

*На правах рукописи*

**ГЕРАСИМОВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА**

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. - Акушерство и гинекология

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук**

Уфа – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук,  
профессор

**Сахаутдинова Индира Венеровна**

**Официальные оппоненты:**

**Сичинава Лали Григорьевна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета.

**Кравченко Елена Николаевна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Валеев Марат Мазгарович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Преэклампсия является осложнением беременности, которое характеризуется выраженным расстройством деятельности жизненно важных органов и систем. Она является одним из наиболее тяжелых гипертензивных расстройств при беременности и характеризуется высокими уровнями материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Оленев А.С., Новикова В.А., Радзинский В.Е., 2020).

Существует более 40 теорий патогенеза преэклампсии, однако, большинство исследователей придерживаются теории эндотелиальной дисфункции (Burton A. et al., 2019). Сущность ее заключается в неадекватной перестройке спиральных артерий, вызывающей недостаточное кровоснабжение плода и развитие плацентарной ишемии, которая в свою очередь приводит к высвобождению плацентарных факторов и дисбалансу ангиогенных факторов, вызывая широко распространенную эндотелиальную дисфункцию (Redman C.W., 1990; Staff A. et al., 2019).

Системная эндотелиальная дисфункция обуславливает комплекс клинических проявлений. Биохимическим маркером данной стадии является повышенная активность свободных радикалов, потенцирующих развитие оксидативного стресса. Свободные радикалы, повреждая полиненасыщенные жирные кислоты клеточной стенки, приводят к реализации нарушения функции систем органов: артериальная гипертензия как следствие нарушение сосудистого тонуса, а протеинурия, как аномальная проницаемость почечных сосудов (Phipps E. et al., 2019).

Основную роль в процессах образования сосудов играют ростовые факторы. Ключевыми регуляторами ангиогенеза плаценты являются члены семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста, а именно, PlGF. Дисбаланс же ангиогенных (PlGF) и антиангиогенных факторов (sFlt-1) является патогенетическим обоснованием реализации плацентарной дисфункции и, как следствие, преэклампсии (Курцер М.А., 2019).

В настоящее время поискам ранних предикторов преэклампсии уделяется большое внимание ввиду возможности эффективной аспиринопрофилактики (Кузнецов П.А., 2022; Sinkey R. et al., 2020).

Рассматриваются различные комбинация тестов, включающие: УЗ-доплерографию маточных артерий, средний уровень артериального давления, различные биохимические тесты, а также анамнестические данные и осложняющие беременность состояния. АCOG рекомендует определять группу высокого риска на основе факторов, включающих только материнские характеристики и особенности анамнеза (Poon L. et al., 2022). В России к группе высокого риска отнесены пациентки с ранней или тяжелой преэклампсией в анамнезе, а также выделен ряд «других факторов риска»: хроническая артериальная гипертензия, многоплодие, сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром, беременность после ВРТ и др.

### **Степень разработанности темы исследования**

Предложено несколько возможных алгоритмов прогнозирования развития преэклампсии (Poon L. et al., 2009; De Kat A. et al., 2019; Mosimann B., 2020). Однако, широкой валидации комплексных алгоритмов на российской популяции проведено не было. Кроме того, в сложившейся экономико-политической ситуации, в обозримом будущем ряд скрининговых тестов могут стать недоступными.

Создание модели раннего прогнозирования тяжелой преэклампсии является перспективным направлением для профилактики реализации данного гипертензивного осложнения беременности и улучшения перинатальных исходов.

### **Цель исследования**

Улучшение акушерских и перинатальных исходов путем раннего прогнозирования развития тяжелой преэклампсии.

### **Задачи исследования**

1. Ретроспективно изучить наиболее типичные клинико-лабораторные проявления тяжелой преэклампсии в современных условиях.
2. Выявить основные предикторы тяжелой преэклампсии по данным акушерско-гинекологического анамнеза, соматической патологии, особенностей течения настоящей беременности, лабораторных параметров 1 скрининга.
3. Оценить диагностическую ценность комбинированного скрининга 1 триместра беременности с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации, предложенного компанией Perkin Elmer для российской популяции.
4. Сформулировать динамическую модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанную на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности и оценить ее диагностическую ценность.
5. Сравнить информативность предложенной модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности с комбинированным скринингом с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации, предложенным компанией Perkin Elmer.

### **Научная новизна**

Предложен новый подход к прогнозированию развития тяжелой преэклампсии с ранних сроков беременности, основанный на создании динамической модели предикции заболевания.

Впервые проведена валидация и выявлена высокая степень информативности комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer для российской популяции.

Доказана сопоставимая информативность комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer и разработанной модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности.

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

Установлены наиболее значимые клинические проявления тяжелого течения заболевания, требующие внимательной оценки акушером-гинекологом и поддающиеся несложной оценке на амбулаторном приеме, что позволило минимизировать риски недооценки тяжести состояния пациентки.

Доказана высокая степень информативности комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии со срока гестации 11-13 недель 6 дней беременности, позволяющей оптимально рано начать профилактические мероприятия.

Разработана и научно обоснована модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии с целью отнесения беременных к группе высокого риска по реализации данного гипертензивного состояния для своевременного выявления пациенток, которым рекомендована профилактика заболеваемости.

### **Методология и методы исследования**

Проведено ретроспективное многоцентровое исследование «случай-контроль». Методология исследования включала оценку эффективности современных методов прогнозирования развития тяжелой преэклампсии. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Работа проведена с использованием клинических, инструментальных, биохимических и статистических методов исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Наиболее значимыми клиническими предикторами тяжелой преэклампсии по данным ретроспективного исследования являются: хроническая артериальная гипертензия (в 20 раз чаще отмечена у пациенток с преэклампсией), преэклампсия в анамнезе (в 10 раз чаще отмечена у пациенток с преэклампсией), факт применения ВРТ (в 4 раз чаще отмечен у пациенток с преэклампсией), перинатальные потери в анамнезе (в 3 раз чаще отмечены у пациенток с преэклампсией).

2. Положительная прогностическая ценность разработанной новой модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности составила 70,6%, отрицательная прогностическая ценность 65,2%

3. Положительная прогностическая ценность комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer для российской популяции составила 61,5%, отрицательная прогностическая ценность - 75,6%

4. Информативность разработанной модели прогнозирования преэклампсии не уступает комбинированному скринингу с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней. В группе пациенток высокого риска выявлено 95% соответствие.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, корректной статистической обработкой данных, проводимой с использованием методов вариационной статистики. Выводы и практические рекомендации последовательно и логично вытекают из полученных результатов, представленных таблицами и рисунками.

### **Апробация работы**

Основные результаты работы представлены на: конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018), V международной

научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Екатеринбург, 2018), IX Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (Омск, 2022), V Международной научно-практической конференции «Передовые научно-технические и социально-гуманитарные проекты в современной науке» (Москва 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании проблемной комиссии «Научные основы охраны здоровья женщины, матери, плода и новорожденного», кафедры акушерства и гинекологии №1, кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (протокол № 9 от 30.06.2022).

### **Личный вклад автора**

Автор провела самостоятельно отбор амбулаторных карт ведения беременности и родов, осуществила оценку анамнеза, клинической картины течения беременности и родов у женщин с тяжелой преэклампсией, произвела сравнение с группой здоровых пациенток. Полученные материалы проанализированы в соответствии с критериями, которые соискатель разработала самостоятельно для формирования базы исследования и для проведения статистической обработки материала. На основании проведенной аналитической и статистической обработки полученных данных автор лично сформировала выводы.

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

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.4– акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Реализация и внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертации внедрены в практическую работу консультативного отделения, отделения патологии беременности Клинического госпиталя «Мать и Дитя» (г. Уфа). Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, 5 из них в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 25

таблицами и 24 рисунками. Библиографический список состоит из 247 источников, в том числе 55 российских и 192 иностранных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Диссертационная работа была выполнена в 2017-2021 гг. на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н. профессор Сахаутдинова И.В.). Клинические наблюдения осуществлялись ООО «МД Проект 2010», г. Уфа (главный врач - к.м.н. Якунина Н.А.), ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» Клиническом госпитале «МД Group» г. Москва (главный врач –Нормантович Т.О.), ООО «Хавен», г. Москва (главный врач – Спиридонова Е.И.), лабораторная диагностика проведена на базах ООО «Клиника Здоровья» г. Москва, ООО «МД Проект 2010», г. Уфа.

Дизайн исследования определялся поставленной целью работы и вытекающими из этой цели задачами. Работа была выполнена в три ретроспективных этапа. На первом этапе была разработана новая модель предикции тяжелой преэклампсии, основанная на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности. На втором этапе произведена оценка информативности данной модели и существующего комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer. На третьем этапе исследования осуществлено сравнение комбинированного скрининга Perkin Elmer и модели предикции тяжелой преэклампсии.

**Критерии включения в исследование:** пациентки с одноплодной беременностью, в том числе, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, подписавшие письменное информированное согласие.

**Критерии исключения:** тяжелая соматическая патология (онкологические заболевания, органические патологии головного мозга, ревматические заболевания), генетические аномалии плода, выявленные в период проведения 1 перинатального скрининга, многоплодная беременность, пациентки, не подписавшие письменное информированное согласие.

На первом этапе нами проанализировано 588 карт ведения беременности пациенток, находившихся на наблюдении в структуре акушерских центров «Мать и Дитя», которым был произведен скрининговый тест 1 триместра с расчетом риска преэклампсии (Perkin Elmer).

Из числа проанализированных 588 карт ведения беременности и родов были отобраны 34 карты пациенток с тяжелой преэклампсией в возрасте 31-40 лет.

С учетом срока манифестации преэклампсии было выделено 2 подгруппы: в Ia подгруппу вошли 10 пациенток с ранней тяжелой преэклампсией, в Ib – 24 пациентки с поздней тяжелой преэклампсией. Учитывая своевременную диагностику и адекватную терапию, в обеих группах родоразрешение было проведено в оптимальные сроки и в дальнейшем пациентки выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Во II, контрольную группу вошли 66 пациенток, отобранных из 588 изученных, беременность которых не осложнилась реализацией преэклампсии.

Все пациентки, включенные в группы наблюдения, находились на учете по ведению беременности ГК «Мать и Дитя», в регламентированные сроки посещали акушеров-гинекологов, врачей-специалистов и проходили необходимые обследования.

С целью расширения ареала исследования теста Perkin Elmer и минимизации воздействия экзогенных факторов был произведен анализ медицинских карт пациенток, проживающих в различных регионах (Уфа, Самара, Тюмень, Москва).

Дизайн исследования утвержден на заседании НЭК ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: протокол №1 от 17 января 2018 г.

На 1 этапе исследования, представленного на рисунке 1 проведено:

- Оценка клинических особенностей течения тяжелой преэклампсии в современных условиях.
- Оценка информативности клинических/биохимических предикторов тяжелой преэклампсии.
- Создание модели прогнозирования тяжелой преэклампсии.
- Оценка информативности комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации по критериям чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результата.

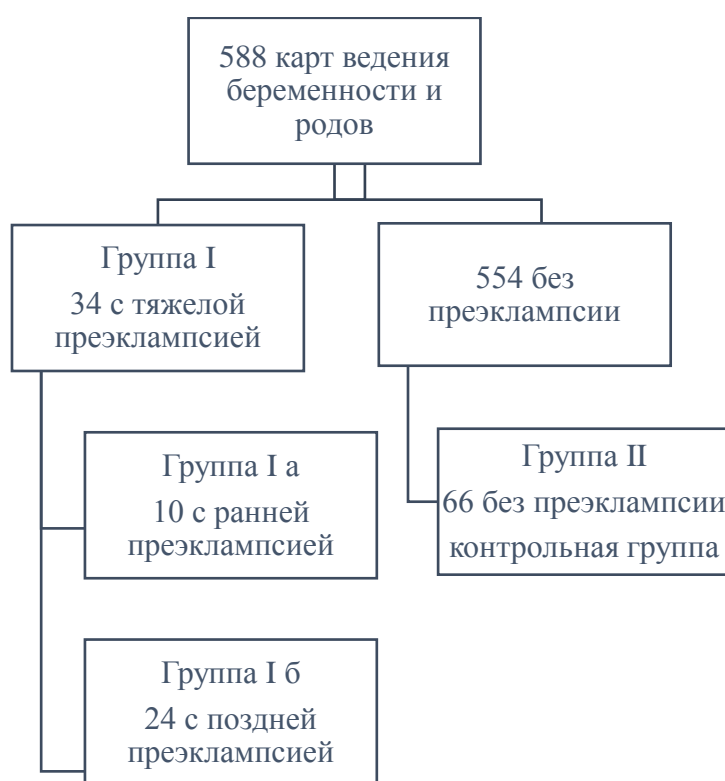


Рисунок 1 - Дизайн 1 этапа исследования.

На 2 этапе исследования, дизайн которого представлен на рисунке 2, была проведена ретроспективная оценка эффективности предложенной модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии. В исследование вошли 40 пациенток, ранее не принимавших участия в исследовании. В группу А выделены пациентки с реализовавшейся тяжелой преэклампсией, 20 человек. В группу В вошли 20 пациенток, беременность у которых преэклампсией не осложнилась. Произведена оценка чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результата.





Рисунок 2 - Дизайн 2 этапа исследования.

На 3 этапе, дизайн которого представленном на рисунке 3, проведена сравнительная оценка предложенной нами модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии с комбинированным скринингом с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации Perkin Elmer. Для изучения модели отобраны 40 пациенток, ранее не участвовавших в исследовании. В группу В вошли 20 пациенток с высоким риском реализации преэклампсии по данным комбинированного скрининга в 11-13 недель 6 дней гестации, в группу Г – 20 пациенток с низким риском заболевания.



Рисунок 3 - Дизайн исследования 3 этапа.

В исследуемых группах пациенток изучался общий и специальный анамнез, проводилось клиническое обследование с целью выяснения наиболее значимых предрасполагающих к реализации тяжелой преэклампсии факторов.

Нами были проанализированы следующие наследственные отягощения (у родственников 1 и 2 степени родства): заболевания сердечно-сосудистой системы (ГБ, ранние сосудистые тромбозы, возникшие до 55 лет), инфаркт миокарда, ОНМК, тромбофилии высокого тромбогенного риска, преэклампсия у матери/сестер.

Был оценен соматический анамнез: уровень артериального давления при постановке на учет по ведению беременности, острые и хронические заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, печени, крови, онкологические заболевания (в т.ч. в анамнезе).

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза акцент делался на выявление воспалительных заболеваний, оценке паритета, предшествующих акушерских потерь, преэклампсии в предыдущую беременность.

При анализе течения настоящей беременности оценивался факт угрозы выкидыша в ранние сроки беременности, общая прибавка веса до 30 недель гестации, наличие гестационного сахарного диабета, анемии в момент постановки на учет и в 30 недель. Также была изучена динамика развития клинической симптоматики преэклампсии: наличие основных и дополнительных критериев тяжелой преэклампсии, срок ее манифестации.

Изучены массо-ростовые показатели, проведен расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: количество кг, деленное на квадратный метр тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Были проанализированы показания к госпитализации пациенток в стационар, сроки и методы родоразрешения и перинатальные исходы группам наблюдения.

Диагностика преэклампсии проводилась на основе субъективных жалоб пациенток, объективных методах исследования, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Всем пациенткам в процессе динамического наблюдения за течением беременности производилось лабораторное обследование, согласно действующему приказу МЗ РФ: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, глюкозотолерантный тест, исследованы серологические маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. Особое внимание уделялось уровню гемоглобина при постановке на учет и в 30 недель гестации. Все исследования проводились на одном анализаторе стандартными наборами.

Пациенткам в сроке гестации 11-13.6 недель был проведен комбинированный перинатальный скрининг с расчетом риска преэклампсии. Высокочувствительный анализ на PIGF и PAPP-A проводился совместно с анализом на ХГЧ в структуре 1 скрининга, и наряду с рисками анеуплоидии плода в презентации анализа имелся расчет индивидуального риска ранней и поздней преэклампсии согласно алгоритма PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™.

Уровни САД, ПИ, PAPP-A и PIGF представлены в MoM (multiple of median) - степени отклонения показателей от медианы, соответствующей сроку беременности. Оценка риска проведена по алгоритму, предложенному L.C. Poop и соавторами (2009). Забор венозной крови для исследования сывороточных маркеров производился в течение 24 часов с момента проведения ультразвукового исследования. Скрининг анеуплоидий проведен системой «DELFIA Xpress». Приложение позволяет получить как оценку первичного риска, так и оценку на основании всех маркеров для ранней (<34 недель) и поздней ( $\geq 34$  недель) преэклампсии, с помощью программного обеспечения PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™.

Эхографические исследования проводились трансабдоминально и трансвагинально (для цервикометрии) при помощи ультразвуковых диагностических приборов Voluson E10, Voluson E8 (GE Healthcare, США). Для визуализации маточных артерий использовался режим цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Одним из обязательных правил изучения маточно-плацентарного кровотока является оценка кривых скоростей кровотока в обеих маточных артериях. Это требование продиктовано фактом того, что при осложненной беременности (чаще всего преэклампсией) нарушения кровотока фиксируются в 70% случаев только с одной стороны. При неосложненной беременности сосудистые индексы в правой и левой статистически не отличаются, но допускается более низкое значение ИП на стороне прикрепления плаценты в связи с более высоким уровнем васкуляризации в этой области. Оценивался пульсационный индекс -

отношение пиковой систолической и максимальной диастолической скоростей кровотока к его усредненной по времени максимальной скорости.

Измерение артериального давления проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями в состоянии покоя на обеих руках с помощью тонометра Omron.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программы Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка, позволяющем анализировать малые группы. При нормальности распределения признака оценку значимости различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, достоверным считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для описания групп использованы медиана и межквартильный интервал (интервал между 25-м и 75-м перцентилями).

Степень информативности теста оценена по параметрам чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результатов.

Для оценки информативности ХГЧ, Papp-A, PlGF были оценены как абсолютные числовые значения, так и МоМ ХГЧ в 11-13,6 недель гестации.

Под МоМ (multiple of median, кратное медианы) понимается степень отклонения показателя от медианы (среднего по популяции значения для данного срока беременности).

$$\text{МоМ} = (\text{Значение показателя в сыворотке крови пациентки}) / (\text{Значение медианы показателя для срока беременности}).$$

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В I а группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией были отмечены цифры АД выше 160/100 у 100% пациенток (10 человек), в группе беременных в I б с поздней тяжелой преэклампсией подъемы АД выше 160/100 мм.рт.ст. отмечены в 83,33% (у 20 из 24 пациенток), у 12,50% (3 пациентки) определялась гипертония до 160/100 мм.рт.ст, у 4,17% (1 пациентка) отмечены цифры АД до 140/90 мм.рт.ст. Данный факт показывает, что зачастую прямая корреляция между степенью тяжестью преэклампсии и уровнем артериального давления может отсутствовать. Интересно отметить, что Американский Колледж Кардиологии (ACC) и Американская Ассоциация Сердца (AHA) 2020 рекомендуют давление  $\geq 130/\geq 80$  мм.рт.ст. в качестве идентификационного критерия АГ. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости смещения диапазона цифр АД для установки диагноза «преэклампсия» с 140/90 мм.рт.ст. до 130/80 мм.рт.ст. Этим самым минимизируется число пациентов, попавших в «зону мнимого благополучия», а все дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия могут стать более успешными ввиду их раннего начала.

У всех 10 пациенток в группе с ранней тяжелой преэклампсией была верифицирована различная степень протеинурии: от следовых количеств белка в моче до массивной протеинурии. В группе беременных с поздней тяжелой преэклампсией протеинурия различной степени отмечена у - 75,0 % (18) пациенток. Диапазон уровней фильтруемого белка не дал возможности выявить статистические отличий в группах с различными фенотипами преэклампсии. В связи с этим можно сделать вывод, что целесообразной является оценка любого уровня протеинурии, а не только  $>0,3$  г/л в суточной или 2 порциях разовой мочи с интервалом 6 часов, как рекомендуют действующий клинический протокол. Выделение пациенток даже с малозначимой протеинурией позволит отнести их к группе риска по развитию тяжелой преэклампсии.

Что касается отечного синдрома, вопрос о причислении его к классическим диагностическим критериям преэклампсии является дискуссионным. Согласно клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде», утвержденным в 2021 году, данный симптом исключен из проявлений преэклампсии и рассматривается как отдельная нозология, часто осложняющая беременность, в то время, как ряд авторов продолжают верифицировать данный симптом как клиническое проявление преэклампсии (Tamás P. et al., 2022). Однако, генерализованные и внезапно возникшие отеки предлагается рассматривать как критерий, указывающий на степень тяжести преэклампсии. В данном случае в трактовке уже заложена определенная коллизия: с одной стороны, отеки – это не критерий умеренной преэклампсии, но с другой стороны это признак отрицательной динамики развития умеренной преэклампсии.

В наших исследованиях отечный синдром реализовывался в 70,0% наблюдений (7 человек) в I а группе и у 58,83% пациенток (14 человек) в группе I б.

Наиболее типичной жалобой при обращении пациентов в стационар или на амбулаторном приеме при выявлении тяжелой преэклампсии была головная боль, которую согласно действующим клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде» необходимо рассматривать в аспекте неврологических нарушений для определения степени тяжести преэклампсии наряду с нарушением зрения и отеком зрительного нерва. Исходя из полученных нами данных: в I а группе головная боль фиксирована у 7 из 10 пациенток (70,0%), в I б у 9 (37,50%) рациональным видится рекомендация немедленного дообследования при предъявлении подобной жалобы в виду высоких рисков дальнейших осложнений (Wood Z., Adams S., Jones J. Jr., 2023). Учитывая клиническую значимость указанного симптома, недопустимым является дистанционное консультирование пациентов без возможности контроля уровня артериального давления и назначение анальгетиков без проведения физикального обследования.

При оценке лабораторных данных на себя обращают внимание тромбоцитопения (уровень тромбоцитов в крови менее  $180 \cdot 10^9$ ), гиперкоагуляция (по данным развернутой гемостазиограммы), гипопроteinемия (при уровне общего белка в сыворотке менее 63 г/л) и повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза).

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее типичными клинико-лабораторными проявлениями тяжелой как ранней, так и поздней преэклампсии, в современных условиях являются артериальная гипертензия, протеинурия, отечный синдром, головная боль, а также гипопроteinемия и гиперкоагуляционный синдром.

В дальнейшем в ходе выполнения работы нами были выделены возможные предикторы развития тяжелой преэклампсии и оценена их индивидуальная диагностическая значимость.

Согласно полученным в результате исследования данным возраст пациенток в группе поздней тяжелой преэклампсии составил 37,0 лет [35,0–40,0], что было значимо выше, чем в группе здоровых пациенток, где средний возраст был 31 год [28,0–37,0], ( $p=0,00055$ ), достоверных отличий по данному параметру в группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией, у которых средний возраст пациенток составил 34,0 года [32,0–35,0] и группой здоровых не выявлено ( $p=1,0000$ ).

При изолированной оценке параметров роста и веса, ИМТ пациенток не удалось выявить статистически значимых отличий в группах. Однако, в группе пациенток с поздней тяжелой

преэклампсией средний ИМТ был наибольшим 23,40 кг/м<sup>2</sup> [20,20 – 26,80] и приближался к верхней границе нормы. Очевидным является факт, что не только ожирение является важным и общепризнанным модифицируемым фактором риска заболеваемости, но и пограничные показатели ИМТ должны подвергаться коррекции на этапе проведения прегравидарной подготовки (Ren Q.W., Yang F.F., Han T.B., 2021).

Проведенный на 1 этапе анализ акушерско-гинекологического анамнеза пациенток показал отсутствие достоверных отличий по количеству предшествующих беременностей и родов в анамнезе. Общеизвестным фактором риска реализации преэклампсии является первая беременность, что отражено в большинстве применяющихся за рубежом алгоритмах. В середине прошлого века принятым было позиционирование преэклампсии как «болезни первобеременных» (Robillard P.Y., Dekker G., 2018) однако, подобной закономерности в нашем исследовании выявлено не было.

Обращал на себя внимание высокий процент преждевременных родов в анамнезе в группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией – 20,83% (p=0,0012), что значительно превышает общепопуляционную частоту, однако, в группе с ранней преэклампсией пациенток в преждевременными родами в анамнезе не выявлено. В группе же с поздней тяжелой преэклампсией чаще отмечались неразвивающиеся беременности в анамнезе - 87,50% (p=0,0005), в группе с ранней тяжелой преэклампсией – в 20,00% (p=0,631).

Что же касается хронического эндометрита, частота его составила в группе I б 54,17 %, что значительно превышало таковую в группе здоровых пациенток 18,18% (p=0,0028), однако достоверных отличий для группы I а (с ранней тяжелой преэклампсией) не прослеживается, частота в которой составила 40,0% (p=0,247).

Стоит отметить, что частота прерываний беременности по желанию пациенток максимальна в группе здоровых женщин – 20,83%, что объяснимо фактом преимущественно медикаментозного прерывания, которое, по-видимому, не оказывает неблагоприятного влияния на состояние эндометрия.

Проведенный анализ частоты применения ВРТ в исследуемых группах показал, что в группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией 50% (p=0,0127) беременностей наступили в результате ЭКО, в то время как в группе с поздней тяжелой преэклампсией бесплодие отмечено в 29,17% (p=0,0012), что значительно выше значений в группе здоровых пациенток. Данный факт дает возможность отнести применение ВРТ, а именно ЭКО, и бесплодия к факторам, увеличивающим вероятность реализации тяжелой преэклампсии. Это утверждение требует дальнейшего изучения и выявления истинных причин существующей корреляции: только ли гормональная нагрузка в протоколе оказывает неблагоприятное воздействие, сама ли категория женщин, имеющих бесплодие в анамнезе, имеют дополнительные факторы риска, а, возможно, решающую роль играет отсутствие естественного релаксина желтого тела и обусловленное этим фактом нарушения децидуализации и имплантации (Hendin N., Meyer R., 2023).

На большое значение перенесенной ранее преэклампсии указывают полученные нами результаты: в I а группе (с ранней тяжелой преэклампсией) – частота составила 30,00% (p=0,0124), в I б группе (с поздней тяжелой преэклампсией) – 25% (p=0,0057), в то время как во II (контрольная) группе – 3,03%. Логичным является выделение преэклампсии в анамнезе к факторам риска реализации ее в последующую беременность.

При анализе наличия ВЗОМТ у пациенток исследованных групп наибольшая их частота выявлена в группе пациенток с поздней преэклампсией – 16,67 %, что более, чем в 10 раз превышает таковую в контрольной группе- 1,52% (p=0,0246), в группе с ранней тяжелой

преэклампсией частота составила 10% ( $p=0,616$ ). И хотя частота ВЗОМТ в группе I б достоверно выше, однако, она лишь незначительно превышает общепопуляционные цифры для РФ (4-12% для репродуктивного возраста).

При оценке соматического статуса пациенток выявлено, что артериальная гипертензия без адекватной степени коррекции отмечена в I а группе пациенток в 30,00% ( $p=0,0036$ ), что относит ее к значимым предикторам ранней тяжелой преэклампсии, а также указывает на необходимость содружественной работы акушера-гинеколога и терапевта с целью максимальной коррекции гипертензивного состояния. Для пациенток группы I б частота составила 8,33%, что почти в 3,5 раза ниже, чем в группе I а ( $p=0,353$ ).

Очевидным является факт недооценки степени тяжести гипертензивного синдрома акушером-гинекологом при первичном обращении пациентки для рекомендаций по прегравидарной подготовке. Единственным верным путем к подготовке к беременности пациенток с гипертензивным синдромом является активная просветительская работа, информирующая о необходимости планирования беременности. Также немаловажным является адекватная коррекция антигипертензивной терапии на этапе прегравидарной подготовки с учетом эффективности и безопасности для плода.

Обращает внимание достаточно высокая частота субклинического гипотиреоза в I б группе (с тяжелой преэклампсией) – 25,00%, во II группе (контрольная) – 25,76%, что в большей степени обусловлено эндемичными по дефициту йода территориями проживания пациенток, нежели диагностической значимостью данного признака, однако, в I а группе (с ранней тяжелой преэклампсией) пациенток с гипотиреозом не было. Считается, что частота субклинического гипотиреоза у беременных составляет 2-3%. S. Maraka и соавторы (2016) считают, что субклинический гипотиреоз без проведенной коррекции действительно увеличивает частоту потерь беременностей на ранних сроках, ПОНРП, ПИОВ и смерти новорожденных даже при отсутствии риска реализации преэклампсии.

В ходе анализа частоты ХБП (хронической болезни почек статистической разницы во всех исследуемых группах выявлено не было: в I а группе – 10,0% ( $p=0,8552$ ), I б- 8,33% ( $p=0,6162$ ), в II группе- 3,03%.

Выявить влияние наследственных сердечно-сосудистых заболеваний, а именно артериальной гипертензии у родственников 1 и 2 линии, отмеченных в I а группе в 20,00% ( $p=0,7404$ ), в I б в 16,67% ( $p=0,6801$ ), во II группе в 10,61%, и ранних сосудистых осложнений у родственников, фиксированных только в I б группе в 16,67% ( $p=0,9248$ ), во II в 7,58% не удалось.

При оценке роли различных осложнений беременности на возможность реализации тяжелой преэклампсии, в первую очередь, подвергся анализу факт патологической имплантации. Начавшийся самопроизвольный выкидыш отмечен в 30,0% в I а группе ( $p=1,005$ ), в 16,67% в I б группе ( $p=0,6328$ ) и в 24,24% в группе II. Полученные результаты созвучны с данными одного из последних исследований отдаленных перинатальных исходов у пациенток с гематомами в I триместре, проведенного на британской популяции M. Al-Memar и соавторами (2020). Выявленная нами высокая частота данного осложнения имплантации не дает возможность верифицировать ее в качестве предиктора преэклампсии.

Современные взгляды на преэклампсию исключают отечный синдром из критериев диагностики, и триада Цангемейстера по факту позиционируется как диада, объясняя это тем, что отечный синдром сопровождает и физиологической беременности. Однако, согласно нашим

данным, в группах пациенток с как с ранней и поздней тяжелой преэклампсией отмечены куда более высокие доли пациентов с задержкой жидкости, чем в группе здоровых. О

Отеки в 30 недель гестации является достаточно объективным фактором риска последующей преэклампсии, так как косвенно отражает адекватность функционирования почек, а также требует отнесения пациенток с отечным синдромом к группе высокого риска гипертензивных осложнений. В I а группе частота отечного синдрома составила 70,00% ( $p=0,0036$ ), в I б – 58,33% ( $p=0,353$ ), во II – 9,09%, что еще раз доказывает недооцененность данного диагностического и прогностического критерия.

Была также произведена оценка общей прибавки веса беременной к 30 недельному сроку гестации. Неожиданным, но очень информативным является наименьшая прибавка в весе в группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией 7,00 кг [5,00–8,00], достоверно отличавшаяся от таковой в группе с поздней тяжелой преэклампсией составившей в среднем 11,50 кг [9,00–12,50], ( $p=0,0282$ ), и от группы здоровых пациенток 12,00 кг [10,00–15,00], I а ( $p=0,0013$ ). Сочетание низкой прибавки в весе и отечного синдрома, выявленное нами, является важным предиктором реализации ранней тяжелой преэклампсии.

При анализе частоты гестационного сахарного диабета выявлены следующие данные: в I б группе частота его составила 58,33% ( $p=0,005$ ), в то время как в I а пациенток с данной особенностью выявлено не было, а во II группе – 4,55%. Значительное превышение частоты реализации ГСД в группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией относительно общепопуляционных параметров дает возможность расценивать данную эндокринную патологию в качестве предиктора поздней тяжелой преэклампсии. По-видимому, реализовавшийся ГСД оказывает негативное воздействие, усугубляя существующую компенсированную системную эндотелиальную дисфункцию.

Анемия в 30 недель с равной частотой в 30% встречалась как в группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ( $p=1,0005$ ), так и в группе здоровых беременных, однако в группе пациенток с поздним тяжелым течением заболевания выявлено лишь 8,33% ( $p=0,768$ ) что не дает возможность рассматривать ее в качестве предиктора тяжелой преэклампсии. Разумеется, коррекция анемии крайне важна для профилактики ряда других осложнений беременности.

При оценке диагностической ценности уровня ХГЧ в I а группе средний уровень в МоМ составил 0,83 [0,60–0,90], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 1,05 [0,84–1,47], ( $p=0,1401$ ). В группе II средний уровень в МоМ составил 1,06 [0,72–1,41], что статистически не отличалось ни от группы I а ( $p=0,1536$ ), ни от группы I б ( $p=1,000$ ).

Анализируя же абсолютные показатели ХГЧ, как это предпочтительно делается зарубежными авторами, мы выявили в I а группе средний уровень ХГЧ составил 41,10 нг/мл [26,70–52,40], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 47,50 нг/мл [30,20–61,10], ( $p=0,5708$ ). В группе II средний уровень ХГЧ был 41,55 нг/мл [28,80–63,75], что статистически не отличалось от группы I а ( $p=1,0000$ ), ни от группы I б ( $p=1,000$ ). Как показали наши исследования, уровень ХГЧ как изученный в нг/мл, так и представленный в МоМ нецелесообразен для оценки риска преэклампсии для российской популяции.

Уровень белка, ассоциированного с беременностью, PAPP-a, по алгоритму, предложенному L.C. Roop и соавторами (2009), используется для расчета рисков преэклампсии. В I а группе средний уровень PAPP-A МоМ 0,75 [0,51–0,98], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 1,20 [0,79–1,43], ( $p=0,0879$ ). В группе II средний уровень PAPP-A МоМ составил 0,90 [0,66–1,21], что статистически не отличалось ни от группы I а ( $p=0,6130$ ), ни от группы I б ( $p=0,2879$ ).

При анализе абсолютного уровня PAPP-A в МЕ/л в I а группе средний уровень составил 1354,10 МЕ/л [1081,00–2950,80], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 2817,10 МЕ/л [1689,00–3240,00], ( $p=0,1904$ ). В группе II средний уровень PAPP-A составил 2555,80 МЕ/л [1731,70–3980,30], что статистически не отличалось ни от группы I а ( $p=0,1163$ ), ни от группы I б ( $p=1,000$ ). Изолированная оценка параметра PAPP-A также является малоинформативной для российской популяции.

В исследовании также анализировался уровень плацентарного фактора роста, PlGF, чей недостаток достаточно изучен в патогенезе преэклампсии. В группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией средний уровень фактора роста составил 18,00 пг/мл [11,80–21,30], достоверно не отличаясь как от уровня в группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией 20,85 пг/мл [18,90–25,55] ( $p=0,0980$ ), так и от уровня в контрольной группе- 21,20 пг/мл [17,35–30,00] ( $p=0,0530$ ).

При оценке в МоМ в I а группе средний уровень PlGF был 0,68 [0,43–0,85], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 0,82 [0,68–0,91], ( $p=0,2345$ ). В группе II средний уровень PlGF МоМ составил 0,76 [0,56–0,95], что статистически не отличалось ни от группы I а ( $p=0,3685$ ), ни от группы I б ( $p=1,000$ ). Иными словами, уровень PlGF как изученный в пг/мл, так и представленный в МоМ нецелесообразен для оценки риска преэклампсии для российской популяции.

Согласно полученным в нашем исследовании данным, ни один из биохимических маркеров, анализируемых в момент проведения I скринингового исследования, не применим в качестве предиктора развития тяжелой преэклампсии.

При оценке информативности уровня артериального давления, измеренных на обеих руках в момент проведения скрининговых тестов, получены следующие результаты: у пациенток с реализовавшейся поздней тяжелой преэклампсией статистически достоверным является повышение систолического и диастолического артериального давления на обеих руках по сравнению с группой здоровых пациенток, в группе с ранней тяжелой преэклампсией данного соответствия выявлено не было.

При оценке уровня САД получены тождественные данные: В I а группе средний уровень САД составил 80,00 мм рт.ст. [78,10–83,67], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 84,70 мм рт.ст. [81,65–93,30], ( $p=0,5270$ ). В группе II средний уровень САД 80,00 мм рт.ст. [83,30–84,09], что статистически не отличалось от группы I а ( $p=1,0000$ ), однако было достоверно ниже, чем в группе I б ( $p=0,0016$ ). По нашему мнению, в качестве предикторов поздней тяжелой преэклампсии могут быть использованы как абсолютные числовые параметры АД, так и САД.

В ходе оценки диагностической значимости уровня ПИ в маточных артериях (МА), широко рекомендуемого к изучению с целью прогнозирования тяжелой преэклампсии в мировом научном сообществе, не было выявлено достоверной разницы в данном параметре между группами как при изолированной оценке в каждой из маточных артерий, так и при оценке в МоМ. У пациенток I а группе средний ПИ в ЛМА составил 1,75 МоМ [1,17–2,34], достоверно не отличаясь группы I б- 1,54 МоМ [1,22–1,79], ( $p=0,8247$ ). В группе II средний уровень ПИ в ЛМА составил 1,55 МоМ [1,16–1,99], что статистически не отличалось ни от группы I а ( $p=1,0000$ ), ни от группы I б ( $p=1,0000$ ). По нашим данным прогностическое значение оценки ПИ МА для российской популяции является неинформативным.

В ходе анализа перинатальных исходов выявлено, что оперативное родоразрешение наиболее часто применялось в группах I а и I б, превышая общепопуляционные параметры более,



чем в 2,5 раза. Средний срок родоразрешения в группе ранней тяжелой преэклампсии составил 29,00 недель [27,00–30,00], достоверно отличаясь группы пациенток с поздней тяжелой преэклампсией- 37,00 недель [37,00–38,00] ( $p=0,0460$ ) и от группы здоровых пациенток 39,00 недель [38,00–39,00] ( $p=0,0000$ ).

Проведенная оценка массы плода при манифестации тяжелой преэклампсии дает четкое представление о патогенезе заболевания: развитие ранней тяжелой преэклампсии в большей степени коррелирует с манифестацией первичной плацентарной недостаточности, так как именно при ранней преэклампсии фиксируется больший процент родов маловесными для гестационного срока плодами, либо детей с задержкой роста плода. СЗРП был верифицирован у 50% пациенток с ранней тяжелой преэклампсией, что красноречиво указывает на справедливость плацентарной теории развития патологического состояния. В группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией число новорожденных с СЗРП было в 4 раза меньше и составило 12,5%, что лишь незначительно превышало общепопуляционные данные.

Средняя масса плода при рождении в I а группе (с ранней тяжелой преэклампсией) составила 898,50 г [600,00–1300,00], достоверно отличаясь от I б (с поздней тяжелой преэклампсией)- 3150,00 г [2700,00–3500,00], ( $p=0,0010$ ). В группе II (контрольная) средняя масса составила 3435,00 г [3085,00–3635,00], что достоверно отличалось от группы I а ( $p=0,0000$ ), но не имело статистической разницы группой I б ( $p=0,0703$ ).

У пациенток с ранней тяжелой преэклампсией оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни после рождения была достоверно более низкой в сравнении с группой здоровых пациенток. На 1 минуте после рождения в I а группе средняя оценка составила 6,00 баллов [5,00–6,00], достоверно отличаясь группы I б- 8,00 баллов [8,00–8,00], ( $p=0,0050$ ) и группы II 8,00 баллов [8,00–9,00], ( $p=0,0000$ ). Разница между группами I б и II также была верифицирована ( $p=0,0494$ ). На 5 минуте после рождения в I а группе средняя оценка по шкале Апгар составила 7,00 баллов [6,00–7,00], достоверно отличаясь группы I б- 9,00 баллов [9,00–9,00], ( $p=0,0142$ ) и группы II 9,00 баллов [9,00–10,00], ( $p=0,0000$ ). Согласно полученным данным, можно утверждать, что ранняя тяжелая преэклампсия ассоциирована с большим числом постнатальных осложнений и рисков для плода, нежели поздняя, что делает ее профилактику и своевременную диагностику одной из первостепенных задач современного акушерства.

На 2 этапе нашей работы при анализе комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии, применяемого в алгоритме PerkinElmer в группе I а выявлено 6 человек (60,00%) с позитивным тестом, в группе I б 10 человек (41,67%) с положительными тестами. Полученные данные оказались в целом созвучны с данными, заявленными в оригинальном исследовании. Согласно комбинированному, мультицентровому, рандомизированному исследованию ASPRE завершеному к 2017 году и проведенному на базе 60000 беременных европейской популяции, частота верификации ранней преэклампсии составила 76,6%, поздней- 38,4%, частота же ложноположительных результатов была 10%. Однако, в группе II выявлено 10 человек (15,15%) пациентов с ложноположительными тестами, что превышает статистические данные более, чем на 5%. Чувствительность теста составила 47,05%, специфичность 84,38%, положительная прогностическая ценность 61,54%, отрицательная прогностическая ценность 75,65%. Иными словами, данный тест, особенно его отрицательный результат, имеет высокую степень информативности и может быть рекомендован для использования в российской популяции.

Результатом нашей работы явилось создание динамической модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности (Таблица 1).

Таблица 1 –Динамическая модель ранней предикции преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности

Значимые предикторы преэклампсии	Баллы*	Кратность вероятностной реализации преэклампсии при наличии предиктора	p
<b>Анамнестические данные</b>			
Преэклампсия в анамнезе	2	10	p <sup>1</sup> -0,0124 p <sup>2</sup> -0,0057
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	1	3/2	p <sup>2</sup> -0,0005
Хронический эндометрит	1	3	p <sup>2</sup> -0,0028
Бесплодие/ применение ЭКО	1	7/4	p <sup>2</sup> -0,0012/ p <sup>1</sup> -0,0127
Преждевременные роды в анамнезе	1	3	p <sup>2</sup> -0,0012
<b>Особенности соматического статуса</b>			
Хроническая АГ	2	20	p <sup>1</sup> -0,0057
ВЗОМТ	2	11	p <sup>2</sup> -0,0246
Возраст более 35 лет	1	-	p <sup>2</sup> -0,0005
<b>Особенности течения настоящей беременности</b>			
Отечный синдром в 30 недель гестации, либо ранее	1	7	p <sup>1</sup> -0,0036
ГСД	2	13	p <sup>2</sup> -0,005
САД в 11-13 недель 6 дней гестации более 80 мм.рт.ст	1	-	p <sup>2</sup> =0,0016

Примечание: p<sup>1</sup> – между группой Ia и II, p<sup>2</sup> – между группой Ib и II; При кратности вероятностной реализации преэклампсии при наличии предиктора более 10 раз признаку присваивалось 2 балла, при меньшем-1 балл.

При сумме баллов по указанным признакам 2 и более пациентка относится к группе высокого риска, и ей необходимо провести аспиринопрофилактику.

При оценке информативности разработанной нами модели выявлено, что чувствительность составила 60,0%, специфичность 75,0%, положительная прогностическая ценность 70,6%, отрицательная прогностическая ценность 65,2%. Данная модель является высокоинформативной, наиболее значимым является именно положительный результат теста, и может быть применена повсеместно в виду ее простоты и незатратности.

Следовательно, предложенная динамическая модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности имеет высокую степень информативности и может быть применена в рутинной практике врача амбулаторного звена для своевременной коррекции тактики и наблюдения за беременной пациенткой.

При сравнительной оценке комбинированного скрининга 1 триместра и предложенного нами алгоритма выявлено, что в группе высокого риска выявлено 95% соответствие (19 из 20

человек с высоким риском преэклампсии по данным комбинированного скрининга попало в группу высокого риска по данным динамической модели предикции тяжелой преэклампсии).

Учитывая данный факт, рекомендуется широкое использование алгоритма, основанного на оценке факторов риска в повседневной практике акушера-гинеколога в виду возможных динамических изменений соматического статуса пациентки в течение беременности, что может вести к нарастанию рисков реализации преэклампсии.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ РАБОТЫ**

Перспективным направлением по теме данной диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение возможностей прогнозирования развития тяжелой преэклампсии на этапе предгравидарной подготовки.

### **ВЫВОДЫ**

1. К наиболее типичным клинико-лабораторным проявлениям тяжелой преэклампсии в современных условиях относятся артериальная гипертензия, протеинурия, отечный синдром, головная боль, гипопроотеинемия и гиперкоагуляционный синдром.

2. Основными предикторами тяжелой преэклампсии по данным акушерского и гинекологического анамнеза у беременных являются: преждевременные роды, неразвивающаяся беременность и преэклампсия в анамнезе, хронический эндометрит, бесплодие, ЭКО и ВЗОМТ. Среди соматических особенностей наиболее клинически значимым критерием ранней предикции тяжелой преэклампсии является беременность на фоне АГ. Среди осложнений течения настоящей беременности имеющих наиболее негативный вклад в реализацию тяжелой преэклампсии имеют отечный синдром и ГСД, а также высокие цифры АД, верифицированные на 1 скрининге

3. Использование комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации является оптимальным, так как дает наиболее раннюю информацию о пациентках группы высокого риска реализации преэклампсии. Положительная прогностическая ценность его составила 61,54%, отрицательная же 75,65%, чувствительность 47,05%, специфичность 84,38%.

4. Разработанная динамическая модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанная на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности риска имеет высокую диагностическую ценность. Положительная прогностическая ценность составила 70,59%, отрицательная прогностическая ценность - 65,22%, чувствительность 60,00%, специфичность 75,00%

5. Информативность разработанной динамической модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности сопоставима с комбинированным скринингом с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней: в группе пациенток высокого риска выявлено 95% соответствие.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При наблюдении беременности в 1 триместре рекомендуется проводить комбинированный скрининг с расчетом риска преэклампсии, предложенный компанией Perkin Elmer.

В рутинной практике врача амбулаторного звена рекомендовано использовать динамическую модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанную на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности в виду возможных динамических изменений соматического статуса пациентки, ведущих к нарастанию рисков реализации преэклампсии

Пациенткам группы высокого риска по развитию преэклампсии, выявленным с помощью предложенной нами динамической модели предикции данного осложнения, рекомендовано максимально раннее проведение ГТТ с последующим тщательным самоконтролем гликемии у пациенток с ГСД.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Герасимова, И.В. Возможности прогнозирования развития преэклампсии в ранние сроки беременности / И.В. Герасимова, И.В. Сахаутдинова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2018. – № 05 (13). – С. 21-24.
2. Сахаутдинова, И.В. Оценка информативности антропометрических параметров и ряда осложнений беременности для предикции преэклампсии / И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова // **Мать и Дитя в Кузбассе**. – 2022. – № 02. – С. 16-20.
3. Сахаутдинова, И.В. Гестационный сахарный диабет как возможный предиктор реализации поздней преэклампсии / И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова // **Медико-фармацевтический журнал "Пульс"**. - 2022. - Т. 24, № 5. - С. 150-154.
4. Сахаутдинова, И.В. Информативность оценки уровня плацентарного фактора в сроке гестации 11-14 недель как предиктора преэклампсии / И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова // **Современная наука. Актуальные вопросы теории и практики. Серия Естественные и технические науки**. – 2022. – № 04. – С. 220-22.;
5. 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. – № 04 (100). – С. 14-17.
6. Сахаутдинова, И.В. Возможности прогнозирования развития преэклампсии в ранние сроки беременности / И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова // **Актуальные вопросы современной медицины: сборник научных трудов по итогам конференции**. – Екатеринбург, 2018. – С. 14–16.
7. Герасимова, И.В. Комплексная оценка рисков развития преэклампсии в ранние сроки беременности / И.В. Герасимова, И.В. Сахаутдинова // **О некоторых вопросах современной медицины: сборник научных трудов по итогам конференции**. – Челябинск, 2018. – С. 7–8.
8. Герасимова, И.В. Оценка перинатальных исходов у пациенток с преэклампсией / И.В. Герасимова, И.В. Сахаутдинова // **Актуальные вопросы и достижения в медицине: сборник научных трудов по итогам международной научно–практической конференции**. – Самара, 2022. – С. 6–9.
9. Сахаутдинова, И.В. Оценка и информативности среднего артериального давления, фиксированного в сроке 11–14 недель как предиктора преэклампсии / И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова // **Передовые научно–технические и социально–гуманитарные проекты в современной науке: сборник статей V Международной научно–практической конференции**. – М., 2022. – С. 16–19.

10. Сахаутдинова, И.В. Оценка рисков преэклампсии в 1 триместре беременности/ И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы конгресса. – М., 2018. – С. 18.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ХГЧ – хорионический гонадотропин  
РАРР–А – белок, ассоциированный с беременностью  
АГ – артериальная гипертензия  
САД – среднее артериальное давление  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии  
ПИ – пульсационный индекс  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ГСД – гестационный сахарный диабет  
ЛМА – левая маточная артерия  
ПМА – правая маточная артерия  
СЗРП–синдром задержки роста плода  
МоМ – multiple of median, кратное медианы  
ИМТ – индекс массы тела  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение  
ВЗОМТ – воспалительное заболевание органов малого таза  
ACOG – американский колледж акушеров и гинекологов  
FIGO – международная федерация акушеров–гинекологов  
PIGF – плацентарный фактор роста  
sFLT–1 – растворимая fms–подобная тирозинкиназа–1