преэклампсии превышает среднероссийские значения, что могло повлечь за собой определенную селекцию наиболее тяжелых и сочетанных случаев. Тем не менее строгий дизайн, чётко очерченные критерии отбора и комплексный характер проведенного анализа придают полученным данным самостоятельную ценность в контексте разработки скрининговых алгоритмов, ориентированных на российскую популяцию. Практическое внедрение предложенных моделей потребует создания удобных расчетных инструментов либо их интеграции в уже существующие программные комплексы пренатального скрининга, что обеспечит доступность и простоту применения в повседневной клинической работе.

Важным аспектом нашего исследования стала оценка перинатальных исходов. Анализ показал статистически значимые различия между группами беременных с преэклампсией и с физиологическим течением беременности. Была выявлена прямая взаимосвязь между тяжестью преэклампсии и неблагоприятными исходами, которые проявлялись в виде преждевременных родов, увеличения частоты кесаревых сечений, ухудшения антропометрических характеристик новорожденных и снижения оценки по шкале Апгар. Эти результаты согласуются с данными крупного ретроспективного исследования Л.А. Тимофеевой и соавт. (2019), в котором были проанализированы исходы 525 пар «мать–новорождённый». Авторы также отметили, что на фоне преэклампсии существенно возрастает доля преждевременных родов (39,4 % против 7,7 % в контроле) и операций кесарева сечения (81,8 % против 38,9 %), а новорождённые имеют достоверно меньшую массу тела (2730,8 г против 3405,0 г) и длину, а также более низкие баллы по шкале Апгар.

В результатах исследования Г.В. Хлестовой и соавт. (2017), проанализировавших исходы у 70 пациенток. Авторы установили, что при ранней ПЭ в 10,5 раза чаще наблюдается плацентарная недостаточность и в 3,75 раза чаще – синдром задержки роста плода. Кроме того, в их работе, как и в нашем исследовании, дети от матерей с ранней ПЭ имели достоверно меньшую массу тела при рождении [14].

Однако нами были выявлены и некоторые расхождения с данными указанной работы. В нашем исследовании частота тяжёлой формы ПЭ в группе с поздним дебютом (25,9%) оказалась выше, чем в исследовании Г.В. Хлестовой и соавт. (3,3%). Данное различие может быть объяснено особенностями формирования когорты, поскольку наше исследование проводилось на базе специализированного стационара третичного уровня, куда традиционно госпитализируются пациентки с более тяжёлыми и осложнёнными формами заболевания.

Результаты нашего исследования также убедительно демонстрируют, что доплерометрическая оценка почечного кровотока позволяет выявить доклинические признаки ренальной вазоконстрикции. У пациенток с ПЭ были статистически значимо повышены пиковая систолическая скорость и индекс резистентности в обеих почечных артериях. Повышение индекса резистентности отражает рост сосудистого сопротивления в микрососудистом русле почки и служит прямым признаком вазоконстрикции эфферентных артериол, приводящей к снижению почечного кровотока. Эти данные согласуются с результатами исследований Ф.К. Ахмедова и соавт. (2018), в которых также было зарегистрировано повышение внутрпочечного сосудистого сопротивления при преэклампсии [1].

Одним из наиболее важных результатов нашей работы стало определение роли почечного кровотока в дифференциации клинических фенотипов преэклампсии. Мы показали, что индекс резистентности почечных артерий ( $RI \geq 0,685$  для правой и  $\geq 0,675$  для левой) является значимым предиктором именно ранней преэклампсии. Более того, RI почечных артерий в сочетании с показателем сердечного выброса лёг в основу двух многофакторных моделей прогнозирования ранней преэклампсии, которые продемонстрировали хорошую диагностическую эффективность (AUC 0,660–0,676).

Полученные данные позволяют предположить, что выраженная ренальная вазоконстрикция является характерной особенностью тяжёлых и ранних форм преэклампсии. Эти изменения, по-видимому, связаны с глубокой системной эндотелиальной дисфункцией и, возможно, с исходной скрытой патологией почек.

Таким образом, доплерометрия почечных артерий перестаёт быть только научным инструментом и приобретает реальную клиническую ценность как метод, позволяющий своевременно выявлять группу пациенток с наибольшим риском развития ранней — и, следовательно, наиболее опасной — формы преэклампсии.

Клиническая интерпретация результатов доплерометрии и решение о прерывании беременности должны быть исключительно взвешенными. Как показывает мировой опыт, агрессивная тактика, основанная на изолированных скрининговых маркерах без четких критериев истинной плацентарной недостаточности, может привести к увеличению частоты досрочных родоразрешений и связанных с ними осложнений, не улучшая при этом перинатальные исходы [146]. Полученные нами данные подчеркивают, что нарушение кровотока в почечных артериях и общее гемодинамическое неблагополучие матери тесно связаны с ухудшением состояния плода, что проявляется в более низких показателях по шкале Апгар, малой массе и росте новорожденных, а также в более частой необходимости респираторной поддержки. Следовательно, комплексная оценка гемодинамики матери, включающая исследование почечного кровотока, может служить не только предиктором развития ПЭ, но и индикатором риска неблагоприятных перинатальных исходов, что позволяет своевременно корректировать тактику ведения беременности и планировать родоразрешение в условиях, максимально безопасных для новорожденного.

Проведенное исследование вносит существенный вклад в решение проблемы прогнозирования преэклампсии. Мы не только подтвердили эффективность стандартного комбинированного скрининга первого триместра в российской популяции, но и существенно расширили его, включив оценку системной материнской гемодинамики. Ключевым выводом является то, что ПЭ – это гетерогенное заболевание, различные фенотипы которого (ранний/поздний, тяжелый/умеренный) характеризуются уникальными гемодинамическими профилями.

Разработанные нами прогностические модели, включающие клиничко-анамнестические, биохимические, плацентарные и системные гемодинамические параметры, демонстрируют высокую прогностическую точность и применимы в условиях реальной клинической практики. Их внедрение позволит перейти от реактивной тактики ведения ПЭ к превентивной, осуществляя раннюю стратификацию риска и персонализированное назначение профилактических мероприятий, что в конечном итоге направлено на улучшение материнских и перинатальных исходов. Для дальнейшего углубления знаний в этой области требуются многоцентровые исследования с большим размером выборки, направленные на внешнюю валидацию предложенных моделей, а также на изучение долгосрочных кардиоваскулярных последствий выявленных гемодинамических нарушений у женщин, перенесших ПЭ.

## ВЫВОДЫ

1. ПЭ является гетерогенным клиническим синдромом и необходим комплексный, дифференцированный подход к ее прогнозированию и профилактике. Включение клиничко-анамнестических, биохимических и гемодинамических маркеров в алгоритмы скрининга первого триместра позволяет повысить точность прогноза и своевременно назначить превентивные меры, такие как низкодозовая терапия ацетилсалициловой кислотой, что особенно важно для групп высокого риска. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию разработанных моделей в различных популяциях и оценку их эффективности в многоцентровых исследованиях.

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

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

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

5. Установлено, что снижение сердечного выброса ниже отметки 5,395 л/мин и нарастание ОПСС до уровня 1246,75 дин·с·см<sup>-5</sup> и выше являются статистически значимыми факторами риска развития ПЭ. При раннем начале ПЭ эти изменения проявляются особенно ярко: сердечный выброс снижается до значений менее 5,5 л/мин, а ОПСС возрастает до 1323,1

дин·с·см<sup>-5</sup> и более. В случае же тяжелой преэклампсии наблюдается ещё более выраженное критическое падение сердечного выброса (ниже 4,925 л/мин) на фоне существенного увеличения ОПСС ( $\geq 1285,05$  дин·с·см<sup>-5</sup>).

6. На основании многофакторного анализа были разработаны математические модели, позволяющие стратифицировать риск развития ПЭ и её различных фенотипов. Модель прогнозирования общей ПЭ, в которую вошли ИМТ, PSV в правой почечной артерии, уровень RAAP-A, сердечный выброс, ОПСС и соотношение PSV2/PSV1 в правой глазной артерии, продемонстрировала хорошую прогностическую ценность с площадью под ROC-кривой (AUC) 0,799. Для ранней преэклампсии значимыми предикторами оказались RI почечных артерий и сердечный выброс. Прогностическая способность этих моделей составила AUC в диапазоне 0,660–0,676. Модель прогнозирования тяжелой ПЭ, включающая пульсационный индекс правой маточной артерии, пульсационный индекс пупочной артерии, сердечный выброс и ОПСС, показала наиболее высокую диагностическую точность — AUC 0,859.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

- PSV2/PSV1 правой глазной артерии 0,91 и выше
- RI правой почечной артерии 0,65 и выше
- PAPP-A (MoM) 0,44 и ниже
- ОПСС 1247 дин\*с\*см<sup>-5</sup> и выше

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

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

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

Сочетание этих гемодинамических изменений связано с наиболее высоким риском преждевременного родоразрешения. Поэтому требуется повышенная настороженность, наблюдение в перинатальном центре высшей категории и решение вопроса о плановой госпитализации в III триместре.

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

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АФС – антифосфолипидный синдром  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ЗРП – задержка роста плода  
КТР – копчико-теменной размер  
ЛЖ – левый желудочек  
МА – маточная артерия  
МОС – минутный объем сердца  
МФ – материнские факторы  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
САД – среднее артериальное давление  
СКВ - системная красная волчанка  
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия  
ЦДК – цветное доплеровское картирование  
ЭхоКГ – эхокардиография  
BNP – мозговой натрийуретический пептид  
EDV – конечная диастолическая скорость  
FMF – Fetal Medical Foundation  
FPR – ложноположительная частота  
NICE – National Institute for Health and Care Excellence  
PD1 – первая диастолическая пиковая скорость  
PI – пульсационный индекс  
PSV – пиковая систолическая скорость  
Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах  
RI – индекс резистентности  
S/D – систоло-диастолическое соотношение  
Se – чувствительность  
sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1  
Sp – специфичность  
UA-PI – пульсационный индекс пупочной артерии  
UtA-PI – пульсационный индекс маточных артерий  
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста  
WHO – World Health Organization

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ахмедов, Ф.К. Особенности почечного кровотока и динамика концентрации мочевой кислоты у женщин при беременности, осложненной преэклампсией / Ф.К. Ахмедов, М.Н. Негматуллева, В.Е. Аваков // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 38–40.
2. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при плацентарной недостаточности и задержке роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ф.Н. Алиева, И.В. Игнатко, М.И. Мэлэк [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2025. – № 3 (68). – С. 1–9.
3. Верзакова, И.В. Внутривисочечный кровоток у здоровых беременных по данным дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием / И.В. Верзакова, М.А. Сетоян // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 1. – С. 56–59.
4. Гайваронский, И.В. Клиническая анатомия и физиология органа зрения : учебное пособие / И.В. Гайваронский, А.А. Куликов, М.А. Куликова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 224 с. – Текст : непосредственный.
5. Гемодинамическая дезадаптация беременной как ранний маркер развития преэклампсии / Е.В. Тимохина, И. В. Игнатко, И. С. Григорьян, И. А. Федюнина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 455–461.
6. Допплерометрическая оценка почечного кровотока при ренальной патологии: хронической болезни почек и преэклампсии / Т.А. Марьянова, М.А. Чечнева, И.В. Климова [и др.] // Поликлиника. – 2015. – № 6-1. – С. 36–39.
7. Значение мозгового натрийуретического пептида в оценке состояния плода и прогнозировании перинатальных исходов у беременных с преэклампсией / Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, И.С. Григорьян [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2025. – Т. 12, № 2. – С. 205–214.
8. Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / М.И. Мэлэк, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19, № 3. – С. 341–350.
9. Клиническая роль мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании нарастания тяжести преэклампсии / Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, И.С. Григорьян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 32–38.
10. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». –

Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. – 84 с. – Текст : непосредственный.

11. Комплексный подход к прогнозированию преэклампсии с учетом молекулярно-генетических и клинических факторов / Н.Е. Кан, Н.В. Тютюнник, Л.А. Беднягин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 35–41.

12. Кулаков, В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 5–7.

13. Макарова, И.А. Изменение гемодинамики беременных женщин на фоне хронической артериальной гипертензии / И.А. Макарова, Н.В. Яговкина, С.А. Дворянский // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 5. – С. 30–34.

14. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г.В. Хлестова, А.О. Карапетян, М.Н. Шакая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 41–47.

15. Мельников, В.А. Системные и регионарные нарушения гемодинамики матери и плода при гестозах / В.А. Мельников // Казанский медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 207–210.

16. Михалёва, Л.М. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Л.М. Михалёва, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 11–17.

17. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, С.М. Ибрагимова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 55–61.

18. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Е.М. Тюрина [и др.]. – Москва : ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации, 2019. – 169 с. – Текст : непосредственный.

19. Особенности метаболомного профиля при преэклампсии / Н.Е. Кан, Н.А. Ломова, Э.Ю. Амирасланов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 82–88.

20. Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19 / И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян, Т.Е. Кузьмина [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 7–13.

21. Предикторы тяжелой преэклампсии в III триместре беременности по данным перiorбитальной доплерометрии / Н.В. Храмченко, С.М. Воеводин, Н.В. Зарецкая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 44–48.

22. Преэклампсия (обзор литературы) / Ф.С. Зарудий, Л.С. Громакова, Р.Т. Рахманова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3. – С. 19–35.
23. Прогнозирование осложнений преэклампсии / Н.Ю. Пылаева, Е. М. Шифман, А. В. Пылаев, Д. В. Шатов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 108–117.
24. Ранняя и поздняя формы задержки роста плода. Факторы риска и осложнения раннего неонатального периода / И.В. Игнатко, И.М. Богомазова, Е.В. Тимохина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 5–12.
25. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога / Л. А. Тимофеева, А. Л. Караваева, В. В. Зубков, А. Р. Киртбая, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 73-78.
26. Савельева, Г.М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощённым акушерским анамнезом / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 7. – С. 4–8.
27. Сахаутдинова, И.В. Пульсационный индекс маточных артерий в сроке гестации 11–14 недель как предиктор преэклампсии / И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 4 (100). – С. 14–17.
28. Серенко, К.А. Клинико-экономический анализ профилактики преэклампсии / К.А. Серенко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 1. – С. 1025–1047.
29. Сидорова, И.С. Преэклампсия / И.С. Сидорова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. – 528 с. – Текст : непосредственный.
30. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, З.С. Ходжаева, Т.Ю. Иванец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 42–48.
31. 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.
32. Стрижаков, А.Н. Нарушения материнской и плодовой гемодинамики в патогенезе гестоза / А.Н. Стрижаков, З.М. Мусаев, Т.Ф. Тимохина // Вестник РАМН. – 2001. – № 8. – С. 43–48.
33. Сяндюкова, Е.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е.Г. Сяндюкова, В.С. Чулков, М.Г. Рябикина // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 11–16.

34. Технологии прогнозирования преэклампсии / Е.А. Рокотьянская, И.А. Панова, А.И. Малышкина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 78–86.
35. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики / Д.Л. Гурьев, М.Б. Охапкин, Н.Ю. Карпов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7-2. – С. 14–19.
36. Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». – Текст : непосредственный.
37. Фрейдин, А.О. Гемодинамические особенности почечного кровотока в I триместре физиологически протекающей беременности / А.О. Фрейдин, А.С. Клишкин, С.В. Петров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 6. – С. 32–36.
38. Храменко, Н.В. Сосудистые изменения глазничного бассейна у беременных женщин с преэклампсией / Н.В. Храменко, Е.М. Шифман, А.И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 17–22.
39. Юпатов, Е.Ю. Современные принципы пренатального скрининга / Е.Ю. Юпатов // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (93). – С. 32–36.
40. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy / G. Cabiddu, S. Castellino, G. Gernone [et al.] // Journal of Nephrology. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 277–303.
41. A correlational study of ophthalmic artery Doppler parameters and maternal blood pressure in normotensive and pre-eclamptic pregnancies at a tertiary care hospital / N. Kumari, R.K. Ranjan, N. Rai [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 405.
42. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy / L. Jiang, K. Tang, L.A. Magee [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2022. – Vol. 18, № 12. – P. 760–775.
43. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy / W.C. Mabie, T.G. DiSessa, L.G. Crocker [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1994. – Vol. 170, № 3. – P. 849–856.
44. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia / J.M. Moutquin, C. Rainville, L. Giroux [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1985. – Vol. 151, № 2. – P. 191–196.
45. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis / E. Bujold, A.M. Morency, S. Roberge [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2009. – Vol. 31, № 9. – P. 818–826.

46. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. e1–e25.
47. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study / L.C. Chappell, S. Enye, P. Seed [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 1002–1009.
48. Alfirevic, Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies / Z. Alfirevic, T. Stampalija, T. Dowswell // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – № 6. – P. CD007529.
49. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D.L. Rolnik, D. Wright, L.C. Poon [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 7. – P. 613–622.
50. Baschat, A.A. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention / A.A. Baschat // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 119–129.
51. Bell, M.J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia / M.J. Bell // *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. – 2010. – Vol. 39, № 5. – P. 510–518.
52. Bellos, I. Doppler parameters of renal hemodynamics in women with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / I. Bellos, V. Pergialiotis // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2020. – Vol. 22, № 7. – P. 1134–1144.
53. Billington, W.D. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar / W.D. Billington // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2003. – Vol. 60, № 1. – P. 1–11.
54. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia / J.G. Ray, P. Diamond, G. Singh, C. M. Bell [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2006. – Vol. 113, № 4. – P. 379–386.
55. Can preeclampsia be considered a renal compartment syndrome? A hypothesis and analysis of the literature / D.G. Reuter, Y. Law, W.C. Levy [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. 891–899.
56. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses / V.L. Meah, J.R. Cockcroft, K. Backx [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102, № 7. – P. 518–526.
57. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / M.C. Brown, K.E. Best, M.S. Pearce [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 1–19.
58. Causal pathways in preeclampsia: a Mendelian randomization study in European populations / Z. Tan, M. Ding, J. Shen [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 145.

59. Chaemsaitong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsaitong, D.S. Sahota, L.C. Poon // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. S1071–S1097.e2.
60. Chang, K.J. Preeclampsia: recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition / K.J. Chang, K.M. Seow, K.H. Chen // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 20, № 4. – P. 299.
61. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? / P. Tubbergen, P. Tubbergen, M. Valk [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 1999. – Vol. 45, № 1. – P. 81–88.
62. Chesley, L.C. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia / L.C. Chesley // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 1984. – Vol. 27, № 4. – P. 801–820.
63. Chesley, L.C. Hypertensive disorders in pregnancy / L.C. Chesley. – New York : Appleton-Century-Crofts, 1978. – 578 p. – Текст : непосредственный.
64. Christianson, R.E. Studies on blood pressure during pregnancy: I. Influence of parity and age / R.E. Christianson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1976. – Vol. 125, № 4. – P. 509–513.
65. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R.J. Levine, S.E. Maynard, C. Qian [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, № 7. – P. 672–683.
66. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K.E. Medcalf, A.L. Park [et al.] // *BMJ*. – 2016. – Vol. 353. – P. i1753.
67. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review / Y. Giguere, M. Charland, E. Bujold [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 361–375.
68. Comparison of the resistive indices obtained in the uterine artery and the ophthalmic artery in preeclamptic and normotensive patients in Doppler US / S.R. Madina, R. Bacha, S.A. Gilani [et al.] // *Journal of Ultrasonography*. – 2020. – Vol. 20, № 81. – P. 95–101.
69. Correlation between central and uterine hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy / H. Perry, H. Lehmann, E. Mantovani [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 58–63.
70. Dai, X. Doppler parameters of ophthalmic artery in women with preeclampsia: a meta-analysis / X. Dai, L. Kang, H. Ge // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2023. – Vol. 25, № 1. – P. 5–12.

71. Dascau, V. Uterine artery Doppler flow indices in pregnant women during the 11 weeks+0 days and 13 weeks+6 days gestational ages: a study of 258 patients / V. Dascau, C. Onel, M. Puschita // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Vol. 234. – P. e50.
72. Davies, G.A.L. Assessment and management of cardiac disease in pregnancy / G.A.L. Davies, W.N.P. Herbert // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2007. – Vol. 29, № 4. – P. 331–336.
73. DeLee, J.B. Theories of eclampsia / J.B. DeLee // *American Journal of Obstetrics*. – 1905. – Vol. 51. – P. 325–330.
74. Di Nicolò, P. Renal resistive index: not only kidney / P. Di Nicolò, A. Granata // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 359–366.
75. Difference of concentration of placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy / J.I. Gurnadi, J. Mose, B. Handono [et al.] // *BMC Research Notes*. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 534.
76. Dilatation of the left renal vein in preeclampsia / N. Tokunaga, N. Kanayama, M. Sugimura [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*. – 2000. – Vol. 9, № 6. – P. 356–359.
77. Divon, M.Y. Doppler evaluation of the fetus / M.Y. Divon, A. Ferber // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – Vol. 45, № 4. – P. 1015–1025.
78. Doppler flowmetry of ophthalmic arteries for prediction of pre-eclampsia / L.O. Aquino, H.V. Leite, A.C.V. Cabral [et al.] // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2014. – Vol. 60, № 6. – P. 538–541.
79. Doppler ultrasound of the umbilical artery: clinical application / A.S. Rocha, A.R.A. Andrade, M.L. Moleiro [et al.] // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2022. – Vol. 44, № 5. – P. 519–531.
80. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values / C.A. de Oliveira, R.A.M. de Sá, L.G.C. Velarde [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2009. – Vol. 28, № 5. – P. 563–569.
81. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease / H. Valensise, B. Vasapollo, G. Gagliardi [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 873–880.
82. Early pathways, biomarkers, and four distinct molecular subclasses of preeclampsia: the intersection of clinical, pathological, and high-dimensional biology studies / N.G. Than, M. Posta, D. Györfy [et al.] // *Placenta*. – 2022. – Vol. 125. – P. 10–19.

83. Eiland, E. Preeclampsia 2012 / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // *Journal of Pregnancy*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 58.
84. Evaluation of the predictive value of uterine artery Doppler in second trimester of pregnancy as a screening tool for preeclampsia / K.M. Kumar, A. Krishnamurthy, R.K. Sharma [et al.] // *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. – 2023. – Vol. 9, № 4. – P. 487–493.
85. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / S.E. Maynard, J.Y. Min, J. Merchan [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 111, № 5. – P. 649–658.
86. Fetal hemodynamic parameters in low risk pregnancies: Doppler velocimetry of uterine, umbilical, and middle cerebral artery / C.O. Figueira, F.G. Surita, M.S. Dertkigil [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 169.
87. Figueras, F. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol / F. Figueras, E. Gratacós // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 86–98.
88. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia / J.A. Gurgel Alves, J.A. Praciano de Sousa, P.C. Bezerra Maia e Holanda Moura [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 411–418.
89. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L.C.Y. Poon, N.A. Kametas, N. Maiz [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53, № 5. – P. 812–818.
90. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery / K. Spencer, N.J. Cowans, F. Molina [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 147–152.
91. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women / L. Velauthar, M.N. Plana, M. Kalidindi [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 500–507.
92. Ganong, W.F. Review of medical physiology / W.F. Ganong. – 7th ed. – Los Altos : Lange Medical Publications, 1975. – 599 p. – Текст : непосредственный.
93. Gestational hypertension and preeclampsia: an overview of national and international guidelines / I. Tsakiridis, S. Giouleka, A. Arvanitaki [et al.] // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2021. – Vol. 76, № 10. – P. 613–633.
94. Giannakou, K. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies / K. Giannakou, E. Evangelou, S.I. Papatheodorou // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 720–730.

95. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review / E. Abalos, C. Cuesta, A.L. Grosso [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 1–7.
96. Goulopoulou, S. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia / S. Goulopoulou, S.T. Davidge // *Trends in Molecular Medicine*. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 88–97.
97. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. – London : Public Health England, 2015. – 22 p. – Текст : непосредственный.
98. Hall, M.E. El corazón durante el embarazo / M.E. Hall, E.M. George, J.P. Granger // *Revista Española de Cardiología*. – 2011. – Vol. 64, № 11. – P. 1045–1050.
99. He, G.L. Preeclampsia: an obstetrician's perspective / G.L. He, X.H. Liu // *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*. – 2022. – Vol. 53, № 6. – P. 1003–1010.
100. Hemodynamic changes in pregnancy / K.L. Thornburg, S.L. Jacobson, G.D. Giraud [et al.] // *Seminars in Perinatology*. – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 11–14.
101. Hladunewich, M. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia / M. Hladunewich, S.A. Karumanchi, R. Lafayette // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 543–549.
102. Hypertensive disorders of pregnancy // *BMJ – British Medical Journal*. – 2023. – Vol. 381. – P. e071653.
103. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice / M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 1. – P. 24–43.
104. Impact of pre-pregnancy body mass index on preeclampsia / J. Mao, H. Sun, Q. Shen [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 152.
105. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? / A.A. Khalil, J. Morales-Rosello, M. Morlando [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 213, № 1. – P. 54.e1–54.e10.
106. Jamal, A.S. Renal artery Doppler in fetal sonography: a narrative review / A.S. Jamal, M. Modarresi // *International Journal of Reproductive BioMedicine*. – 2023. – Vol. 21, № 10. – P. 789–800.
107. Jim, B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications / B. Jim, S.A. Karumanchi // *Seminars in Nephrology*. – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 386–397.
108. Johns, R. Observations on puerperal convulsions / R. Johns // *Dublin Journal of Medical Science*. – 1843. – Vol. 24, № 1. – P. 101–115.

109. Kane, S.C. First trimester screening for pre-eclampsia / S.C. Kane // *Obstetric Medicine*. – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 106–112.
110. Karumanchi, S.A. Advances in the understanding of eclampsia / S.A. Karumanchi, M.D. Lindheimer // *Current Hypertension Reports*. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 305–312.
111. Kaya, S. Evaluation of fetal renal artery Doppler indices in pregnancies complicated with preeclampsia / S. Kaya, B. Kaya // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2022. – Vol. 86, № 6. – P. 502–508.
112. Khanam, Z. Does the addition of serum PAPP-A and  $\beta$ -hCG improve the predictive value of uterine artery pulsatility index for preeclampsia at 11–14 weeks of gestation? A prospective observational study / Z. Khanam, P. Mittal, J. Suri // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 226–234.
113. Konje, J.C. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography / J.C. Konje, K.R. Abrams, D.J. Taylor // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 84, № 3. – P. 230–237.
114. Kornacki, J. Utility of biochemical tests in prediction, diagnostics and clinical management of preeclampsia: a review / J. Kornacki, E. Wender-Ożegowska // *Archives of Medical Science*. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 1370–1375.
115. Lindheimer, M.D. Hypertension in pregnancy / M.D. Lindheimer, S.J. Taler, F.G. Cunningham // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 68–78.
116. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis / N. Sattar, A. Bedomir, C. Berry [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 1997. – Vol. 89, № 3. – P. 403–408.
117. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia / L.B. Porto, A.H.F. Brandão, H.V. Leite [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2017. – Vol. 10. – P. 161–164.
118. Low maternal middle cerebral artery Doppler resistance indices can predict future development of pre-eclampsia / M. Belfort, T. Van Veen, G.L. White [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 406–411.
119. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload / K. Melchiorre, R. Sharma, A. Khalil [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 4. – P. 754–762.

120. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction / K. Melchiorre, G.R. Sutherland, M. Liberati [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 437–443.
121. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia / D. Stott, O. Nzelu, K.H. Nicolaides [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 359–364.
122. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy / E. Ferrazzi, T. Stampalija, L. Monasta [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218, № 1. – P. 124.e1–124.e11.
123. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy / N.A. Kametas, F. McAuliffe, J. Hancock [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol. 18, № 5. – P. 460–466.
124. Maternal serum placental growth factor at 11–13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies / E. Zaragoza, R. Akolekar, L.C.Y. Poon [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 33, № 4. – P. 382–386.
125. Maynard, S.E. Angiogenic factors and preeclampsia / S.E. Maynard, S.A. Karumanchi // *Seminars in Nephrology*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 33–46.
126. Mean arterial pressure at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia / N.A. Kametas, I. Pandeva, C. Valencia [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol. 202, № 2. – P. 174.e1–174.e7.
127. Nicolaides, K.H. Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia / K.H. Nicolaides, M. Sarno, A. Wright // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. S1098–S1101.
128. Nicolaides, K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks / K.H. Nicolaides // *Prenatal Diagnosis*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 7–15.
129. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia / T. Ayaz, G. Akansel, A. Hayirlioglu [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2003. – Vol. 46, № 3. – P. 244–249.
130. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / E. Kalafat, A. Laoreti, A. Khalil [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 731–737.

131. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation / M. Sarno, A. Wright, N. Vieira [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 600–606.
132. Ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation / M. Sarno, A. Wright, N. Vieira [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 56, № 5. – P. 717–724.
133. Ophthalmic artery Doppler in the complementary diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / P.F.M.V. de Melo, L. Roever, T.M. Mendonça [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 343.
134. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy / R.S. Carneiro, N. Sass, A.L. Diniz [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2008. – Vol. 100, № 3. – P. 211–215.
135. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia / Y. Ohno, M. Kawai, Y. Wakahara [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 1999. – Vol. 94, № 3. – P. 361–363.
136. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women / T. Hata, D. Senoh, K. Hata [et al.] // *The Lancet*. – 1992. – Vol. 340, № 8812. – P. 182–183.
137. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia / A.S. Barbosa, A.K. Pereira, Z.S.N. Reis [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 189–193.
138. Osol, G. Pre-eclampsia and maternal cardiovascular disease: consequence or predisposition? / G. Osol, I. Bernstein // *Journal of Vascular Research*. – 2014. – Vol. 51, № 4. – P. 290–304.
139. Papageorghiou, A.T. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome / A.T. Papageorghiou, K. Leslie // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 19, № 2. – P. 103–109.
140. Persistent hypertension up to one year postpartum among women with hypertensive disorders in pregnancy in a low-resource setting: a prospective cohort study / S.M. Ishaku, T. Jamilu, A.P. Innocent [et al.] // *Global Heart*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 62.
141. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / S. de Haas, C. Ghossein-Doha, S.M. van Kuijk [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 177–187.
142. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy / S. Chandra, A.K. Tripathi, S. Mishra [et al.] // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 144–146.

143. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / M.L. Falco, J. Sivanathan, A. Laoreti [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 295–301.
144. PIGF (placental growth factor) testing in clinical practice: evidence from a Canadian tertiary maternity referral center / K. McLaughlin, J.W. Snelgrove, M.C. Audette [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, № 6. – P. 257–265.
145. Podocyturia as an early diagnostic marker of preeclampsia: a literature review / K. Panek-Laszczyńska, A. Konieczny, E. Milewska [et al.] // *Biomarkers*. – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 207–212.
146. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study / I. Monier, B. Blondel, A. Ego [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 122, № 4. – P. 518–527.
147. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? / V.A. Rodie, D.J. Freeman, N. Sattar [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 175, № 2. – P. 189–202.
148. Preeclampsia: short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B.W. Mol, C.J.M. de Groot // *Early Human Development*. – 2016. – Vol. 102. – P. 47–50.
149. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening / F. Park, K. Russo, P. Williams [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 46, № 4. – P. 419–423.
150. Prediction of delivery mode by ultrasound-assessed fetal position in nulliparous women with prolonged first stage of labor / T.M. Eggebø, W.A. Hassan, K.Å. Salvesen [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 46, № 5. – P. 606–610.
151. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age / C.K.H. Yu, O. Khouri, N. Onwudiwe [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 310–313.
152. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to development of pre-eclampsia / D.S. Matias, R.F. Costa, B.S. Matias [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 419–426.
153. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C.S. Kwok [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 497.

154. Preeclampsia incidence and its maternal and neonatal outcomes with associated risk factors / B. Khan, R.A. Yar, A. Khan Khakwani [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. e31143.
155. Preeclampsia: an endothelial cell disorder / J.M. Roberts, R.N. Taylor, T.J. Musci [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1989. – Vol. 161, № 5. – P. 1200–1204.
156. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health / L.M. Amaral, M.W. Cunningham Jr, D.C. Cornelius [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 403–415.
157. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches / Z. Armaly, J.E. Jadaon, A. Jabbour [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 973.
158. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J.P. Granger [et al.] // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 109–111.
159. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring / R. Fox, J. Kitt, P. Leeson [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 162.
160. Pregnancy and long-term maternal cardiovascular health: progress through harmonization of research cohorts and biobanks / A.C. Staff, C.W. Redman, D. Williams [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 251–260.
161. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study / E.B. Magnussen, L.J. Vatten, T.I. Lund-Nilsen [et al.] // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335, № 7627. – P. 978.
162. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh / A.D. Mou, Z. Barman, M. Hasan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 219.
163. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2010. – Vol. 116, № 2 Pt 1. – P. 402–414.
164. Prognostic role of uterine artery Doppler in patients with preeclampsia / E. Meler, F. Figueras, R. Mula, F. Crispi [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 8–13.
165. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population / P. Chaemsaitong, R.K. Pooh, M. Zheng [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 221, № 6. – P. 650.e1–650.e16.
166. Raymond, D. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia / D. Raymond, E. Peterson // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2011. – Vol. 66, № 8. – P. 497–506.
167. Romero, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man / R. Romero // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 636–639.

168. Ronsmans, C. Maternal mortality: who, when, where, and why / C. Ronsmans, W.J. Graham // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368, № 9542. – P. 118–120.
169. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation / M.Y. Tan, A. Syngelaki, L.C. Poon [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 52, № 2. – P. 186–195.
170. Second trimester screening of preeclampsia using maternal characteristics and uterine and ophthalmic artery Doppler / C.P. de Souza, J.A.G. Alves, E.A. Júnior [et al.] // *Ultraschall in der Medizin – European Journal of Ultrasound*. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 190–197.
171. Sibai, B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9461. – P. 785–799.
172. Strategy for standardization of preeclampsia research study design / L. Myatt, C.W. Redman, A.C. Staff [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 1293–1301.
173. Takata, M. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women / M. Takata, M. Nakatsuka, T. Kudo // *Obstetrics & Gynecology*. – 2002. – Vol. 100, № 5 Pt 1. – P. 931–939.
174. Tan, E.K. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy / E.K. Tan, E.L. Tan // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 791–802.
175. *Textbook of Medical Physiology* / A.C. Guyton, J.E. Hall, M.E. Hall [et al.]. – 14th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2020. – 1148 p. – Текст : непосредственный.
176. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. S844–S866.
177. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia / D. McKinney, H. Boyd, A. Langager [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 214, № 3. – P. 395.e1–395.e7.
178. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A / J.B. Lawrence, C. Oxvig, M.T. Overgaard [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1999. – Vol. 96, № 6. – P. 314–315.
179. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community / F. Milne, C. Redman, J. Walker [et al.] // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330, № 7491. – P. 576–580.
180. The role of the immune system in preeclampsia / S. Saito, A. Shiozaki, A. Nakashima [et al.] // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 192–209.

181. Thilaganathan, B. Pre-eclampsia and the cardiovascular–placental axis / B. Thilaganathan // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 714–717.
182. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia / W. Plasencia, N. Maiz, S. Bonino, C. Kaihura [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 742–749.
183. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation in chromosomally abnormal fetuses / R. Bindra, P. Curcio, S. Cicero [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol. 18, № 6. – P. 587–589.
184. Uterine artery Doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction / M.A. Pedroso, K.R. Palmer, R.J. Hodges [et al.] // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2018. – Vol. 40, № 5. – P. 287–293.
185. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices / R. Napolitano, R. Rajakulasingam, A. Memmo [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Vol. 37, № 5. – P. 534–537.
186. Vascular dysfunction in preeclampsia / M.A. Opichka, Rappelt, M. W., Gutterman [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 355.
187. Von Dadelszen, P. Subclassification of preeclampsia / P. Von Dadelszen, L.A. Magee, J.M. Roberts // *Hypertension in Pregnancy*. – 2003. – Vol. 22, № 2. – P. 143–148.
188. What is the role of the maternal ophthalmic and cervical internal carotid arteries in predicting maternal adverse outcomes in preeclampsia? / M.E. Ozdemir, O. Demirci, H.A. Ozturkmen [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2020. – Vol. 39, № 8. – P. 152–153.
189. Worsening of the uterine artery Doppler is associated with the development of hypertensive disorders of pregnancy / J. Binder, C. Monaghan, B. Thilaganathan [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 104.
190. Youssef, H.M.G. Association of MicroRNA-210 and MicroRNA-155 with severity of preeclampsia / H.M.G. Youssef, E.S. Marei // *Pregnancy Hypertension*. – 2019. – Vol. 17. – P. 49–53.