

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Казанчи Фатима Байзетовна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Андреева Маргарита Дарчоевна

Краснодар – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
 ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	 15
1.1 Роль преэклампсии как патологии беременности	15
1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе преэклампсии	18
1.3 Прогностические и предиктивные маркеры относительного риска развития преэклампсии	24
1.4 Терапевтические стратегии в лечении преэклампсии	32
1.4.1 Эфферентная терапия	32
1.4.2 Рекомбинантные проангиогенные факторы	34
1.4.3 Лекарственные средства на основе кодирующих нуклеиновых кислот	35
1.4.4 Лекарственная терапия преэклампсии	36
1.4.5 Прием ацетилсалициловой кислоты для профилактики преэклампсии	38
 ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	 41
2.1 Селекция пациенток по группам исследования	43
2.1.1 Селекция пациенток в исследование и формирование обследованных групп пациенток	43
2.1.2 Селекция пациенток в группы клинико-лабораторного наблюдения	43
2.1.3 Селекция пациенток в группу генетического ретроспективного исследования по типу «случай-контроль»	46

2.2	Методы исследования, используемые в клиническом наблюдении за пациентками с преэклампсией	47
2.2.1	Клинические методы исследования	48
2.2.2	Лабораторные методы исследования	49
2.2.3	Иммуноферментный анализ	49
2.2.4	Морфологические методы обследования	50
2.2.5	Молекулярно-генетическое исследование	52
2.2.6	Инструментальные методы диагностики	56
2.3	Статистические методы исследования	57
2.3.1	Описательная статистика	57
2.3.2	Статистические инструменты в оценке данных генетических исследований	58
2.3.3	Статистические инструменты в создании прогностических моделей развития преэклампсии	60

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОК (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1	Общая характеристика обследуемых групп на этапе включения в исследование	62
3.2	Акушерско-гинекологический анамнез пациенток, включенных в исследование	66
3.3	Эпидемиологический анамнез и сопутствующие заболевания беременных, включенных в исследование	71

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

4.1	Клинические исходы беременности и родов у беременных обследуемых групп	75
-----	--	----

4.2 Результаты лабораторного обследования потенциальных маркеров преэклампсии	80
4.2.1 Результаты иммуноферментного анализа уровня плацентарного фактора роста в сыворотке крови у беременных основной группы и группы сравнения	81
4.2.2 Результаты иммуноферментного анализа уровня рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа в сыворотке крови у беременных основной группы и группы сравнения	83
4.2.3 Данные сравнительного анализа соотношения уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа / плацентарного фактора роста в сыворотке крови у беременных основной группы и группы сравнения	85
4.3 Результаты морфологического исследования плацентарной ткани у пациенток обеих групп	87
4.3.1 Гистологическое исследование плацентарной ткани у пациенток основной группы и группы сравнения	87
4.3.2 Иммуногистохимическое исследование плацентарной ткани у пациенток группы риска по развитию преэклампсии и группы сравнения	89
4.3.3 Сравнение данных морфологического исследования плацентарной ткани у пациенток основной группы и группы сравнения	90
4.4 Построение прогностической модели преэклампсии при помощи статистического анализа	92
4.4.1 Анализ корреляционных связей между количественными и качественными признаками	92
4.4.2 Прогностические модели	99
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)	108

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ	120
6.1 Селекция пациенток в исследование и формирование групп клинического наблюдения	121
6.2 Выбор объема обследования и длительность клинического наблюдения за пациентками	123
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	141
Выводы	142
Практические рекомендации	144
Перспективы дальнейшей разработки темы	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	189
ПРИЛОЖЕНИЯ	195
Приложение А. Акты внедрения	195
Приложение Б. Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ	199

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) – полипатогенетическое осложнение беременности, характеризующееся нарушением процессов адаптации организма женщины к беременности, в патофизиологической основе которого лежит генерализованный ангиоспазм, наиболее часто клинически проявляющийся артериальной гипертензией, протеинурией и выраженными отеками [5, 26, 44, 165]. ПЭ остается нерешенной проблемой современного акушерства и является одним из самых тяжелых осложнений беременности. По данным ВОЗ распространенность ПЭ в 7 раз выше в развивающихся странах, чем в развитых странах [27, 226, 227, 248]. Данное заболевание является одной из ведущих причин материнской заболеваемости. ПЭ чаще всего проявляется с 20-й недели беременности и заканчивается сразу или через некоторое время после родоразрешения [4, 35, 37, 71, 280].

В зависимости от срока беременности принято выделять раннюю (возникшую до 34 нед.) и позднюю (после 34 нед.) ПЭ. Многие зарубежные авторы считают ранней ПЭ, ведущую к родоразрешению до 34 нед., а поздней ПЭ – ведущую к родоразрешению после вышеуказанного срока беременности. По степени тяжести выделяют умеренно выраженную и тяжелую ПЭ [17, 220, 260]. При этом наиболее часто ранняя ПЭ бывает тяжелой, а поздняя – умеренно выраженной.

ПЭ может приводить к развитию плацентарной недостаточности, задержке роста плода, что в свою очередь ведет к увеличению частоты преждевременных родов и повышению частоты оперативного родоразрешения. Основное лечение тяжелой ПЭ – срочное родоразрешение, после стабилизации состояния пациентки [3, 220, 227, 274, 280].

Скрининг первого триместра, разработанный фондом медицины плода (FMF) включает в себя анамнез, отягощающие факторы, среднее артериальное

давление (САД) и скорость кровотока в маточной артерии, доплерометрию [17, 20, 78, 260, 274]. Однако показано, что исследование биомаркеров: ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (PAPP), плацентарного фактора роста (PLGF), является наиболее эффективным для диагностики ПЭ. Частота возникновения ПЭ до 37 недель у женщин в скрининге алгоритмом FMF выше, по сравнению с частотой возникновения ПЭ в группе скрининга на основании алгоритмов прогнозирования Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG) и Национального института охраны здоровья и клинического совершенствования (NICE) [80, 176, 204].

Исследование, проведенное для оценки эффективности комбинированного скрининга первого триместра FMF с рекомендациями NICE по скринингу ПЭ, показало, что скрининг ПЭ первого триместра на основании биомаркеров и данных анамнеза превосходит эффективность скрининга по рекомендации NICE. Алгоритм FMF для скрининга ПЭ в первом триместре выявляет > 90 % случаев ранней ПЭ и 75 % ПЭ до 37 недели при ~10 % доле положительных результатов [33, 83, 109].

Таким образом, исследование биомаркеров может быть эффективным для ранней оценки относительных рисков заболевания, как у бессимптомных беременных, так и у женщин с высоким анамнестическим риском, что делает изучение модифицированного скрининга и его влияния на прогнозирование ПЭ актуальной задачей для практического здравоохранения.

Степень разработанности темы

Несмотря на отсутствие единой концепции ПЭ большинство авторов сходятся во мнении, что основная событийная точка патогенеза, после чего происходит полифуркация дальнейших клинических событий, находится в области ишемизации и дисфункции плаценты вследствие недостаточности маточно-плацентарного кровотока [4, 13]. Современные данные демонстрируют, что плацента, являясь временным органом эндокринной системы, синтезирует широкий спектр биологически активных субстанций, при этом профиль секреции зависит от функционального состояния плацентарной

ткани, которая, в свою очередь, зависит от множества причин [8, 39, 91, 165]. Например, плацентарный мозаицизм приводит к плацентарной недостаточности и снижению секреторной активности плаценты, а недостаточное кровоснабжение или ишемия плацентарной ткани приводит к изменению профиля секреции. Нарушения или изменения профиля секреции плаценты могут развиться за некоторое время до манифестации клинических событий [26, 28]. Поэтому идентификация измененных уровней серологических плацентарных гормонов и цитокинов находится под пристальным вниманием акушерского сообщества как потенциальных маркеров развития того или иного неблагоприятного события [17, 20, 204, 260, 274]. Так как на сегодняшний день эффективного лечения ПЭ не существует, то все исследования направлены на изучение ранних предикторов развития данной патологии. Исследование плацентарных факторов, демонстрирующих аномальную экспрессию в плацентарной ткани при ПЭ, а также оценка их потенциального использования для раннего прогнозирования или раннего выявления является актуальной задачей современного акушерства [4, 20, 67, 260, 271]. Классически анализируемые факторы риска недостаточно точны и крайне субъективны, что не позволяет их эффективно использовать для прогнозирования ПЭ, а выявление женщин группы высокого риска по развитию ПЭ значимо для своевременного начала профилактических мероприятий с целью предотвращения развития ПЭ и ее осложнений [5, 9, 271]. Все вышеуказанное свидетельствует о недостаточной разработанности темы исследования.

Цель исследования – улучшение прогнозирования преэклампсии путем определения ее предикторов у пациенток высокой группы риска для снижения частоты запоздалой диагностики заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить концентрации плацентарного фактора роста PLGF и рецептора к васкулярно-эндотелиальному фактору роста 1 VEGFR1 в I и II триместре у беременных с исходно неосложненной гестацией, реализовавшейся в преэклампсию.

2. Оценить практическую значимость и корреляционную связь между факторами риска развития преэклампсии в исследуемых группах.

3. Выявить значимые клинико-генетические параллели при исследовании полиморфизмов генов метилтетрагидрофолатредуктазы (677C/T и 1298A/C), метиленсинтетазы-редуктазы (A2756G), эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (G894T), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (-675,5G > 4G), альфа-актина-3 (C > T (R577X), внутриклеточного рецептора кальцитриола (2A > G), коллагена II типа класса альфа-1 (Hh-полиморфизм) в исследуемых группах.

4. Провести гистологический анализ плацентарной ткани с определением иммуногистохимического статуса образцов плаценты у здоровых беременных и беременных с преэклампсией.

5. Разработать, внедрить и оценить патогенетически обоснованный подход к тактике ведения пациенток для прогнозирования преэклампсии в I триместре.

6. Провести сравнительное исследование по эффективности использования ацетилсалициловой кислоты в профилактике преэклампсии беременных группы высокого риска в течение гестации.

Научная новизна:

1. Впервые в проспективном исследовании у беременных, имеющих различные анамнестические факторы риска (ожирение, курение, развития преэклампсии в предыдущей беременности, многоплодная беременность, заболевания щитовидной железы, артериальная гипертензия в анамнезе, преэклампсия в анамнезе), проведено сравнение частоты их встречаемости с соотношением VEGFR1/ PlGF в динамике.

2. На основании результатов, полученных в исследовании, разработана нейросетевая модель прогнозирования преэклампсии, учитывающая анамнестические, клинические факторы риска и лабораторные показатели, позволившая прогнозировать развитие преэклампсии.

3. Впервые на основании иммуногистохимического (ИГХ) исследования изучены маркеры экспрессии молекул сосудистой адгезии CD31 (PECAM-1) и

эндоглина CD105 в плацентарной ткани у беременных в зависимости от рисков развития преэклампсии и исходов беременности.

4. Впервые показана роль 8 генетических полиморфизмов у беременных женщин с разным риском развития преэклампсии.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты ИГХ и молекулярно-генетического исследования позволили расширить теоретические представления о патогенезе ПЭ, основанные на теории эндотелиальной дисфункции.

Создание математической биомаркерной модели прогнозирования риска ПЭ, основанной на определении соотношения уровней VEGFR1/PlGF в сыворотке крови беременных женщин с учетом полученных данных клинико-лабораторного исследования и ее внедрение, позволило спрогнозировать развитие преэклампсии с точностью метода в 76,5 %, чувствительностью в 62,5 %, специфичностью в 90,2 %.

Данные проспективного наблюдения за женщинами с высоким риском развития ПЭ в течение беременности, принимавших препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), с клинико-лабораторным сопровождением на протяжении исследования, подтверждают эффективность профилактики ПЭ приемом АСК в диапазоне низких доз (75 мг).

Методология и методы исследования

Научное исследование представляет собой серию клинических наблюдений со сравнением количественных и качественных признаков в несвязанных выборках. Первая часть научного исследования представляет собой классическое сравнение двух клинических групп, различающихся по одному дискретному фактору (риск развития ПЭ). Вторая часть исследования является сравнением влияния определенного фактора (прием препаратов АСК) на течение и исходы беременностей в относительно однородной выборке. Таким образом, объектом исследования выступили женщины с различным риском развития ПЭ. Научная работа выполнена с последовательным использованием клинического, лабораторного эхографического,

морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического и статистического методов. Предмет исследования – лабораторные маркеры ПЭ. Методология и методы исследования основаны на комплексной оценке клинических, анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик пациенток с ПЭ. Забор, доставка и хранение биологических образцов производилось согласно инструкции к наборам реагентов на базе центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Положения, выносимые на защиту:

1. Измерение уровня сывороточных маркеров PIGF, VEGFR1 наиболее информативно во втором триместре беременности (20–22 неделя беременности), что важно для ранней предикции ПЭ.
2. Выявленные изменения в плацентарной ткани при морфологическом и гистологическом исследовании влияют на массо-ростовые показатели новорожденных, разница при сравнении медиан массы тела новорожденных при рождении достигла критического уровня значимости ($p < 0,05$), что было подтверждено различием в удельном весе новорожденных с диагнозом гипотрофия плода (11,6 % vs 0; $\chi^2 = 5,428$, $p = 0,02$).
3. Определение генетических полиморфизмов 677C/T (rs1801133) в гене *MTHFR* и 5G/4G (rs1799768) в гене *SERPINE1* (PAI-1) представляет собой инструмент стратификации риска развития преэклампсии у беременных.
4. Создание нейросетевой модели позволило усовершенствовать скрининговое исследование по выявлению групп риска ПЭ.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведена серия проспективных клинических наблюдений беременных с различным риском развития ПЭ ($n = 102$). О достоверности полученных результатов свидетельствуют данные обследования беременных с первого триместра беременности до выписки из родильного дома, включающей

перспективное серологическое исследование маркеров ПЭ, молекулярно-генетическое исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с возможным риском развития ПЭ, ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного кровотока, данные иммуногистохимического исследования плацентарной ткани. Научные положения наглядно документированы соответствующими таблицами, графиками, рисунками с демонстрацией данных статистического анализа. На основании результатов проведенных исследований обоснована прогностическая ценность исследуемых маркеров ПЭ с построением нейросетевых моделей, в основу которых положен анализ ROC-кривых прогностической значимости исследуемых маркеров.

Диссертационное исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России № АААА-А20-120071690053-6 «Репродуктивное здоровье семьи в интергенетическом интервале» (2020–2025 гг.). Научная работа поддержана грантом «Умник» в 2024 году.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на: III научно-образовательном форуме «Всероссийская научная школа "Медицина молодая"» (Москва, 2023 г.), всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2024 г.), на III студенческом конкурсе «ЮниТИ: Юность, Талант, Инновации» на базе Всероссийского научно-исследовательского института медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Москва, 2025 г.).

В завершённом виде диссертация представлена и обсуждена на объединённом заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2, кафедры акушерства гинекологии и перинатологии № 1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России от 22 октября 2025 года протокол № 3.

Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики,

лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний», п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Внедрение результатов исследования. Полученные в ходе диссертационной работы данные внедрены в лечебную работу акушерско-гинекологического отделения и женской консультации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская межрайонная больница имени К.М. Батмена», женской консультации государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края в образовательную работу кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 и используются в обучении ординаторов и научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (приложение А).

Личный вклад автора

Диссертантом изучены современные источники литературы, самостоятельно сформулированы цель и задачи, тщательно проработана методология исследования. Все беременные женщины, включенные в исследование, находились под наблюдением лично соискателя. Диссертантом была проведена статистическая обработка и интерпретированы полученные результаты, а также сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из которых 7 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к

ним, в том числе получены 2 свидетельства о регистрации программ электронных вычислительных машин (приложение Б).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 308 наименований, в том числе 44 русскоязычных и 264 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 70 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Роль преэклампсии как патологии беременности

ПЭ, являясь вариантом эндотелиальной дисфункции, описанной в иностранной литературе наряду с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и синдромом задержки роста плода [4, 9, 26], продолжает оставаться одной из основных причин патологии беременности и плода, осложняя до 5–10 % всех беременностей во всем мире [24, 28, 37]. Основной особенностью данного заболевания является манифестация после 20 недель беременности, причиной которой является неполноценная инвазия трофобласта/плаценты в спиральные артерии и недостаточность кровоснабжения в системе «мать-плацента-плод» [87, 89, 144, 221, 233, 241, 244, 264].

ПЭ также является независимым фактором риска респираторного дистресс-синдрома новорожденных и бронхолегочной дисплазии у новорожденных [100, 186]. Несколько исследований продемонстрировали, что бронхолегочная дисплазия характеризуется нарушением ангиогенеза в легких. При ПЭ у беременных уровень sFlt-1 (растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1; по другой номенклатуре – sVEGFR-1: растворимая форма рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа) в амниотической жидкости заметно повышается пропорционально её концентрации в материнской сыворотке [55, 88, 101]. Маркер sFlt-1 в амниотической жидкости приводит к нарушению ангиогенеза и повышению риска развития бронхолегочной дисплазии. В эксперименте внутриамниотическое введение sFlt-1 у беременных крыс на поздних сроках

беременности приводило к бронхолегочной дисплазии и легочной гипертензии [138]. Аналогичное противодействие sFlt-1 нейтрализующим антителом, предотвращало развитие пограничного расстройства личности на крысиной модели [66].

С учетом генетических предикторов, ПЭ является фактором риска краткосрочных и долгосрочных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений [157, 165, 192, 198, 216]. В краткосрочной перспективе пациентки с ПЭ в анамнезе относятся к высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [60, 130]. Клинико-лабораторные наблюдения и экспериментальные исследования демонстрируют, что sFlt-1 может быть ключевым связующим звеном между повышенным риском кардиомиопатии у пациентов с ПЭ в анамнезе [83, 196, 199]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность от данной патологии отличается в зависимости от дебюта заболевания во время беременности: ПЭ с поздним дебютом более значима в долгосрочной перспективе (OR = 9,54; 95 % ДИ: 4,50–20,26), чем при раннем дебюте ПЭ (OR = 1,26; 95 % ДИ: 1,26–3,44). Женщины с поздним дебютом заболевания, с рецидивирующей ПЭ при последующих беременностях подвергаются еще большему риску [81, 157, 181].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали повышенный риск развития почечной недостаточности [85, 160, 164, 228], метаболического синдрома [85], сахарного диабета [229, 249], когнитивной дисфункции [71, 180, 222], ишемического инсульта [153, 164, 180]. Несмотря на то, что основной патогенетически значимый фактор sFlt-1 снижается после родоразрешения, при обследовании через два года после родов было продемонстрировано, что у женщин с ПЭ в анамнезе были изменены ангиогенные профили и резистентность к инсулину по сравнению с женщинами без ПЭ в анамнезе [19, 25, 225]. В другом исследовании было продемонстрировано, что уровни sFlt-1 в послеродовом периоде у женщин с ПЭ коррелировали с последующими маркерами сосудистого старения, сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний почек, сахарного диабета и цереброваскулярной дисфункцией [157].

Хотя ПЭ и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие факторы риска, в том числе генетически детерминированные [155, 236], в настоящее время нет точного понимания, является ли ПЭ просто маркером или же является фактическим медиатором будущего заболевания, имеющим патогенетическую основу за счет стимулов, возникающих в период беременности [5, 17, 27]. Проведенные исследования показали, что включение истории гипертонических расстройств во время беременности в модели прогнозирования риска, существенно не улучшило модели его оценки [158, 256]. Однако многие авторы предполагают, что повреждение сосудов и эндотелиальная дисфункция, инициированная ПЭ, может увеличить риск будущего заболевания независимо от других имеющихся факторов: ранее существовавшая гипертензия, сахарный диабет, ожирение у родственников первой линии родства пациенток с ПЭ [117]. По данным Норвежского реестра рождений предположили, что подверженность ПЭ сама по себе, а не семейная агрегация факторов риска, может объяснить повышенный риск развития хронической болезни почек в будущем [142].

Экспериментальная индукция ПЭ путем сверхэкспрессии sFlt-1 у лабораторных животных приводит к долговременным изменениям в протеоме плазмы, которые коррелируют с изменениями, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20, 31, 139]. Также было продемонстрировано, что sFlt-1-индуцирует некоторые компоненты нейроэндокринной системы: повреждение во время беременности приводит к повышенной чувствительности гладкомышечных клеток к воздействию вазоконстрикторов и минералокортикоидных рецепторов к специфическим лигандам, что способствует развитию послеродовой гипертензии в ответ на типичные стрессоры [8, 43, 272]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что воздействие высоких уровней sFlt-1 во время беременности приводит к модулированию сердечно-сосудистой и нейроэндокринной системы, которая после беременности более активно реагирует на специфические стимулы.

1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе преэклампсии

В контексте полученных данных превалирующая патогенетическая теория плацентарной недостаточности, сформировавшаяся после последней волны инвазии трофобласта на 18–20 неделях беременности, является ключевым событием, определяющим остальные звенья патогенеза [2, 16, 22, 32, 40]. Следует отметить, что инвазия трофобласта происходит в несколько условно разделенных этапов. В сроке от 6 до 12 недели беременности происходит инвазия цитотрофобласта в строму децидуальных тканей, который достигает эндометриальных сегментов спиральных артерий. На вторую волну инвазии трофобласта приходится интервал с 16 по 18 неделю гестации, когда эндоваскулярное проникновение расширяется до миометриальных сегментов спиральных артерий матки, где полностью ликвидируются миоциты в артериальных сосудах субплацентарной зоны матки, в связи с чем сосуды становятся ареактивными к действию вазопрессорных нейрогуморальных регуляторов [24, 36, 42]. В период с 20 по 23 недели происходит окончательное закрепление ворсин, что обеспечивает потенциал для прироста материнского кровотока [28, 29, 39]. Вследствие дефицита микроциркуляторного кровоснабжения ишемизированная плацента в зависимости от профиля экспрессии генов выделяет ряд гуморальных факторов и цитокинов в системный кровоток, которые определяют вариабельность симптоматики, проявляющейся в различной степени выраженности различных симптомов, таких как гипертензия, протеинурия, отеки, биохимические нарушения, головные и/или абдоминальные боли [14, 90].

Таким образом, именно на функциональном уровне недостаточная инвазия трофобласта/плаценты определяет последующий каскад событий вследствие неполноценной гестационной перестройки спиральных артерий матки, исходом чего является формирование плацентарной недостаточности с

развитием высокой резистентности к кровотоку в маточных артериях [1, 8, 35]. Формирование плацентарной недостаточности коррелирует с большей частотой ПЭ [28, 29, 39].

Прогрессирование заболевания наряду с приобретенными и генетически детерминированными факторами может привести для матери к развитию эклампсии, HELLP-синдрома, отека легких, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, острой почечной недостаточности, инсульту, отслойке сетчатки и т.д. Со стороны плода, как правило, встречается перинатальная гибель, задержка эмбрионального развития, преждевременные роды, вызванная гипоксией неврологическая патология. Вследствие патогенеза ПЭ, где значимую роль играет плацентарная ишемия, многогранность симптомов обусловлена тем, что провизорные органы секретируют антиангиогенные факторы, эндогенные кардиотонические стероиды и/или вазоконстрикторы: соотношение гуморальных факторов и наличие их рецепторов в материнском организме определяет различия патологических изменений [233]. Гетерогенность клинического течения ПЭ определяет сложности диагностики, которые в условиях реальной клинической практики и в системе взаимодействия «пациент-врач» не всегда приводят к своевременной диагностике заболевания, что значительно повышает риск развития осложнений [68, 90, 117, 183, 251].

По данным некоторых авторов, ПЭ рассматривается в качестве дисфункционального взаимодействия между плацентой и функциональными системами материнского организма, прежде всего сердечно-сосудистой системой матери. Проведенные наблюдения продемонстрировали, что ПЭ возникает исключительно при наличии плацентарной ткани (т.е. при беременности или при пузырном заносе) и прогрессивно теряет клиническую картину в послеродовом периоде после рождения плаценты. Эти данные подтверждают, что именно плацента одновременно как необходима, так и достаточна для развития ПЭ [267, 278]. Казуистические случаи послеродовой ПЭ могут быть связаны с задержкой выведения антиангиогенных факторов из кровообращения матери [185, 202] и/или

декомпенсацией функциональных систем организма матери во время родов на фоне субклинической плацентарной недостаточности [174]. Основным вариантом декомпенсации сердечно-сосудистой системы проявляется в развитии эндотелиальной дисфункции, при этом с учетом того, что около половины эндотелия находится в капиллярных клубочках нефрона, то остается высокий риск возникновения почечной дисфункции [232].

В 2001 г. при исследовании профиля экспрессии генов плацентарной ткани у 19 женщин с ПЭ и 15 беременных женщин с нормальным кровяным давлением, используя микрочипы Affymetrix U95A (Affymetrix, Санта-Клара, Калифорния) продемонстрировано, что среди наиболее регулируемых транскриптов был именно эндогенный ингибитор передачи сигналов фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), называемого fms-подобной тирозинкиназой 1 (VEGFR1) и ее растворимыми изоформами (цРфт-1 или sVEGFR1) [172]. Maynard S.E. et al. охарактеризовали сигнальный путь цРфт-1 при беременности различных лабораторных животных, при этом установлено, что достижение sVEGFR1 определенных уровней является достаточным условием, чтобы вызвать гипертонию и/или протеинурию, фенотипически сходную с вариантами развития ПЭ у человека [137]. У беременных женщин циркулирующий sVEGFR1 был одним из предиктивных маркеров высокого риска развития ПЭ [97]. Растворимый эндоглин (sEng), проангиогенный белок, также был охарактеризован рядом исследователей как фактор, играющий синергетическую роль в патогенезе ПЭ, особенно при ее наиболее тяжелых клинических вариантах [213, 261, 273, 275]. Спустя почти два десятилетия после первоначальных транскриптомных исследований, характеристика этих ангиогенных инициированных белковыми молекулами сигнальных путей, привела к лучшему пониманию патогенетических механизмов ПЭ, определению кандидатов на роль прогностических и/или предиктивных биомаркеров для раннего выявления заболевания и новым терапевтическим стратегиям для лечения ПЭ, которые направлены на подавление и/или выключение данных сигнальных путей на разных уровнях.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1(sFlt-1) представляет собой короткую растворимую форму полноразмерного рецептора Flt-1 для VEGF и PlGF. У него отсутствуют внутриклеточные и трансмембранные домены, но присутствуют домены связывания своих лигандов, действуя как рецептор-ловушка sFlt-1 имеет несколько изоформ, образующихся путем альтернативного сплайсинга и полиаденилирования транскрипта Flt-1 [48, 145, 293]. Изоформы sFlt-13 и sFlt-15a составляют более 90 % плацентарных транскриптов, и все они связываются с VEGF и PlGF [140, 145]. По сравнению с любой другой тканью плацента экспрессирует в 40–50 раз больше транскриптов Flt-124, при этом уровень циркулирующего белка sFlt-1 снижается более чем на 80 % в течение нескольких часов после родов [103, 136, 185]. Другие клетки, например, эндотелиоциты и циркулирующие мононуклеарные клетки, могут вносить вклад в циркулирующий пул sFlt-1 во время беременности [141], но удельный вес данного вклада в общий пул данного гуморального фактора не значителен по сравнению с плацентой. Биологические эффекты sFlt-1 влияют на целый ряд органов и систем, поскольку эффекты sFlt-1 изолируют и блокируют внутриклеточный сигналинг VEGF и PlGF в эндотелиоцитах, прежде всего мелких сосудов. Повышение уровней sFlt-1 в системе «мать-плацента-плод» [59, 135], отражается снижением уровня как VEGF, так и свободного PlGF [141], что в значительной степени обусловлено избыточным связыванием sFlt-1, но не снижением продукции PlGF [294]. VEGF и PlGF крайне важны для нормального функционирования эндотелия, процессов тканевого неоангиогенеза и функциональной активности большинства органов. VEGF оказывает трофическое действие на сосудистый компонент сердечно-сосудистой системы, прежде всего клубочковые капилляры нефронов и печеночных синусоидальных сосудов, где VEGF считается ключевым фактором в поддержании оптимальной эндотелиальной функциональности, обеспечивающих, с одной стороны, фильтрацию крупных молекул через капиллярное русло, с другой стороны – барьерную функцию за счет стабильности сосудистой стенки [306]. В

экспериментальных моделях преэклампсии sFlt-1 вызывает дисфункцию эндотелия материнского организма из-за отсутствия трофических эффектов секвестрированного VEGF, что приводит к повреждению органов с фенестрированной сосудистой сетью (почки, печень и др.) и к появлению специфических симптомов заболевания. Сверхэкспрессия sFlt-1 у беременных грызунов достаточна, чтобы вызвать признаки заболевания: гипертонию, протеинурию и характерное поражение почек в виде гломерулярного эндотелиоза [137, 147, 245, 286]. И наоборот, было показано, что антагонизм sFlt-1 улучшает фенотипы преэклампсии на животных моделях [208, 218, 242, 243, 245]. Интересно, что антиангиогенные молекулы типа sFlt-1, используемые при лечении злокачественных новообразований, например, бевацизумаб или афлиберцепт, вызывают в качестве побочного эффекта так называемый преэклампсиеподобный синдром [49, 50, 53, 150, 305].

Аналогично купированию симптоматики преэклампсии после родоразрешения плаценты, вызванные антиангиогенными факторами побочные эффекты обратимы при выведении или разрушении вводимых моноклональных антител, при этом синдромоподобные проявления коррелируют с концентрацией препарата. Выполненные ранее полногеномные исследования транскриптома подтвердили полиморфизмы в локусе гена Flt-1 на хромосомах при патологии плаценты [148, 185, 215, 303], что подтверждает этиологическую роль полиморфных вариантов Flt-1 у некоторых пациентов с ПЭ [152]. В совокупности полученные генетические данные подтверждают гипотезу о том, что не только повышенная экспрессия sFlt-1, но и некоторые полиморфные варианты данного фактора, при относительно нормальной секреции, являются этиопатогенетическими в развитии синдрома ПЭ [6, 7, 15, 18, 30]. Сообщалось также, что сверхэкспрессия sFlt-1 у мышей и бабуинов вызывает нарушение ремоделирования спиральной артерии, позволяющее предположить, что sFlt-1 может также способствовать аномальной плацентации при ПЭ [102, 212].

Патогенетические механизмы, с помощью которых плацентарный sFlt-1 достаточно прочно конъюгирует с внеклеточным матриксом, проникает в

системный кровоток, остаются не выясненными [4, 177]. В экспериментах с использованием плаценты человека при ПЭ и клеточных культур, выделенных из провизорных органов, было установлено, что самый внешний слой плаценты при ПЭ, синцитиотрофобласт, образует обильные «узловые комплексы», обогащенные белком sFlt-1 [11, 295]. Эти синцитиальные «узловые комплексы» легко отделяются от синцитиотрофобласта, в результате чего образуются свободные многоядерные агрегаты (диаметр ~50–150 мкм), нагруженные белком sFlt-1 и транскрипты матричной РНК данного фактора, сохраняющие стабильность, метаболическую активность и способность к транскрипции и трансляции генов *de novo*, при этом риск развития ПЭ коррелирует с количественными показателями данного фактора и/или транскриптов. Понимание молекулярно-генетических факторов, которые влияют на развитие синцитиотрофобласта и формирование структуры его матрикса, а также обеспечивают специализированный макропиноцитоз синцитиотрофобласта, не только имеет фундаментальное значение, но и определяет специфичность провоцирующих преэклампсию механизмов [233].

Растворимый эндоглин (sEng), укороченная форма эндоглина, который также вырабатывается в плаценте, оказывает антиангиогенное действие, нарушая связывание трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ и снижая сигналинг эндотелиальной фракции оксида азота [51, 275]. Растворимый эндоглин (sEng) имеет высокие уровни экспрессии в синцитиотрофобласте, при этом его концентрация в сыворотке крови также коррелирует с риском развития ПЭ [273, 274]. На модели лабораторных животных продемонстрирована роль sEng в патогенезе этого заболевания. Сверхэкспрессия как растворимого эндоглина (sEng), так и sFlt-1 через внесение данного гена с помощью аденовирусного вектора беременным крысам, приводило к развитию тяжелых форм ПЭ, характеризующихся гипертензией, протеинурией, гломерулярным эндотелиозом, трансаминаитом, тромбоцитопенией и синдромом задержки роста плода [273, 274].

Клинические наблюдения демонстрируют, что пациенты с одновременным повышением уровней обоих факторов: sEng и sFlt-1 –

характеризуются более тяжелым течением и более ранним дебютом ПЭ [93, 237]. Клинико-лабораторные наблюдения в динамике беременности свидетельствуют, что уровни sEng повышаются в сыворотке крови женщин с ПЭ примерно за 2–3 месяца до появления клинических симптомов, при этом степень элевации антиангиогенных факторов коррелирует с тяжестью заболевания [47, 213, 237, 261, 273, 276, 292].

При дальнейшем изучении причинно-следственной связи с использованием инструмента емких эпидемиологических исследований было продемонстрировано, что различия в степени циркулирующих антиангиогенных факторов отмечаются высокой степенью корреляции с несколькими факторами относительного риска развития ПЭ: первобеременные, многоплодная беременность, трисомия по 13-й хромосоме, пузырьный занос [61, 73, 97, 98, 171, 191, 203, 246, 299]. Совокупность вышеобозначенных данных подтверждает гипотезу о том, что измененные циркулирующие антиангиогенные факторы, такие как sFlt-1 и sEng, ассоциированы с высоким риском ПЭ, патогенетические механизмы развития которой заключаются в конечном антиангиогенном действии данных факторов.

1.3 Прогностические и предиктивные маркеры относительного риска развития преэклампсии

После подтверждения теории о роли ангиогенных факторов в патогенезе ПЭ было выполнено несколько клинических исследований у беременных женщин, цель которых заключалась в определении временной и количественной корреляционной связи между отличными от референсных значений про- и антиангиогенных факторов и дебютом развития, степенью выраженности клинических проявлений и особенностями клинического течения ПЭ. В исследовании, выполненном в классическом дизайне по типу «случай-контроль»,

было продемонстрировано, что у пациенток с последующим риском развития ПЭ наблюдался повышенный уровень sFlt-1 и сниженный уровень свободного PlGF [43, 97]. Выявленные изменения были статистически значимыми примерно за 5 недель до появления признаков и симптомов заболевания, при этом отмечалась умеренная корреляционная связь со степенью тяжести заболевания, что было расценено авторами в качестве потенциальных предиктивных биомаркеров. При последующих анализах данных клинических наблюдений было установлено, что у пациентов с подозрением на заболевание до 36 недель беременности соотношение sFlt-1/PlGF в сыворотке крови более подходит для прогнозирования риска развития ПЭ, чем традиционные клинические параметры, такие как артериальное давление, протеинурия и аномальные показатели печеночных трансаминаз, которые дебютировали только при дисфункции органа [62]. Соотношение sFlt-1/PlGF обратно коррелировало со временем родоразрешения, а высокие значения соотношения данных ферментов имели чувствительность и специфичность 85 % и 94 % соответственно в качестве прогностического маркера развития неблагоприятных исходов у женщин с ПЭ при раннем дебюте заболевания [4, 105]. Данные исследования демонстрируют перспективы в определении про- и антиангиогенных факторов для маркерной оценки времязависимого контроля за развитием ПЭ, с высокой степенью внедрения в реальную клиническую практику.

Учитывая неспецифический характер клинических признаков и симптомов, необходимых для диагностики ПЭ, крайне важное значение большинство авторов уделяют специфичности прогностических маркеров. После разработки тест-систем и их валидации в нескольких исследованиях было подтверждено, что измерение уровня sFlt-1 и PlGF в плазме или сыворотке крови имеют чувствительность и специфичность, превышающие 90 %, что помогает в диагностике преждевременной ПЭ [54, 74, 115, 194]. Предполагается, что тест-системы на основе определения sFlt-1 и PlGF также будут представлять интерес при дифференциальной диагностике ПЭ от других сопутствующих заболеваний, таких как гестационная гипертензия, первичное заболевание почек, хроническая гипертензия, гестационная тромбоцитопения и иммунная тромбоцитопеническая

пурпура [63, 74, 92, 113-115, 169, 235, 290, 292]. Международное общество по изучению гипертонии во время беременности (ISSHP) в настоящее время рекомендует оценить ангиогенный дисбаланс как объективный маркер маточно-плацентарной дисфункции, при котором нормальный ангиогенный маркерный профиль подтвердит диагноз гестационной гипертензии или неконтролируемой хронической гипертензии [12, 27, 39, 200]. Предполагается, что включение про- и антиангиогенных биомаркеров как дополнение к существующим скрининговым программам позволит улучшить прогнозирование неблагоприятных исходов беременности [104, 162], при этом именно стратификация относительных рисков развития ПЭ в первой половине беременности, по мнению научного сообщества, позволит значительно снизить вероятность развития неблагоприятных исходов для матери и плода [269, 284, 307].

Многоцентровое наблюдательное исследование, выполненное в Евросоюзе, продемонстрировало, что среди пациентов с подозрением на заболевание соотношение $sFlt-1/PlGF \leq 38$ может эффективно исключить ПЭ в течение 1 недели: расчетная прогностическая ценность отрицательного результата составила 99,3 % (95 % ДИ: 97,9–99,9) [224]. При последующем пересчете прогностической ценности отрицательного результата за больший интервал времени (4 недели) снижения данного показателя не зарегистрировано, при этом во всех центрах расчетное значение превышало 95 % [224, 256]. Сходные результаты были получены при идентификации только PlGF (< 100 пг/мл), где было установлено, что прогностическая ценность отрицательного результата составила около 98 % (95 % ДИ: 93,0–99,5) для ПЭ, требующей экстренного родоразрешения в течение 2 недель, что гораздо значительно превосходило клинические данные и рутинные тесты: определение артериального давления, уровней трансаминаз, мочевой кислоты, количественное содержание белка в моче [112].

Во время серии клинических наблюдений была выделена когорта пациенток с подозрением на ПЭ, развивающуюся после 24 недель беременности как основную группу женщин с неопределенным исходом заболевания. Основной целью ведения беременных с высоким риском развития ПЭ является разработка

точных лабораторных алгоритмов раннего выявления (предиктивная аналитика) и/или прогнозирования течения заболевания. Поскольку PlGF изменяется на ранних стадиях заболевания, включение этого биомаркера в модели прогнозирования в первом триместре беременности в совокупности с данными анамнеза, клиническими данными, биохимическими и инструментальными маркерами продемонстрировало многообещающие результаты [86, 109, 143, 259, 308]. Фондом медицины плода (The Fetal Medicine Foundation) проанализированы теоретические возможности биохимического скрининга на ПЭ: в случае эффективности возможных ранних биомаркеров наиболее оптимальный временной интервал включает в себя промежуток времени между 11 и 13 неделями беременности. Настоящие популяционные исследования ПЭ с ранним началом определяют эффективность биомаркеров примерно в 90 % с частотой ложноположительных результатов 10 % [308]. Выявление данных пациентов со стратификацией их в группу повышенного риска в течение первого триместра и лекарственная профилактика плацентарной недостаточности до 16 недель, убедительно демонстрируют, что профилактические мероприятия значительно снижают относительный риск раннего развития ПЭ на 62 % [68].

В расширенном исследовании PROGNOSIS авторы продемонстрировали, что соотношение sFlt-1/PlGF предсказывает продолжительность беременности, при этом низкое соотношение (< 38) связано с более длительным сроком беременности независимо от наличия ПЭ [277]. Они также показали, что соотношение $sFlt-1/PlGF \leq 38$ имело NPV 98,9 % (95 % ДИ: 97,6-99,6) для прогноза неблагоприятного исхода для плода в течение 7 дней и PPV 53,5 % (95 % ДИ: 45,0-61,8 %) – для принятия решения о неблагоприятном исходе для плода в течение 4 недель [268]. Другие исследования продемонстрировали, что у женщин с подозрением на ПЭ использование только PlGF или соотношения sFlt-1/PlGF полезно для прогнозирования развития неблагоприятных исходов для матери и плода [62, 104, 112, 206]. Несколько других исследований также подтвердили надежную прогностическую эффективность этих биомаркеров [80, 179, 197, 207, 221, 235, 255, 258, 262, 284]. Накопленные клинические и лабораторные данные демонстрируют, что про- и антиангиогенные биомаркеры

также могут быть полезны для прогнозирования риска прогрессирования заболевания в исследованиях в различных когортах пациенток как с подозрением на ПЭ и/или с клиническими признаками заболевания [59, 96, 107, 173, 210, 284], так и для дифференциальной диагностики между ПЭ и артериальной гипертензией у беременных женщин, госпитализированных с гипертоническим расстройством во время беременности [94, 96].

В крайне емком проспективном многоцентровом ($n = 18$) исследовании PRAECIS (NCT03815110) в США были проанализированы данные около 1000 женщин, госпитализированных с гипертоническим расстройством на сроке беременности от 23 до 35 недель [94]. Основная цель данного клинического исследования заключалась в том, чтобы получить сначала референсные значения, а затем подтвердить эффективность соотношения sFlt-1/PlGF в качестве биологических маркеров прогрессирования ПЭ с тяжелыми проявлениями в течение последующих 2 недель. Соотношение ≥ 40 имело PPV 65 % (95 % ДИ: 59–71) и NPV 96 % (95 % ДИ: 93–98) для первичного результата. Площадь под кривой (AUC) для сывороточного sFlt-1/PlGF была выше, чем в других стандартных тестах (0,92 vs < 0,75) [94]. Неблагоприятные исходы, коррелирующие с повышенным соотношением sFlt-1/PlGF, включали в себя тяжелую гипертензию, потребовавшую досрочного родоразрешения, тромбоцитопению, эклампсию, задержку роста плода и внутриутробную гибель плода. По сравнению с беременными, у которых соотношение sFlt-1/PlGF было менее 40, женщины с соотношением данных маркеров в интервале 40 и более подвергались более высокому риску неблагоприятных исходов для матери (OR = 5,8; 95 % ДИ: 2,8–12,2) и плода (OR = 3,1; 95 % ДИ: 2,5–3,8). Соотношение sFlt-1/PlGF было обратно пропорционально времени до наступления события, при этом имела место сильная зависимость по типу «доза-реакция», что подтверждает патогенную роль про- и антиангиогенного дисбаланса при ПЭ. Основываясь на суррогатных и конечных точках этого многоцентрового исследования, в котором участвовала разнообразная группа женщин из 18 клинических центров США, FDA одобрило использование первого сывороточного или плазменного теста

sFlt-1/PlGF для стратификации риска у женщин с гипертоническим расстройством у беременных на сроке от 23 до 35 недель гестации с высоким риском развития ПЭ. Эксперты FDA подчеркнули, что с учетом значительного роста материнской смертности в США, прогностическое значение данных тестов имеет высокий практический выход для контроля здоровья беременных и новорожденных, а также значительный потенциал в отношении экономической эффективности для национального здравоохранения [296]. Совокупные данные этих результатов позволяют предположить, что интеграция ангиогенных факторов в качестве предикторов неблагоприятных исходов и в качестве инструмента для принятия решений относительно последующего наблюдения и сроков родов может иметь высокую прогностическую ценность. Примечательно, что у женщин с ПЭ, развившейся в относительно поздние сроки (от 34 до 36 недель и 6 дней беременности) использование алгоритма на основе PlGF для принятия решения о плановом родоразрешении через естественные родовые пути или выполнении кесарева сечения, приводило к снижению удельного веса беременных, у которых имело место прогрессирование ПЭ до тяжелой степени заболевания, а также снижению осложнений для беременных, при этом не отмечалось негативное влияние на исходы новорожденных. Таким образом, исследователями был сделан вывод, что по сравнению с существующими стандартами медицинской помощи использование данных тестов улучшает исходы беременности и родов [210]. Во вторичном анализе емкого ($n = 29\,035$) проспективного неинтервенционного когортного исследования, проведенного в двух родильных домах Великобритании, с использованием модели конкурирующих рисков на сроке от 35 до 36 недель беременности внедрение исследования про- и антиангиогенных факторов потенциально могло бы предотвратить 57,2 % случаев ПЭ, развившейся после 37 недель беременности, когда родоразрешение не влияет на исходы новорожденных [230]. Модель включала демографические данные матери, анамнез заболевания, среднее артериальное давление, PlGF и sFlt-1, а также классифицировала пациентов по пяти различным группам риска на основе вероятности развития ПЭ. Эти категории риска затем использовались для

предоставления персонализированных рекомендаций относительно сроков родов, при этом запланированные роды предполагалось выполнять раньше для тех, кто подвергался более высокому риску развития терминальной ПЭ. Расчетное число, необходимое для диагностики (NND, от англ. the number needed to diagnose) с целью предотвращения одного случая ПЭ по запланированным срокам родов, составило 8,4 и это имело значительный контраст с другими подходами к скринингу ПЭ, где показатель NND варьировал в диапазоне от 16,4 до 23,4 [230].

Кроме ПЭ имеются клинические подтверждения в поддержку ангиогенного дисбаланса в случаях синдрома задержки роста плода [80, 221, 257, 258, 291, 301], мертворождения [78, 269, 289, 208], фето-фетального трансфузионного синдрома [187, 270] и других акушерских нежелательных явлений, связанных с плацентарной дисфункцией и недостаточностью [134, 239]. Однако их клиническая полезность для прогнозирования развития и прогрессирования этих, связанных общими патогенетическими механизмами состояний, находится на этапе накопления научных знаний [176, 222, 223].

Разработка более точных быстрых автоматизированных анализов sFlt-1 и PlGF облегчила клинические исследования и, что важно, позволила широко использовать тестирование ангиогенных факторов в клинической практике. В настоящее время доступно несколько коммерческих тестов [56–58, 108, 110, 168, 173, 206, 214], при этом прямые сравнительные исследования различных тест-систем демонстрируют, что их прогностическая точность и эффективность значительно не отличается друг от друга [108, 110, 168, 173], однако их соответствующие пороговые значения в числах не являются взаимозаменяемыми на разных платформах [108, 110, 168] и матрицах образца, поэтому важно соблюдать инструкции фирмы-производителя при использовании этих тестов [279]. Два клинических исследования, проведенные в Великобритании, подтвердили прогностическую эффективность в клинической практике у пациентов с подозрением на ПЭ. Исследование PARROT (n = 1023) продемонстрировало, что определение уровня ангиогенного фактора (только PlGF) сократило время диагностики ПЭ по сравнению со стандартной

клинической практикой, снизившись с 4,1 до 1,9 дней (отношение времени 0,36; 95 % ДИ: 0,15–0,87; $p = 0,027$) [211]. Это тестирование также привело к значительному снижению случаев возникновения неблагоприятных исходов для беременных (ОШ = 0,32; 95 % ДИ: 0,11–0,96), при этом не были описаны влияния на перинатальные исходы вне зависимости от срока родоразрешения [209, 211]. Результаты исследования INSPIRE143 ($n = 370$) показали, что включение в объем тестирования определения уровней про- и антиангиогенных факторов (соотношение sFlt-1/PlGF) позволяет правильно идентифицировать и госпитализировать пациенток, у которых развилась ПЭ в течение одной недели, при этом не отмечалось изменений в увеличении общей госпитализации (количестве койко-дней) [240]. В группе тестируемых женщин, у которых ПЭ развилась в течение 1 недели, 100 % были госпитализированы по сравнению с 83 % пациентов, у которых выполнялось только стандартное клиническое обследование ($p = 0,038$). В результате статистической обработки результатов тестирования чувствительность данного теста составила 100 % (95 % ДИ: 85,8–100), NPV – тоже 100 % (95 % ДИ: 97,1–100) по сравнению с чувствительностью 83,3 % (95 % ДИ: 58,6–96,4) и NPV 97,8 (95 % ДИ: 93,7–99,5) в контрольной группе (только стандартная клиническая практика). Более того, ангиогенные факторы также помогли выявить дополнительные неблагоприятные исходы для матери и плода, что позволило стратифицировать риск и маршрутизировать пациентку [240]. Важно отметить, что совокупность накопленных данных демонстрирует, что лабораторное направление впоследствии показало хорошую прогностическую эффективность в условиях реальной клинической практики [221, 241]. Экономический анализ затрат на здравоохранение во многих развитых и развивающихся странах продемонстрировал, что включение тестирования про- и антиангиогенных факторов является не только клинически значимым, но и экономически эффективным [82, 106, 111, 119–122, 129, 184, 204, 205, 209, 263, 264, 265].

Страны Европейского союза стали пионерами в области внедрения тестирования про- и антиангиогенных факторов в клиническую практику. ФРГ была первой страной, кто одобрил и внедрил данное тестирование [54],

подготовив почву для того, чтобы другие страны последовали этому примеру. В 2016 г. тестирование ангиогенного фактора получило одобрение в Великобритании [214] и в настоящее время широко используется в большинстве родильных домов страны. ISSHP рекомендовал глобальное внедрение этого теста и выпустил руководство по его использованию для диагностики преэклампсии [283]. В США, на основании исследования PRAECIS, рекомендации FDA в настоящее время ориентированы на госпитализированных пациентов с подозрением на ПЭ. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) внедрила данный биомаркерный тест для клинического использования в больницах США и предложила акушерам алгоритм для использования при оценке риска рождения недоношенных новорожденных при госпитализации женщин с гипертоническим расстройством при беременности. Согласно рекомендациям FDA, «тест на биомаркеры» не следует использовать для принятия решения о варианте досрочного родоразрешения, а родоразрешение при тяжелой ПЭ следует проводить только на основании ухудшения здоровья матери/плода [149].

1.4 Терапевтические стратегии в лечении преэклампсии

1.4.1 Эфферентная терапия

Хотя ПЭ на определенном этапе научных знаний была обозначена как «токсикоз беременности», предыдущие попытки элиминировать циркулирующие факторы из кровообращения материнского организма в значительной степени не смогли притупить ее проявления или продлить беременность. Поскольку sFlt-1 имеет большой объем распределения [1, 3, 31, 304], ACOG предложили, что колонка с селективной адсорбцией создаст более

благоприятный градиент концентрации для увеличения его экстракорпорального удаления. Чтобы извлечь выгоду из этой стратегии и уникальных биохимических свойств sFlt-1 (изоэлектрическая точка = 9,5), исследователями были протестированы хроматографические колонки, которые избирательно адсорбируют положительно заряженные белки.

Декстран сульфат связывает положительно заряженные частицы, такие как липопротеин низкой плотности (ЛПНП), содержащий аполипопротеин В. Декстрансульфат-аферез безопасно использовался у взрослых, детей и даже беременных женщин с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Одной процедуры было достаточно для облегчения признаков и симптомов ПЭ и продления продолжительности беременности [4, 28, 201]. На сегодняшний день клинические исследования демонстрируют, что эффективное пролонгирование беременности с ПЭ при использовании эфферентной терапии находится в интервале 2–4 недели, при этом в некоторых случаях это приводило к совершенно обычным родам без очевидных побочных эффектов для новорожденных или матери. Данная концепция была дополнительно подтверждена у некоторых пациентов со специфичным аферезом плазмы (а не цельной крови), что привело к снижению уровня sFlt-1 и привело к улучшению протеинурии и стабилизации артериального давления [4, 13, 247]. Женщины, получавшие однократное лечение, имели среднюю прибавку в продолжительности беременности до 7–10 дней по сравнению с 3–5 днями в группе сравнения [27, 30, 42, 43].

MilteNY Biotec как один из лидеров в производстве оборудования для афферентных методов инициировал интервенционное исследование для проверки концепции продления беременности у человека с использованием адсорбционной колонки с антителами sFlt-1, которая обладает гораздо большей специфичностью, чем неспецифическая декстран-сульфатная колонка (NCT02923206). В этом исследовании селекция пациентов проводилась на основании положительного результата теста на биомаркеры ($sFlt-1/PlGF \geq 85$), и были проверены оптимальные дозировки и частота процедур афереза для

продления беременности у женщин с ранней ПЭ. На сегодняшний день установлено, что лечение хорошо переносится. У тех, кто прошел более одного курса терапии, беременность продлилась дольше, чем можно было бы ожидать у женщин с тяжелой преждевременной ПЭ. Следует отметить, что по промежуточным результатам на сегодняшний день проведено от одного до трех курсов лечения на одну пациентку. С точки зрения безопасности, элиминация sFlt-1 из материнского кровообращения может быть более выгодной по сравнению со стратегией проведения проангиогенной терапии, направленной на введение моноклональных антител в материнский кровоток, так как данные факторы потенциально могут проникнуть через плаценту и отрицательно повлиять на плод. Matin с соавт. предложили разработать мультимеры VEGF с более высоким сродством к sFlt-1, чем VEGF распространенного типа или антитела sFlt-1, и связать эти мультимеры с агарозным матриксом [27, 42, 52]. Это позволило значительно элиминировать sFlt-1 (88 %) с одновременным высвобождением VEGF (9-кратное) и PlGF (20-кратное). Однако безопасность и эффективность этого подхода у людей еще предстоит установить, особенно учитывая возможность резкого падения уровня sFlt-1, связанного со значительным выбросом VEGF, что может иметь пагубные последствия [52].

1.4.2 Рекомбинантные проангиогенные факторы

В настоящее время проводится достаточно много доклинических исследований, в которых проверяется эффективность к естественным лигандам sFlt-1, таких как VEGF или PlGF, в качестве средств для лечения ПЭ [125, 242, 243, 245]. Хотя, на первый взгляд, данное направление является многообещающим, следует отметить, что, на наш взгляд, «терапевтическое окно» для использования проангиогенной терапии, например, VEGF, является крайне узким. С другой стороны, PlGF не связывает VEGFR2 и, скорее всего,

может иметь меньше побочных эффектов. В модели ПЭ у павианов введение рекомбинантного PIGF эффективно снижает артериальное давление и протеинурию по сравнению с контрольной группой [84]. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют клинические исследования с участием человека, оценивающие безопасность и эффективность вмешательства VEGF или PIGF в контексте лечения ПЭ.

1.4.3 Лекарственные средства на основе кодирующих нуклеиновых кислот

РНК-интерференция является исключительно многообещающим терапевтическим подходом при лечении различных заболеваний [271, 288]. А. A. Turanov с соавторами разработали инновационную стратегию, которая конкретно нацелена на определение наиболее значимой в качестве терапевтического средства изоформы мРНК sFlt-1 [250]. Следует отметить, что три изоформы составляют более 94 % всех транскриптов sFlt-1 в плаценте, делая их идеальными мишенями для терапевтического вмешательства [145].

Для создания терапевтического агента siRNA была конъюгирована с холестерином и модифицирована для длительной циркуляции в концевых отделах РНК [250]. Используя модели ПЭ на мышах и павианах, было продемонстрировано, что siRNA накапливается специфически в плацентарной ткани лабораторных животных, а не в тканях плода, при этом не оказывалось очевидных побочных эффектов на другие органы [250]. У павианов лечение siRNA эффективно снижало уровень sFlt-1 в крови, артериальное давление беременных обезьян и протеинурию, не ставя под угрозу выживаемость плода и васкуляризацию плаценты [250]. Однократное введение препарата было достаточно, чтобы опосредовать подавление sFlt-1 и обеспечить терапевтический эффект. Эта стратегия была дополнительно усовершенствована путем введения

химической модификации в siRNA с использованием специфичной для последовательности дуплексной асимметрии и конъюгации с фосфохолиндокозановой кислотой, что увеличивало плацентарное накопление, эффективность подавления и безопасность sFlt-1, нацеленного на siRNA [91]. На основании имеющихся данных, FDA предоставило разрешение на тестирование безопасности подхода siRNA на здоровых добровольцах (NCT05881993).

1.4.4 Лекарственная терапия преэклампсии

Научные исследования продемонстрировали, что давно известные лекарственные препараты и вновь синтезированные молекулы, которые на основании проведенных доклинических исследований, положительно модулируют про- и антиангиогенный баланс: снижают уровень sFlt-1 и/или увеличивают PlGF, – тем самым блокируют патогенетические пути ПЭ на моделях лабораторных животных [124, 154, 195, 218, 219, 238, 266]. Например, метформин при пероральном приеме ингибирует продукцию sFlt-1 путем блокирования комплекса I митохондриальной цепи переноса электронов и ингибирования индуцируемого гипоксией фактора 1 альфа (HIF-1 α) [38, 44, 189].

Несколько проведенных исследований демонстрируют, что введение метформина улучшает функцию эндотелия и оказывает умеренное сосудорасширяющее действие на уровне капиллярного русла [163, 188, 189, 190, 285, 287]. В относительно небольшом ($n_o = 90$ vs $n_k = 89$) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Кейптаун, ЮАР) было установлено, что метформин в суточной дозе 3,0 грамма безопасно продлевал беременность у пациенток с преждевременной ПЭ. В данном исследовании была оценена переносимость данного препарата: за исключением побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта других значимых нежелательных реакций не было установлено [300]. Однако в систематических обзорах, посвященных

лечению гестационного сахарного диабета, дискутируется необходимость оценки долгосрочных событий от приема метформина, в частности, на последующее развитие новорожденных [45, 72, 281]. Напротив, рандомизированное исследование правататина у пациенток с ПЭ не привело к пролонгированию беременности или изменению уровней sFlt-1 [217]. Некоторые ингибиторы протонной помпы, которые используют в качестве антисекреторной терапии при язвенной болезни, предположительно могут снижать уровень sFlt-1 за счет повышения регуляции гемоксигеназы 1-го типа [175]. Продemonстрировано, что эзомепразол может снижать выработку sFlt-1 и снижать реализацию гипертензивных проявлений на лабораторных животных с моделированной ПЭ [238, 266]. Однако в клиническом исследовании эзомепразол, при его применении у пациенток с ранним дебютом ПЭ, не продемонстрровал существенных преимуществ. В последующем фармакокинетическое исследование установило, что концентрация препарата в кровотоке матери не достигла терапевтических концентраций [133]. Некоторые эндогенные дигиталисоподобные вещества, например оубаин, могут снижать экспрессию sFlt-1 за счет ингибирования HIF-1 α . На крысиной модели ПЭ он снижал среднее артериальное давление без каких-либо побочных эффектов на детенышей [195].

Однако большинство экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что, наоборот, антитела к дигиталисоподобным факторам, например, дигибинд, уменьшают клинические проявления ПЭ [14, 64, 127, 128, 167, 193]. Аналогичным образом сообщалось, что биофлавоноиды ингибируют HIF-1 α и обладают потенциальной подобностью снизить уровни sFlt-1 [79]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, будут ли эти ингибиторы HIF отдельно или в комбинации эффективным и безопасным подходом для пациентов с ПЭ.

Таким образом, патогенетические аспекты ПЭ, несмотря на стремительное развитие молекулярной биологии и значимые открытия в данной области, не совершенны, при этом отсутствует единая концепция, разработка которой находится на этапе накопления научных знаний [6, 7, 15].

Отсутствие единого патогенетического подхода определяет недостатки в лечении данной патологии. Все это определяет необходимость изучения и внедрения прогностических маркеров, которые позволят стратифицировать риски развития ПЭ во время беременности. На данную роль более всего подходят про- и антиангиогенные факторы, соотношение которых определяет последующие дисфункциональные расстройства при ПЭ.

1.4.5 Прием ацетилсалициловой кислоты для профилактики преэклампсии

Первая публикация, описывающая возможное положительное влияние АСК при ПЭ, опубликована в 1978 г., в которой ежедневное использование АСК у женщины с двумя предыдущими беременностями, сопровождающимися ПЭ и СЗРП, привело к улучшению результатов беременности [3, 33, 151]. Начиная с 1985 г. [234], была проведена серия рандомизированных контролируемых исследований для оценки роли АСК в профилактике осложнений, опосредованных плацентой, включая ПЭ, с противоречивыми результатами. Первый мета-анализ данных участников PARIS, опубликованный в 2007 г., включал 24 РКИ, сравнивающих аспирин с отсутствием лечения или плацебо, и сообщал о 10 % снижении риска (ОР 0,90, 95 % ДИ 0,84–0,97) развития ПЭ [65].

В настоящее время выполнены десятки мета-аналитических исследований. Например, мета-анализ 10 исследований с включением только первобеременных женщин ($n = 27\,075$) с низким риском ПЭ продемонстрировал, что прием АСК в низких дозах не приводил к различиям в частоте преждевременных родов в сроке до 37 недель (ОР = 0,90; 95 % ДИ: 0,73–1,09) и до 34 недель (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,37–1,05) в сравнении с контролем. Пациенты, которые начали принимать АСК в дозе 100 мг до 16 недель, имели значительно более низкий риск

преждевременных родов в сроке до 37 недели (ОР = 0,45; 95 % ДИ: 0,35–0,59) в сравнении с теми, кто начал прием препарата после 16 недель (ОР = 0,88; 95 % ДИ: 0,80–0,97). При этом имели место дозозависимые эффекты: прием 100 мг АСК в день имел более низкий риск преждевременных родов в сроке до 37 недель, чем принимающие меньшую дозу АСК (ОР = 0,39; 95 % ДИ: 0,31–0,48). Авторами не было обнаружено статистически значимых различий в частоте гипертензивных расстройств беременности, перинатальной или неонатальной смерти [182]. В другом мета-анализе 47 исследований с включением 59 124 женщин было продемонстрировано, что АСК в низких дозах снижал риск СЗРП (ОР = 0,91; 95 % ДИ: 0,87–0,95), преждевременных родов (ОР = 0,93; 95 % ДИ: 0,89–0,97), госпитализацию новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОР = 0,93; 95 % ДИ: 0,87–0,99). С другой стороны, АСК в низких дозах может значительно повысить риск отслойки плаценты (ОР = 1,72; 95 % ДИ: 1,23–2,43). У беременных женщин с высоким риском ПЭ прием АСК в дозах 100 мг и более значительно снижал риск СЗРП (RR = 0,77; 95 % ДИ: 0,66–0,91) и преждевременных родов (RR = 0,56; 95 % ДИ: 0,32–0,97), но не снижал тяжелого состояния при рождении. Прием АСК, начатый на сроке до 20 недель, значительно снижал риск СЗРП (ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,65–0,89) и преждевременных родов (ОР = 0,56; 95 % ДИ: 0,32–0,97) [161].

Время начала терапии имеет решающее значение, что патогенетически связано с процессами инвазии трофобласта в спиральные артерии. Данные систематического обзора с включением 16 исследований показали, что начало приема АСК до 17 недель беременности снижало время начало ПЭ (до 34 недель беременности) [220]. Интегральным сроком начала приема АСК при беременности для профилактики ПЭ является 16 недель [253], однако многими авторами отмечается, что максимальный эффект достигается при назначении АСК до 12 недель беременности [76].

Дискутируется, что для профилактики ПЭ имеет значение доза АСК. В научной литературе представлено, что определенные факторы пациента, такие как измененная фармакокинетика во время беременности или ожирение могут снижать эффективность дозы до 100 мг, так, например, в США в продаже имеется

доза 81 мг [75]. В некоторых исследованиях резистентность к АСК была успешно преодолена с помощью дозы 162 мг, при этом использование дозы 150 мг и более не показало увеличения побочных эффектов по сравнению с плацебо [170]. Мета-анализ 11 РКИ с участием 13 981 беременной подтверждает дозозависимые эффекты АСК. Авторами продемонстрировано, что дозы от 75 до 81 мг аспирина, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, не были связаны со значительным снижением преждевременной ПЭ (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,27–1,62; $p = 0,36$), однако авторами отмечена значительная гетерогенность между развитием преэклампсии и приёмом аспирина ($I^2 = 61$ %; $p = 0,02$) [67].

Одна из дискутируемых проблем по использованию АСК в период беременности – отсутствие предиктивных маркеров эффективности терапии, определяющих чувствительность/резистентность к АСК во время беременности. Предлагается среди таких маркеров использовать тромбоксан В2 и/или аспирин-активируемые липоксины [252, 260]. Однако данные лабораторные предположения находятся на этапе накопления научных знаний.

Несмотря на значимую доказательную базу об эффективности АСК в профилактике и лечении ПЭ авторами были изучены психосоциальные феномены, ограничивающие прием АСК, в странах евроатлантического блока. Среди основных причин были выделены следующие факторы: поздняя обращаемость за медицинской помощью при беременности, недостаточная осведомленность о проблеме, как у медицинского персонала, так и среди женщин, балансирование между необходимостью и опасениями, необходимость длительного соблюдения режима приема препарата [77].

Таким образом, в настоящее время имеется множество клинических данных об эффективности АСК для профилактики ПЭ в период беременности, при этом доказано, что более раннее начало терапии сопровождается более выраженным эффектом. Также отмечены дозозависимые эффекты, заключающиеся в повышении профилактической эффективности с увеличением дозы АСК. Дискуссионные вопросы, требующие дополнительных исследований, включают в себя предиктивные маркеры ответа на терапию.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было проведено в период с 2019 г. по 2024 г. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350069, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4), при этом основная часть лабораторных и инструментальных исследований была выполнена на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 в Перинатальном центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ КК) (350002, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2). Протокол диссертационного исследования одобрен Независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России от 11 октября 2019 года, протокол № 81.

Выполнено проспективное исследование, состоящее из двух фаз. Первая фаза заключалась в оценке предикторов ПЭ у пациенток высокой группы риска в процессе клинического наблюдения за исследуемыми группами разного риска по развитию ПЭ. Гипотеза исследования была построена на результатах лабораторных и инструментальных межгрупповых различий, определяемых в единые для всех обследуемых контрольные временные точки.

Вторая фаза исследования заключалась в превентивной терапии антиагрегантами у пациентов из группы высокого риска по результатам лабораторного обследования на первой «контрольной точке» с последующим клиническим и лабораторным контролем на второй «контрольной точке» исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1 Селекция пациенток по группам исследования

2.1.1 Селекция пациенток в исследование и формирование обследованных групп пациенток

В исследование были включены 88 беременные разных групп по развитию риска ПЭ.

2.1.2 Селекция пациенток в группы клинико-лабораторного наблюдения

В таблице 1 представлена селекция беременных в группы исследования.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных групп пациенток в рамках проведенного исследования

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения, (n = 44)
Условный номер группы	I	II
Количество пациенток, n	44	44
Характеристика группы	Беременные женщины	Беременные женщины
Объем обследования	Модифицированный протокол алгоритма фонда медицины плода (FMF) + sFlt, sFlt-1/PlGF	Модифицированный протокол алгоритма фонда медицины плода (FMF) + sFlt, sFlt-1/PlGF
Группа по риску развития преэклампсии	Высокий риск	Низкий риск

Критерии включения, не включения и исключения из исследования были одинаковыми для пациенток основной и группы сравнения.

Критерии **включения** в исследование:

1. Перво- и повторнобеременные в возрасте от 18 до 42 лет на момент включения в исследование, вставшие на учет под диспансерное динамическое наблюдение по беременности в женскую консультацию.
2. Одноплодная беременность.
3. Желание и возможность участницы клинико-лабораторного исследования выполнить, предусмотренные протоколом исследования, процедуры.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии **не включения** в исследование:

1. Возраст пациенток моложе 18 лет или старше 42 лет на момент включения в исследование.
2. Многоплодная беременность.
3. Наличие преждевременных родов или мертворождения в анамнезе (критерий только для группы сравнения).
4. Индекс массы тела по Кетле $35,0 \text{ кг/м}^2$ и более.
5. Один или более искусственных абортов в анамнезе.
6. Один или более самопроизвольных абортов в анамнезе.
7. Гинекологические заболевания, относящиеся к группе N80-N98 МКБ 10-го пересмотра, требующие хирургического лечения и/или назначения гормональной терапии, и/или потенциально влияющие на течение и исход беременности.
8. Коллагенозы, выявленные до момента включения в исследование, за исключением системной красной волчанки или идентифицированная до включения в исследования недифференцированная дисплазия соединительной ткани.
9. Тромбоэмболия в анамнезе, острый инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе и другие тромбоэмболические события в анамнезе.

10. Наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2–3-й степени и/или инвазивного рака шейки матки, а также любого другого онкологического заболевания в анамнезе.

11. Суб- и некомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной систем, развитие которых было диагностировано до момента включения в исследование и которые могли повлиять, по мнению исследователей, на результат.

12. Аддиктивные расстройства и психиатрические заболевания в анамнезе.

13. Солидные злокачественные опухоли любой топической локализации или лимфопролиферативные заболевания, как в анамнезе, так и выявленные в период проведения исследования.

14. Пациентки с ВИЧ-позитивным статусом, хроническими вирусными гепатитами и/или с сифилисом в анамнезе или высоким риском инфицирования.

15. Нежелание или отсутствие возможности пациентки принимать участие в сдаче любого из обозначенного в перечне объема исследований.

Критерии **исключения** из исследования:

1. Самопроизвольный выкидыш или потеря беременности по другим причинам, зарегистрированная до 20 недель беременности, после включения пациентки в исследование.

2. Развитие значимых клинических событий, не связанных с задачами исследования и не позволяющих, на взгляд исследователя, продолжить участие в исследовании.

3. Невозможность продолжать наблюдение за пациенткой в рамках клинического исследования по немедицинским причинам.

4. Отзыв письменного информированного согласия.

5. Значимое отклонение от процедур протокола исследования, низкая комплаентность пациентки.

При распределении по группам учитывали факторы риска развития ПЭ (таблица 2).

Таблица 2 – Факторы риска развития преэклампсии, используемые для распределения по сравниваемым группам

Учитываемые факторы риска развития преэклампсии	Неучитываемые факторы риска развития преэклампсия, критерии невключения
– Преэклампсия в анамнезе. – Семейный анамнез. – Сахарный диабет. – Гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности. – Паритет (количество предыдущих беременностей продолжительностью 24 недели и более). – Заболевания мочеполовой системы. – Гипертензивные нарушения. – Синдром гиперстимуляции яичников в протоколе контролируемой овариальной стимуляции.	– Многоплодная беременность. – Коллагенозы за исключением системной красной волчанки.

Различия между основной и группой сравнения были основаны на части анамнестических рисков по развитию ПЭ.

2.1.3 Селекция пациенток в группу генетического ретроспективного исследования по типу «случай-контроль»

Для проведения генетического исследования по типу «случай-контроль» были включены беременные ($n = 71$) с ранее диагностированной ПЭ в единственной или одной из предшествующих беременностей. Группу сравнения составили 130 пациенток с двумя и более нормально протекающими беременностями.

2.2 Методы исследования, используемые в клиническом наблюдении за пациентками с преэклампсией

Объем обследования включал в себя клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы исследования (таблица 3).

Таблица 3 – Группы методов исследования, используемые в диссертационной работе

Группы методов исследования	Краткая характеристика
Клинические	● Сбор жалоб, общего и специального гинекологического анамнеза. ● Исследование объективного статуса пациента.
Лабораторные	● Общий анализ крови. ● Биохимический анализ крови с определением, плацентарного фактора роста (PIGF), рецептора к васкулярно-эндотелиальному фактору роста 1 (VEGFR1).
Инструментальные	Ультразвуковое доплеровское исследование у беременной и плода, мониторинг АД.
Молекулярно-генетические	Изучение однонуклеотидных полиморфизмов методами амплификации нуклеиновых кислот.
Морфологические	● Морфологическое исследование плаценты. ● Иммуногистохимическое исследование плаценты.
Статистические	Межгрупповое сравнение данных общедоступными методами вариативной статистики.

Хронологическое выполнение лабораторного и инструментального обследования было определено действующими нормативно-правовыми актами Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также дизайном исследования с контрольными точками забора материала, едиными для всех групп пациентов (таблица 4).

Таблица 4 – Хронологические ключевые точки дополнительного обследования беременных, включенных в исследование

Вид анализа	Биологическая жидкость	Время взятия относительно срока беременности	Примечание
Исследование концентрации плацентарного фактора роста (PIGF) рецептора к вазкулярно-эндотелиальному фактору роста 1 (VEGFR1)	Венозная кровь	11–13 недель и 6 дней	Иммуноферментный анализ
	Венозная кровь	20–22 неделя беременности	Иммуноферментный анализ

2.2.1 Клинические методы исследования

У всех пациенток, включенных в исследование, проводился сбор жалоб и анамнеза заболевания на основе интервьюирования пациенток и полноценного изучения первичной медицинской документации, прежде всего индивидуальных карт беременных. Особое внимание обращалось на акушерско-гинекологический статус, соматический анамнез и уточнение возможных факторов риска развития ПЭ. Большое значение предавалось оценке течения предыдущих беременностей, развитию во время их течения гестационных осложнений и способов их купирования. Проводилась оценка соматического статуса, особенно заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, поражения печени, почек и иной патологии, ассоциированной с развитием осложнений беременности и необходимой для проведения дифференциальной диагностики ПЭ с другими заболеваниями.

Особое внимание уделялось мониторингованию артериального давления и пульса по правилам, изложенным в клинических рекомендациях «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», утвержденными Минздравом России в 2024 г. В качестве показателей давления крови учитывались систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее артериальное давление.

При динамическом диспансерном наблюдении беременных были использованы объективные методы, являющиеся простыми, общеупотребимыми и стандартными на всей территории Российской Федерации: индивидуальная оценка состояния пациенток при общем и наружном акушерском осмотре с особым акцентом на прибавке веса беременной, наличие отеков и их распространенности, определение диаметра окружности живота и высоты стояния дна матки, контроль сердцебиения плода, производимый посредством акушерского стетоскопа и/или автоматического карманного фетального доплера.

При необходимости осуществлялось выполнение электрокардиограммы.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Объем обследования групп проспективного наблюдения был регламентирован Клиническими рекомендациями, порядками и стандартами Министерства здравоохранения Российской Федерации, где в качестве обязательных были установлены: общеклинический анализ крови, определение биохимических показателей (глюкоза, электролитный состав, коагулограмма, острофазовые реакции), эпидемиологическое обследование на наличие гемоконтактных инфекций (вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса). Проводились клинические анализы мочи с обязательным контролем уровня белка.

2.2.3 Иммуноферментный анализ

На базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России было выполнено исследование плазмы крови

беременных пациенток на различных сроках гестации методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определялись уровни плацентарного фактора роста (Placenta Growth Factor, PLGF) и рецептора к васкулярно-эндотелиальному фактору роста 1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1, VEGFR1). Первый забор крови беременных проводился с 11 по 13 неделю и 6 дней одновременно с забором крови на биохимический скрининг, забор второй порции крови проводился в период с 20 по 22 неделю беременности включительно.

Исследования ИФА проводились по следующему алгоритму действий: уровни PLGF и VEGFR1 определяли в плазме крови с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа (фирма-производитель «Cloud-Clone Corp», КНР) согласно инструкции фирмы-производителя. В основе анализа использовался метод твердофазного ИФА в его «сэндвич»-модификации. Результаты оценивали по оптической плотности на микропланшетном мультидетекторе FilterMax F5 (Molecular Devices, США) при длине волны 450 нм. Калибровочная кривая была создана с использованием стандартов и уровни исследуемых аналитов были найдены на основании построенного графика.

2.2.4 Морфологические методы обследования

Гистологический анализ образцов плаценты выполняли после соответствующей гистологической проводки, заключающейся в последовательной фиксации материала в забуферном формалине, этаноле, абсолютном этаноле/ксилоле, ксилоле при соответствующей временной и температурной экспозиции. Все этапы дегидратирования выполняли при помощи автоматического аппарата – гистопроцессора TP1020 (Leica, ФРГ). Этап заливки в парафин выполняли на модульной установке EG1150H (Leica, ФРГ). При помощи ротационного микротомы RM2235 (Leica, Германия)

получали парафиновые срезы толщиной 5 мкм с последующей депарафинизацией, гидратацией, окрашиванием гематоксилином и эозином (Histolab, Швеция). Для депарафинирования стекла с парафиновыми срезами помещали в термостат с температурой 60 °С на 10–20 минут с последующей последовательной экспозицией в ксилоле и этаноле. После чего препараты ополаскивали в воде и переносили в трис-солевой буфер.

Выполняли иммуногистохимическое исследование с антителами к тромбоцитарно-эндотелиальным молекулам клеточной адгезии (PECAM-1, CD31) и эндоглину (CD105) (таблица 5).

Таблица 5 – Разведение первичных антител

Антитело	Клон	Специфичность	Рабочее разведение	Фирма-производитель
CD31 (PECAM-1)	LP71-E	Молекула клеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия; мембранная реакция	1 : 100	Cloud-Clone, США
CD105	KK2-1	Рецептор трансформирующего фактора роста эндотелиальных клеток	1 : 100	Cloud-Clone, США

Проводили фотофиксацию полученных микроскопических снимков препаратов. Подсчет клеток, в которых экспрессировались исследуемые агенты, проводился при увеличении $\times 400$ в исследуемом образце с автоматическим вычислением с помощью программы ImageJ, являющейся эффективным инструментом обработки больших массивов однотипных изображений. Рассчитывали коэффициент площади окрашивания (КПО), который представляет собой отношение площади, занимаемой иммунореактивным цветным продуктом, к общей площади среза.

Так как полученные сравниваемые значения экспрессии по критерию Шапиро-Уилка не соответствовали нормальному распределению, статистическую обработку результатов представляли в виде медианы и квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Для оценки межгрупповых различий экспрессии использовали парный Uд-критерий (Вилкоксона). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

2.2.5 Молекулярно-генетическое исследование

На основании выполненного контент-анализа генетических баз данных, методом исключения были отобраны полиморфные варианты генов-кандидатов для проведения генетического исследования биологического материала (ДНК клеток крови) беременных женщин (таблица 6).

Таблица 6 – Селекция полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития акушерско-гинекологической патологии

Этапы селекции	Сигнатура гена (полиморфный вариант по референсному сиквенсу человека)	
	Включение	Исключение
1	2	3
Обзор распространенности генотипов в индоевропейской популяции	MTHFR (rs1801133, rs1801131), MTR (rs1805087), SERPINE 1 (PAI-I, rs 1799768), CYP19A1 (rs936306), ESR1 (rs9340799, rs2234693), VDR (rs2228570, rs1544410), SPP1 (rs1126616), COL1A1 (rs1800012, rs1107946), IL6 (rs1800795), ADRB2 (rs1042713), PPARA (rs4253778), COL2A1 (rs412777), NOS3 (rs1799983), IL1B (rs1143644, rs16944)	—
Низкая распространенность генотипов в российской популяции	—	VDR (rs1544410), COL1A1 (rs1800012, rs1107946),
Исключение генов, ассоциированных с риском развития эндокринной патологией	—	SPP1 (rs1126616), LRP5 (rs4988321)
Исключение генов, полиморфизмы которых ассоциированы преимущественно с патологией других органов и систем	—	ADRB2 (rs1042713), IL6 (rs1800795), PPARA (rs4253778)

Продолжение таблицы 6

1	2	3
Исключение генов, ассоциированных с гиперответом иммунной системы на инвазию патогена	–	IL1B (rs1143644/3954C > T; rs16944/-511C > T)
Включение генов, ассоциированных с метаболизмом соединительной ткани	ACTN3 (rs1815739)	–

Таким образом, в процессе контент-анализа генетических баз данных были включены 8 полиморфных варианты генов метилтетрагидрофолатредуктазы (2 полиморфизма), метиленсинтазы-редуктазы, эндотелиальной синтазы азота 3-го типа, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, альфа-актина-3, внутриклеточного рецептора кальцитриола, коллагена II типа класса альфа-1 (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика однонуклеотидных генетических полиморфизмов, идентифицируемых у респондентов молекулярно-генетического исследования

Сигнатура гена (порядковый номер хромосомы)	Кодируемый белок	Обозначение полиморфизма по референсному сиквенсу человека (позиция на хромосоме)	Однонуклеотидная замена (прочие сигнатуры полиморфизмов)
1	2	3	4
MTHFR	Метилтетрагидрофолатредуктаза	rs1801133	677C/T
		rs1801131	1298A/C
MTR	Метионинсинтаза	rs1805087	A2756G
NOS3	Эндотелиальная синтаза азота 3-го типа	rs1799983	G894T (Glu298Asp)
SERPINE 1 (PAI-I)	Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа	rs 1799768	–675,5G > 4G (Ins/Del G)

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
ACTN3	Альфа-актинин-3	rs18157393	C > T (R577X)
VDR	Внутриклеточный рецептор кальцитриола	rs2228570	2A > G (Lys2Arg) (FokI)
COL2A1	Коллаген II типа класса альфа-1	rs412777	A > T (Hh-полиморфизм, Hind III)

Забор и транспортировка биоматериала для генетического исследования. Для проведения анализа использовали свежую цельную кровь, взятую у включенных в обследование беременных женщин в период проведения комбинированного скрининга в вакуумную систему типа «Vacuett» с 6 % ЭДТА (фирма-производитель «Greiner Bio-one», Австрия). Срок хранения полученных образцов в условиях морозильной камеры с момента забора материала до этапа экстракции ДНК варьировал от нескольких часов до двух недель. Таким образом, для генетического анализа объектом исследования служили образцы ДНК, выделенные из цельной крови.

Экстракция ДНК. Экстракцию тотальной ДНК высокой степени концентрации и очистки из цельной периферической крови выполняли набором для выделения ДНК на сорбенте «S-Сорб», принцип действия которого основан на методике лизиса клеток крови, приводящего к высвобождению содержащихся в них нуклеиновых кислот, с последующей селективной сорбцией нуклеиновых кислот из предварительно лизированного образца на кремниевой мембране с последующей промывкой и элюцией очищенной ДНК в водный раствор («Синтол», Россия). Выделенная ДНК может быть пригодна для проведения анализа и выявления полиморфизмов в геноме человека методами полимеразно-цепной реакции (ПЦР), ПЦР в реальном времени, пробоподготовки для секвенирования по методу Сэнгеру, NGS-секвенирования.

Анализ эффективности экстракции и очистки ДНК был основан на определении спектрофотометрических показателей ее концентрации (С) и чистоты (A260/A280) с использованием спектрофотометра «Implen

NanoPhotometer P330» (Implen, Мюнхен, Германия) с оценкой оптической плотности (D) образцов биологического материала при длине волн 260 и 280 нм. Определение концентрации нуклеиновых кислот в пробе рассчитывалось по оптической плотности (E) при длине волны 260 нм с последующим перерасчетом с помощью встроенной в спектрофотометр программы. Оценка чистоты выделенной ДНК проводилась по соотношению показателей поглощения при длине волны 260 нм к поглощению при длине волны 280 нм (A_{260}/A_{280}).

Хранение ДНК. Полученный элюат, содержащий пригодную для работы в различных приложениях ДНК, подвергали хранению при температуре – 86–60 °С в соответствии с регламентирующими правилами биобанкирования. Длительность хранения составила от 1 до 10 мес.

Исследование генетических полиморфизмов методами амплификации нуклеиновых кислот. Специфическую амплификацию нуклеиновых кислот, индуцируемую синтетическими олигонуклеотидными праймерами *in vitro*, выполняли в варианте ПЦР. Для успешного осуществления ПЦР необходимо, чтобы 3'-концевой нуклеотид праймера был комплементарен соответствующему нуклеотиду матричной цепи ДНК. В противном случае эффективность удлинения цепи во время анализа резко снижается и может полностью отсутствовать при определенных сочетаниях ошибочно спаренных нуклеотидов. Данная особенность ПЦР является основой метода обнаружения полиморфизмов с помощью аллель-специфической ПЦР.

Детекцию однонуклеотидных полиморфизмов исследуемых генов проводили методом ПЦР с флюоресцентными метками и автоматической регистрацией результатов реакции в режиме реального времени (RT-PCR) с использованием набора реагентов в соответствии с инструкцией производителя «Синтол» (Россия) и «ДНК-технология» (Россия). В реакционной смеси содержатся праймеры, необходимые для амплификации участка, содержащего полиморфизм, и два аллель-специфичных гидролизных зонда, содержащих полиморфный сайт. Дискриминация аллелей осуществляется за счет различной эффективности разрушения Taq-полимеразой полностью и неполностью

комплементарного зонда. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллели № 1; гетерозигота; гомозигота по аллели № 2.

Для проведения реакции амплификации нуклеиновых кислот расставляли необходимое количество размороженных пробирок в соответствие с заранее подготовленным протоколом, после чего добавляли во все пробирки индивидуальными наконечниками с аэрозольными фильтрами по 5 мкл: в пробирки исследуемых образцов – исследуемые образцы ДНК; в пробирку отрицательного контрольного образца – разбавитель из комплекса набора; в пробирки положительных контрольных образцов – положительные контрольные образцы ДНК из комплекса используемого набора. Пробирки закрывали и центрифугировали в течение 3–5 секунд при 3000 об/мин на вортексе. После чего переносили пробирки в амплификатор (RT-PCR) ДТ-Прайм (ДНК-Технология (Россия)). Накопление ампликона по мере его образования с помощью мечения праймеров красителями, способными флюоресцировать. Эти метки вызывают изменение флюоресцентного сигнала, измеренного прибором, после их прямого взаимодействия с ампликоном или гибридизации с ним. Детекция флюоресцентного сигнала считывается с каналов HEX и FAM: зонд, содержащий полиморфизм аллель 1, мечен флюорофором HEX, аллель 2 – флюорофором FAM. Дискриминация аллелей осуществляется за счет различной эффективности разрушения комплементарного зонда. Анализ результатов генотипирования распределяется на три типа: аллель 1, гетерозигота, аллель 2.

2.2.6 Инструментальные методы диагностики

Объем инструментального обследования групп проспективного наблюдения был регламентирован Клиническими рекомендациями, порядками и стандартами Министерства здравоохранения РФ, где в качестве обязательных были ультразвуковое обследование плода в определенные сроки гестации.

При ультразвуковом обследовании, согласно общепринятым протоколам, кроме фетометрии выполнялась оценка состояния маточного и плацентарного кровотока, а также состояния сердечно-сосудистой системы плода с целью выявления структурных аномалий развития в системе кровообращения мать-плацента-плод. УЗИ-обследование включало в себя доплерографическое исследование сосудов маточно-плодово-плацентарного кровотока: маточных артерий, артерии пуповины, аорты и среднемозговой артерии плода. Во время исследования проводился учет спектра кровотока в выбранных сосудах, регистрировалась величина максимальной (систолической), минимальной (диастолической) и средней скоростей потока крови за сердечный цикл. При этом с целью стандартизации полученных результатов нами были проанализированы ряд сосудистых индексов: систола-диастолическое отношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР).

2.3 Статистические методы исследования

2.3.1 Описательная статистика

При описании качественных показателей использовали абсолютные значения признака с определением его удельного веса в группе в процентах (%). Также данные представлялись в виде среднего значения признака со стандартной ошибкой среднего и в виде медианного значения с границами верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$), которые делят исследуемую выборку на 4 равные части. Распределение признака в группе сравнивали по критерию Шапиро-Уилка. Выбор метода статистического сравнения зависел от варианта распределения признака в выборке: при нормальном его распределении использовали t-критерий Стьюдента, в случае отличного от нормального распределения сравнивали по U-критерий

Манна-Уитни (с коррекцией непрерывности). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Корреляционные связи между признаками проводили по методу линейной связи Пирсона с определением коэффициента корреляции Пирсона с числовой абстракцией $\in [-1,0; 1,0]$, где $(-1,0)$ указывает на совершенно отрицательную линейную корреляцию между двумя переменными, 0 (ноль) указывает на отсутствие линейной корреляции между двумя переменными, $+1,0$ указывает на совершенно положительную линейную корреляцию между двумя переменными, т.е. если коэффициент корреляции вычислен для количественных показателей, то знак положительного значения коэффициента означает, что увеличение одного показателя ведет к увеличению другого, отрицательное значение означает, что увеличение одного показателя ведет к уменьшению другого.

2.3.2 Статистические инструменты в оценке данных генетических исследований

Соответствие частот аллелей равновесию Харди-Вайнберга проводилось на онлайн-калькуляторе на сайте <https://wpcalc.com>.

Для сравнения частоты встречаемости генотипов (аллелей) в основной группе и группе сравнения выполнялся расчет критерия χ^2 (хи-квадрат). Для расчета точного выбранных критериев выполнялось построение четырехпольной таблицы сопряженности, исходя из количества исследуемых групп и признаков (таблица 8).

Для расчета точного критерия Фишера использовалась следующая формула (1):

$$p = \frac{(a+b)! \times (c+d)! \times (a+c)! \times (b+d)!}{(a)! \times (b)! \times (c)! \times (d)! \times (a+b+c+d)!}, \quad (1),$$

где «!» – символ факториала числа.

Таблица 8 – Четырехпольная таблица сопряженности для сравнительного генетического исследования

Параметр	Высокий риск преэклампсии	Низкий риск преэклампсии	Всего
Определенный генотип (носительство данного аллеля)	a	b	a + b
Другие варианты генотипа (носительство другого варианта аллеля)	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d

Отношение шансов (ОШ) вычислялось по формуле (2), что соответствует отношению абсолютного риска у лиц, имеющих определенный генотип (аллель), к абсолютному риску лиц, которые не имеют данный генотип (аллель):

$$\text{ОШ} = (a \times b) / (b \times d) \text{ или } \text{ОШ} = (a/b) / (c/d). \quad (2)$$

Определения границ доверительного интервала (ДИ) сначала рассчитывали стандартной ошибки (SE) натурального логарифма ОШ (3):

$$SE\{\ln(\text{ОШ})\} = \sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}, \quad (3)$$

где SE – стандартная ошибка логарифма (ln) ОШ

Затем рассчитывали 95 % доверительный интервал для ОШ по формуле (4):

$$\ln(PR) \pm 1,96 \times SE\{\ln(OR)\}. \quad (4),$$

Нижняя граница (ДИ): $\exp^{\ln(OR) - 1,96 \times SE}$

Верхняя граница (ДИ): $\exp^{\ln(OR) + 1,96 \times SE}$

Также на основании применялся непараметрический метод на основании критерия хи-квадрат Пирсона, для чего рассчитывали ожидаемое количество наблюдений для каждой из ячеек таблицы сопряженности, определяли значение χ^2 и число степеней свободы по стандартным формулам. После чего сравнивали значение критерия χ^2 с критическим значением при числе степеней свободы f.

Во всех случаях критический уровень значимости принимался традиционным для медико-биологических исследований значением на уровне $p < 0,05$.

2.3.3 Статистические инструменты в создании прогностических моделей развития преэклампсии

Для разработки модели прогноза ПЭ у беременных на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных, статистическая обработка проведена в среде R 4.3.0, являющейся как свободно распространяемой программной средой с открытым кодом, развиваемая в рамках проекта GNU, и одновременно языком программирования.

В рамках предварительной подготовки данных были заполнены пропуски методом MICE. Лабораторные значения основных дискретных значений, применяемых в клиническом наблюдении, PIGF и EFGR1 были преобразованы в десятичные логарифмы. С учетом того, что показатели по исследованию генетических полиморфизмов, не являются рутинными, было принято решение не использовать данные параметры в разработанной прогностической модели.

С учетом того, что беременная обследовалась в первом и втором триместрах, было принято решение разработать две последовательно применяемые модели с учетом клинико-анамнестических данных и результатов лабораторного обследования. Так, в первом триместре для предварительного расчета риска использовались анамнестические данные, антропометрические показатели, а также показатели PIGF и EFGR1, оцененные в первом триместре. Во втором были доступны повторные оценки PIGF и EFGR1 и данные о назначении прогестерона до 34-ой недели и факт протеинурии.

Отбор переменных проходил после расчета показателя инфляции дисперсии (variance inflation factor – VIF), отражающего степень мультиколлинеарности, для каждой из переменных. На этап построения моделей переходили переменные с $VIF < 5$. Модели прогноза ПЭ в первом и втором триместрах разрабатывались с использованием логистической регрессии с регуляризацией Elastic Net. Выбор оптимального гиперпараметра проводился путем кросс-валидации методом k-fold кросс-валидации – разбиением исходной выборки на k частей и проверкой

качества классификации на каждой из них. С учетом небольшого числа пациенток, k взято равным 3.

Методика расчета вероятности наступления преэклампсии в первом и втором триместрах следующая:

1. Рассчитывается значения функции D :

$$D = b_0 + \sum_{i=1}^n b_i x_i , \quad (5)$$

где b_0 – интерсепт (константа) модели; $\sum_{i=1}^n b_i x_i$ – сумма произведений значений ковариат, вошедших в модель, на их коэффициенты.

2. Рассчитывается вероятность наступления события при помощи функции обратного логит-преобразования:

$$Prob = \frac{\exp(D)}{1+\exp(D)} , \quad (6)$$

где $Prob$ – рассчитываемая вероятность; D – значение функции.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОК (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Объем итоговой выборки клинического наблюдения представлен 88 беременными, включенных в исследование согласно критериям включения и не имеющих критериев исключения.

3.1 Общая характеристика обследуемых групп на этапе включения в исследование

Медиана возраста беременных основной группы ($n = 44$) и группы сравнения ($n = 44$) составили 31 (28; 35,75) и 31 (26,5; 35,0) год соответственно (таблица 9).

Таблица 9 – Возрастные параметры групп, включенных в исследование

Параметры	Основная группа ($n = 44$)	Группа сравнения ($n = 44$)
Возраст в момент включения в исследование		
Минимальный, лет	19	22
Максимальный, лет	40	42
Средний возраст	$31,2 \pm 0,82^*$	$31,1 \pm 0,79$
Медиана	31 (28; 35,75)	31 (26,5; 35,0)
W-критерий (p)	0,97 (0,42)	0,97 (0,32)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего.		

При сравнении возрастных параметров групп по U-критерию Манна-Уитни ($U = 794,0$) статистически значимых по возрастным критериям различий между группами не выявлено ($z = 0,24$; $p = 0,81$) (рисунок 2).

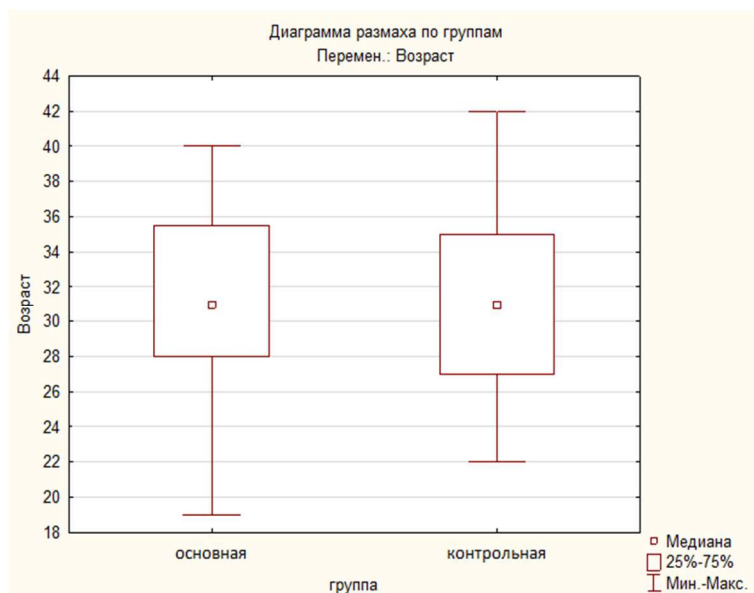


Рисунок 2 – Диаграмма возрастных показателей в группах

Рост беременных обеих групп находился в интервале от 152 до 182 см, что соответствовало среднестатистическим данным по исследуемому показателю среди женского населения РФ.

Средний и медианные показатели роста пациенток основной группы составил $163 \pm 0,89$ см и 164,0 (160,0; 166,0) см, группы сравнения – $161,1 \pm 1,0$ см и 164,5 (159,25; 168,0) см соответственно (таблица 10).

Таблица 10 – Общая характеристика обследованных групп пациенток по ростовым показателям

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Рост беременных		
Минимальный, см	156	152
Максимальный, см	182	182
Средний рост	$163 \pm 0,89^*$	$161,1 \pm 1,0^*$
Медиана	164,0 (160,0; 166,0)	164,5 (159,25; 168,0)
W-критерий (p)	0,889 (0,007)	0,97 (0,37)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего.		

При сравнении медианных значений возраста между основной и группой сравнения по U-критерию Манна-Уитни ($U = 759,0$) статистически значимых по возрастным критериям различий между группами не выявлено ($z = -0,57$; $p = 0,57$) (рисунок 3).

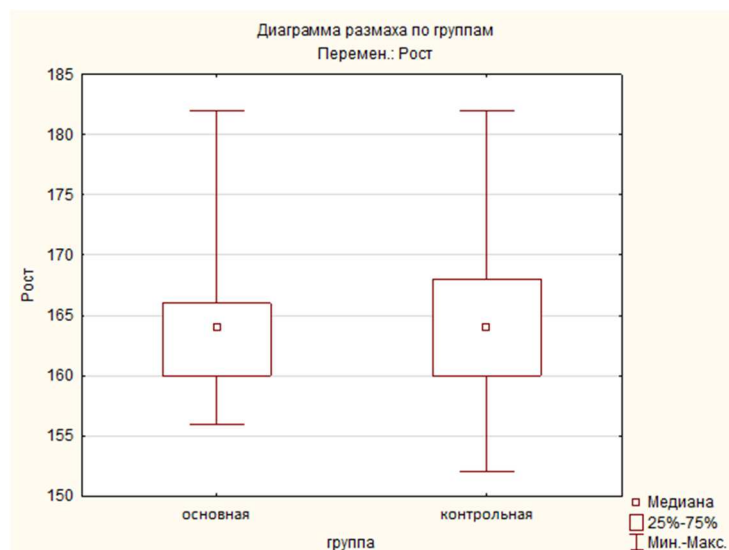


Рисунок 3 – Диаграмма ростовых показателей в группах

Вес беременных в момент включения в исследование (таблица 11) при своевременной постановке на учет для основной группы составил $67,0 \pm 1,61$ кг (медианные показатели – 66 (60; 73,75) кг), для группы сравнения – $63,0 \pm 1,82$ кг (медианные показатели – 60 (55; 71) кг).

Таблица 11 – Общая характеристика обследованных групп пациенток по весу на момент включения в исследование

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Масса беременных на момент включения в исследование		
Минимальный, кг	47	48
Максимальный, кг	90	91
Средний вес, кг	$67,0 \pm 1,61$	$63,0 \pm 1,82$
Медиана, кг	66 (60; 73,75)	60 (55; 71)
W-критерий (p)	0,959 (0,15)	0,923 (0,008)
Индекс массы тела по Кетле на момент включения в исследование		
Минимальный, кг/м ²	18,4	18,0
Максимальный, кг/м ²	35,3	36,5
Средний ИМТ, кг/м ²	$24,6 \pm 0,68$	$23,5 \pm 0,65$
Медиана, кг/м ²	23,9 (21,625; 26,1)	22,3 (20,8; 25,65)
W-критерий (p)	0,908 (0,004)	0,890 (0,001)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего.		

ИМТ беременных на момент включения в исследование (таблица 11) для основной группы составил $24,6 \pm 0,68$ кг/м² (медианные показатели – 23,9 (21,625;

26,1) кг/м²), для группы сравнения – $23,5 \pm 0,65$ кг/м² (медианные показатели – 22,3 (20,8; 25,65) кг/м²).

При сравнении медианных значений веса (массы тела) при постановке на учет между основной и группой сравнения по U-критерию Манна-Уитни ($U = 612,5$) статистически значимых различий между группами не выявлено ($z = 1,96$; $p = 0,051$) (рисунок 4).

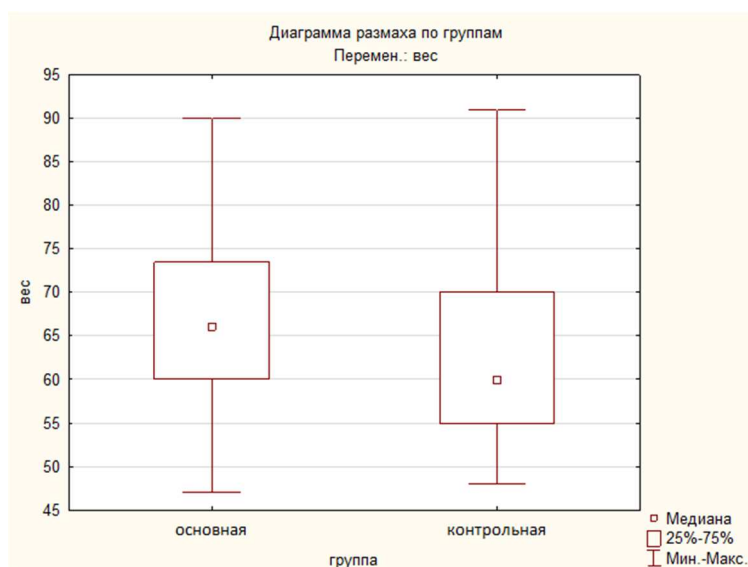


Рисунок 4 – Диаграмма показателей массы тела в группах

При анализе непараметрических показателей ИМТ между сравниваемыми группами по U-критерию Манна-Уитни ($U = 683,0$) статистически значимых различий между группами также не выявлено ($z = 1,29$; $p = 0,19$) (рисунок 5).

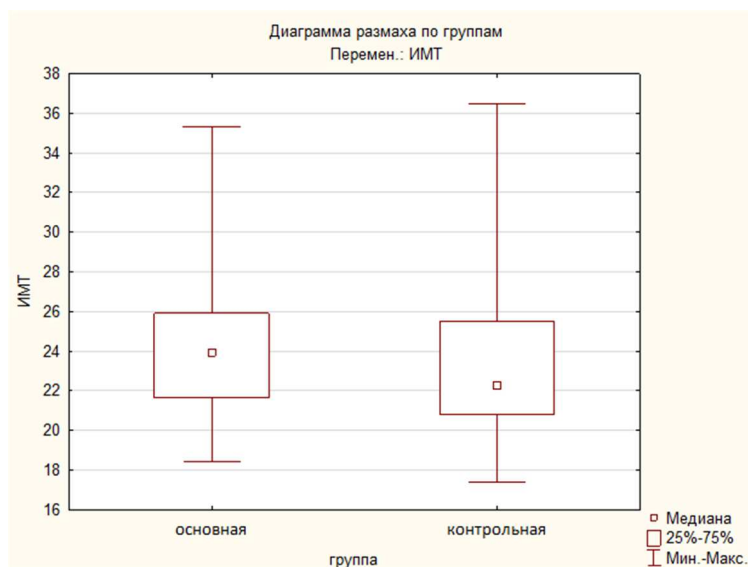


Рисунок 5 – Диаграмма данных по индексу массы тела в группах

Таким образом, исходя из проанализированных данных, можно констатировать, что исследуемые группы не отличались по возрастным критериям и росто-весовым показателям.

3.2 Акушерско-гинекологический анамнез пациенток, включенных в исследование

Соотношение перво- и повторнобеременных (таблица 12) в основной группе составило 72,7 % и 27,3 % соответственно, в группе сравнения – 75,0 % и 25,0 % соответственно, что достоверно не отличалось между группами ($\chi^2 = 0,013$, $p = 0,91$).

При сравнении исследуемых групп по паритету родов было установлено, что у 15,9 % пациенток основной группы зарегистрирована 2-я по счету беременность, у 11,4 % – третья. В группе сравнения 18,2 % и 6,8 % пациенток имели соответственно вторую и третью по счету беременность. С учетом критериев включения и невключения, не предполагающих наличие самопроизвольных беременностей и/или искусственных абортов, все беременности за исключением одного случая (антенатальной гибели плода) закончились родами. При анализе анамнестических данных по способу родоразрешения у повторнобеременных было установлено, что частота оперативного родоразрешения и родов через естественные родовые пути не отличались.

При анализе паритета родов в группах было установлено, что между сравниваемыми группами по U-критерию Манна-Уитни ($U = 802,0$) статистически значимых различий в паритете родов между группами не выявлено ($z = 0,165$; $p = 0,868$) (рисунки 6, 7). При изучении анамнестических данных по способу зачатия было установлено, что у 31,8 % женщин беременность наступила вследствие применения протоколов ВРТ, в группе сравнения удельный вес обследуемых, беременность у которых наступила в результате проведения протоколов ВРТ, составила 27,3 %, при этом достоверных различий в частотах рассматриваемого признака не получено ($\chi^2 = 0,218$, $p = 0,541$).

Таблица 12 – Характеристика обследованных групп пациенток по паритету родов

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Удельные вес перво- и повторнобеременных		
Первобеременные, n (%)	32 (72,7 %)	33 (75,0 %)
Повторнобеременные, n (%)	12 (27,3 %)	11 (25,0 %)
Порядковый номер беременности на момент включения в исследование		
1-я	32 (72,7 %)	33 (75,0 %)
2-я	7 (15,9 %)	8 (18,2 %)
3-я	5 (11,4 %)	3 (6,8 %)
Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий при настоящей беременности		
Спонтанная беременность	30 (68,2 %)	32 (72,7 %)
ЭКО	11 (25,0 %)	10 (22,7 %)
ЭКО+ИКСИ	3 (6,8 %)	2 (4,5 %) сумма 99,9 %
Варианты родоразрешения в анамнезе		
Роды через естественные родовые пути	10 (22,7 %)/88,2 %	9 (20,5 %)/85,7 %*
Кесарево сечение	2 (4,5 %)/11,8 %*	2 (4,5 %)/14,3 %*
Примечание: данные представлены на 17 родов среди 12 повторнорбеременных в основной группе, и 14 родов среди 11 повторнорбеременных в группе сравнения; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку; * – достоверное отличие между группами сравнения.		

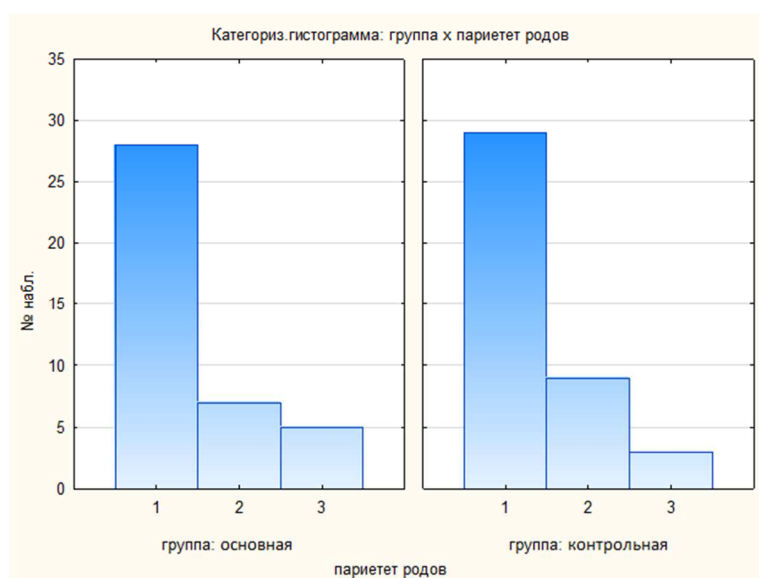


Рисунок 6 – Диаграмма данных по паритету родов в зависимости от их числа в группах

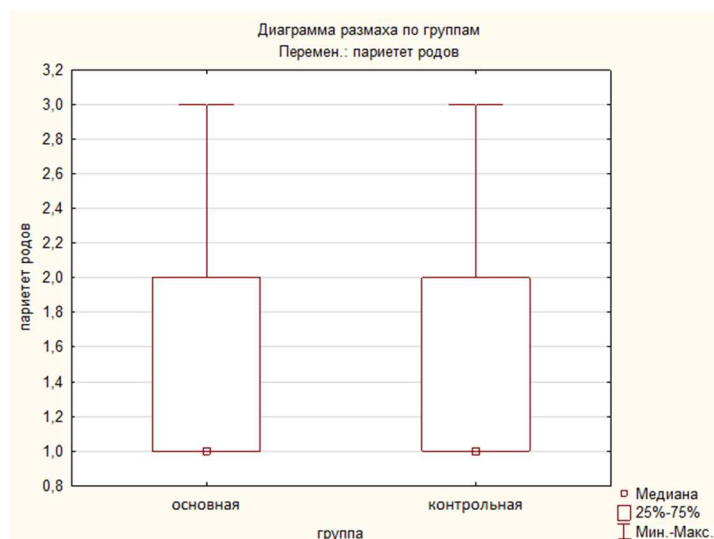


Рисунок 7 – Диаграмма данных по паритету родов в группах

Таким образом, исходя из проанализированных анамнестических данных, исследуемые группы не отличались по паритету родов и частоте спонтанных беременностей.

При анализе менструальной функции (таблица 13), в том числе наличия заболеваний, влияющих на характер месячных, например синдрома поликистозных яичников (25,0 % vs 13,6; $\chi^2 = 1,823$, $p = 0,177$), превалентность дисменореи (18,2 % vs 27,3; $\chi^2 = 1,035$, $p = 0,309$), наличие обильных менструальных кровотечений в анамнезе (11,4 % vs 9,1; $\chi^2 = 0,124$, $p = 0,725$) достоверных различий не выявлено.

Таблица 13 – Анамнестическая характеристика менструальной функции у беременных, включенных в исследование

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Данные анамнеза		
Регулярные умеренные менструации без болевого синдрома	23 (52,3 %)	25 (56,8 %)
Синдром поликистозных яичников	11 (25,0 %)	6 (13,6 %)
Дисменорея	8 (18,2 %)	12 (27,3 %)
Обильное менструальное кровотечение в анамнезе	5 (11,4 %)	4 (9,1 %)
Возраст менархе		
Ранее 12 лет	–	1 (2,3 %)
12–14 лет	17 (38,6 %)	22 (50,0 %)
14–16 лет	25 (56,8 %)	20 (45,5 %)
После 16 лет	2 (4,5 %)	1 (2,3 %)

При сборе анамнеза было установлено, что наиболее частыми методами преимущественной контрацепции в обеих группах (таблица 14) были барьерные методы и прерванный половой акт, которые составили 29,5 % и 46,6 % соответственно. При оценке приверженности пациенток обеих групп к гормональной контрацепции было установлено, что 61,4 % и 68,2 % пациенток основной и группы сравнения имели эпизод приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК), однако длительный прием КОК отмечали только 11,4 % и 22,7 % пациенток основной группы и группы сравнения соответственно ($\chi^2 = 2,009$, $p = 0,157$). Таким образом, значимых различий по вариантам контрацепции между группами пациенток не выявлено.

Таблица 14 – Приверженность контрацепции до планирования беременности

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Преимущественный вариант контрацепции до планирования беременности		
Барьерные методы	10 (22,7 %)	16 (36,4 %)
Прерванный половой акт	24 (54,5 %)	17 (38,6 %)
Пероральные контрацептивы	6 (13,6 %)	10 (22,7 %)
Внутриматочные кровотечения	–	1 (2,3 %)
Разные варианты	4 (9,1 %)	2 (4,5 %)
Прием КОК до наступления беременности		
Не принимали	17 (38,6 %)	14 (31,8 %)
Прием комбинированных оральных контрацептивов (не менее 1 эпизода)	27 (61,4 %)	30 (68,2 %)
Менее 3 месяцев	3 (6,8 %)	4 (9,1 %)
От 3 месяцев до 1 года	19 (43,2 %)	16 (36,4 %)
Более 1 года	5 (11,4 %)	10 (22,7 %)

При оценке анамнестических данных распространенности острых и хронических воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы (таблица 15) установлено, что значимых различий в превалентности данной патологии в обеих группах не установлено. Наиболее частыми заболеваниями традиционно оставались анаэробный и кандидозный вульвовагинит, распространенность которых составила 23,9 % и 22,7 % в обеих группах соответственно.

Следует отметить, что основной и наиболее емкий источник получения данных представлял собой выписную документацию медицинских организаций, занимающихся вспомогательными репродуктивными технологиями, в частности, по хроническому сальпингоофориту и хроническому эндометриту, поэтому истинное распространение данных заболеваний может быть предметом научного поиска также, как и возможная гипердиагностика в рамках поиска причин infertility.

Таблица 15 – Воспалительные заболевания мочеполовой системы в анамнезе

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Анамнестические данные		
Инфекции, передаваемые половым путем	6 (13,6 %)	2 (4,5 %)
Анаэробный вагинит	13 (29,5 %)	8 (18,2 %)
Кандидозный вульвовагинит	9 (20,5 %)	11 (25,0 %)
Другие нарушения микробиоты влагалища	2 (4,5 %)	5 (11,4 %)
Воспалительные заболевания органов малого таза	4 (9,1 %)	1 (2,3 %)
Зарегистрированные хронические заболевания		
Хронический сальпингоофорит	6 (13,6 %)	2 (4,5 %)
Хронический эндометрит	1 (2,3 %)	–

При оценке анамнестических данных превалентности невоспалительных гинекологических заболеваний по распространенности полипов эндометрия и цервикального канала достоверных различий не установлено (рисунок 16). По результатам проведенного исследования в основной группе (6,8 % vs 0) имело место более высокая частота зарегистрированного синдрома поликистозных яичников ($\chi^2 = 3,106$, $p = 0,079$), однако данные с учетом ограниченного числа клинических наблюдений имели исключительно тенденцию, но недостижение уровня клинической значимости. Распространенность миомы матки, не требующей хирургического и/или лекарственного лечения (см. критерии невключения), не отличалась между группами. Распространенность бесплодия составила (25,0 % vs 27,3) со средним значением 26,1 %, что составляет, скорее всего, общероссийскую тенденцию городского населения, откладывающего репродуктивную функцию на более поздний возрастной период.

Таблица 16 – Заболевания женской репродуктивной системы в анамнезе

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Анамнестические данные		
Полип эндометрия	3 (6,8 %)	2 (4,5 %)
Полип цервикального канала	–	1 (2,3 %)
Наружный генитальный эндометриоз	2 (4,5 %)	4 (9,1 %)
Синдром гиперстимуляции яичников	3 (6,8 %)	–
Дисплазия шейки матки LSIL (CIN I)	–	1 (2,3 %)
Зарегистрированные хронические заболевания		
Миома матки	5 (11,4 %)	6 (13,6 %)
Бесплодие	11 (25,0 %)	12 (27,3 %)
N97.0-N97.1	3 (6,8 %)	4 (9,1 %)
N97.4	5 (11,4 %)	7 (15,9 %)
Смешанная форма	3 (6,8 %)	1 (2,3 %)

3.3 Эпидемиологический анамнез и сопутствующие заболевания беременных, включенных в исследование

При изучении эпидемиологического анамнеза по острым инфекционным заболеваниям и по распространенности уточненных хронических заболеваний (таблица 17) было установлено, что без учета разности в обследовании женщин, значимых отличий в превалентности заболеваний нами не установлено.

При распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) среди пациенток обеих групп (таблица 18) было установлено, что в основной группе частота тиреоидных болезней была выше (27,3 % vs 4,5), чем в основной группе ($\chi^2 = 7,445$, $p = 0,007$), при этом наиболее частой патологией ЩЖ был аутоиммунный тиреоидит, который является наиболее частым заболеванием эндокринной системы [6, 7]. При этом даже с учетом длительности и этапности течения аутоиммунного тиреоидита, который имеет длительную стадию эутиреоза, установлены различия по данным тиреоидного статуса в группах ($\chi^2 = 4,062$, $p = 0,044$).

Таблица 17 – Распространенность некоторых острых и хронических заболеваний у беременных, включенных в исследование

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Данные анамнеза		
Острый синусит	3 (6,8 %)	4 (9,1 %)
Данные анамнеза		
Ангина	–	2 (4,5 %)
Пневмония	2 (4,5 %)	3 (6,8 %)
Острый цистит	13 (29,5 %)	9 (20,5 %)
Острый пиелонефрит	1 (2,3 %)	3 (6,8 %)
Острый аппендицит	2 (4,5 %)	–
Острые кишечные инфекции	13 (29,5 %)	7 (15,9 %)
Герпес-вирусная инфекция, локализованная в области гениталий	1 (2,3 %)	3 (6,8 %)
Хронические заболевания		
Заболевания системы кровообращения	22 (50,0 %)	6 (13,6 %)
Эндокринные расстройства	17 (38,6 %)	2 (4,5 %)
Хронический бронхит	4 (9,1 %)	7 (15,9 %)
Бронхиальная астма	4 (9,1 %)	1 (2,3 %)
Заболевания органов дыхания	14 (31,8 %)	7 (15,9 %)
Хронический гастродуоденит	8 (18,2 %)	11 (25,0 %)
Заболевания органов зрения, требующие ношения очков	8 (18,2 %)	5 (11,4 %)
Хронические заболевания кожи	6 (13,6 %)	3 (6,8 %)
Примечание: * – брались данные анамнеза с совершеннолетия пациенток, исключая данные заболеваний в детском и подростковом возрасте.		

Таблица 18 – Тиреоидный статус и заболевания щитовидной железы у беременных, включенных в исследование

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
1	2	3
Тиреоидный статус		
Эутиреоз (нормотиреоз)	36 (81,8 %)	42 (95,5 %)
Медикаментозно компенсированный эутиреоз	8 (18,2 %)	–
Гипотиреоз и субклинический гипотиреоз	4 (9,1 %)	2 (4,5 %)
Повышенный уровень антител к тиреоглобулину	12 (27,3 %)	–
Повышенный уровень антител к тиреопероксидазе	12 (27,3 %)	–

Продолжение таблицы 18

1	2	3
Состояние щитовидной железы		
Патология щитовидной железы отсутствует	32 (72,7 %)	42 (95,5 %)
Патология щитовидной железы	12 (27,3 %)	2 (4,5 %)
Аутоиммунный тиреоидит	11 (25,0 %)	–
Идиопатический гипотиреоз	1 (2,3 %)	2 (4,5 %)
Узловые образования щитовидной железы в анамнезе*	6 (13,6 %)	2 (4,5 %)
Примечание: * – выявленные во время ультразвукового сканирования щитовидной железы гиперэхогенные образования в диаметре от 5 до 10 мм, без вынесения в диагноз узлового нетоксического зоба, не требующие активных лечебно-диагностических действий.		

Результаты данных по различиям между группами с учетом критериев включения и невключения, которые демонстрируют результирующие селекции пациенток в группы, позволили получить достоверные данные по всем критериям включения (таблица 19) за исключением частоты встречаемости такого редкого заболевания как красная системная волчанка ($\chi^2 = 2,0047$, $p = 0,153$).

Таблица 19 – Данные факторов риска у пациенток, включенных в исследование

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)	χ^2	p
Анамнестические данные				
Преэклампсия в анамнезе	9 (20,5 %)	0	9,595	0,002
Семейный анамнез заболевания	3 (6,8 %)	0	3,256	0,072
Гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности	4 (9,1 %)	0	4,190	0,041
Зарегистрированные заболевания				
Гипертензивные расстройства	19 (43,2 %)	0	24,232	< 0,001
Сахарный диабет	9 (20,5 %)	0	9,595	0,002
Системная красная волчанка	2 (4,5 %)	0	2,047	0,153

При изучении распространенности вредных привычек, курения и употребления алкоголя (таблица 20), было установлено, что значимых различий в превалентности вредных привычек нет. Можно отметить, что распространенность табакокурения и изменение употребления курительного табака с наступлением беременности, скорее всего, отражает региональную тенденцию. С учетом того,

что данные были изучены в неанонимном анкетировании, то по употреблению алкоголя, может быть, имеется искажение данных.

Таблица 20 – Распространенность вредных привычек у беременных

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Табачокурение		
Никогда не курили	28 (63,5 %)	30 (68,2 %)
Эпизодическое курение [#]	5 (11,4 %)	6 (13,6 %)
Курили ранее	3 (6,8 %)	4 (9,1 %)
Никотиновая зависимость	8 (18,2 %)	4 (9,1 %)
До 10 сигарет в сутки	3 (6,8 %)	1 (2,3 %)
10–20 сигарет в сутки	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)
Прекратили курение в связи с наступлением беременности	1 (2,3 %)	–
Уменьшили количество сигарет с наступлением беременности	7 (15,9 %)	4 (9,1 %)
Употребление алкоголя		
Не употребляют	6 (13,6 %)	3 (6,8 %)
Эпизодическое	29 (65,9 %)	33 (75,0)
Регулярное (до беременности)	9 (20,5 %)	8 (18,2 %)
1 раз в неделю	4 (9,1 %)	3 (6,8 %)
2-3 раза в неделю	2 (4,5 %)	4 (9,1 %)
Ежедневное	3 (6,8 %)	1 (2,3 %)
Прекратили употребление алкоголя в связи с наступлением беременности	4 (9,1 %)	4 (9,1 %)
Примечание: * – данные получены при интервьюировании (не анонимно).		

Таким образом, при сравнительном анализе клинико-анамнестических данных с учетом общих и отдельных для каждой группы критериев «включения» (ПЭ в анамнезе, семейный анамнез ПЭ, гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности, гипертензивные расстройства, сахарный диабет, системная красная волчанка) и «не включения» было установлено, что сравниваемые выборки не отличались по возрасту, индексу массы тела, гинекологическому и соматическому анамнезу за исключением патологии ЩЖ и тиреоидного статуса, среди которых превалировал аутоиммунный тиреоидит, и клинический и субклинический гипотиреоз.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

В данной главе представлены исходы беременности и родов у пациенток основной группы и группы сравнения, результаты выполненного проспективно лабораторного исследования по изучаемым маркерам преэклампсии, данные морфологического исследования, а также корреляционный анализ и две прогностические модели (нейросетевая и порогово-оценочная по риску развития преэклампсии) преэклампсии, полученные на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных.

4.1 Клинические исходы беременности и родов у беременных обследуемых групп

Проспективно было установлено, что удельный вес ПЭ значительно отличался между группами (таблица 21). Так частота возникновения ПЭ в течение беременности, вне зависимости от сроков ее возникновения, значительно различалась (100,0 % vs 34,1; $\chi^2 = 43,254$, $p < 0,001$), при этом значимых различий по частоте возникновения тяжелой ПЭ не установлено (15,9 % vs 6,8; $\chi^2 = 1,805$, $p < 0,180$).

Так как значимым параметром, оцениваемым в обязательном порядке при постановке диагноза ПЭ, является уровень протеинурии, нами были выбраны две контрольные точки для построения прогностических алгоритмов: в период 21-22 недели и в 28-29 недель беременности. Анализ полученных данных продемонстрировал, что для пациенток группы сравнения было характерно

Таблица 21 – Удельный вес преэклампсии в течение проспективного клинико-лабораторного наблюдения за беременными

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)	χ^2	p
Всего преэклампсий	44 (100,0 %)	15 (34,1 %)	43,254	< 0,001
Умеренная преэклампсия	37 (84,1 %)	12 (27,3 %)	28,781	< 0,001
Тяжелая преэклампсия	7 (15,9 %)	3 (6,8 %)	1,805	0,180
Норма	0	29 (65,9 %)	43,254	< 0,001

отсутствие белка в пробах мочи, при этом в единичных случаях наблюдалась клинически не значимая протеинурия. В то же время эпизоды задокументированной протеинурии отмечались в контрольных точках исследования. Общие данные выраженности протеинурии представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Удельный вес протеинурии в течение проспективного клинико-лабораторного наблюдения за беременными

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)	χ^2	p
21–22 недели				
Отсутствие белка в моче	28 (63,6 %)	37 (84,1 %)	4,144	0,042
Клинически не значимая (< 0,3 г/л)	9 (20,5 %)	6 (13,6 %)	5,533	0,019
Умеренная (0,3–4,9 г/л)	6 (13,6 %)	1 (2,7 %)	3,880	0,04
Выраженная (> 5,0 г/л)	1 (2,3 %)	–	1,011	0,315
28–29 недель*				
Отсутствие белка в моче	15 (34,9 %)	25 (56,8 %)	4,212	0,041
Клинически не значимая (< 0,3 г/л)	7 (16,3 %)	9 (20,5 %)	0,253	0,61
Умеренная (0,3–4,9 г/л)	18 (41,9 %)	10 (22,7 %)	3,648	0,057
Выраженная (> 5,0 г/л)	3 (7,0 %)	–	3,108	0,078
Примечание: * – в основной группе после 24 недели беременности количество респондентов составило 43, в связи с антенатальной гибелью плода в сроке 24 недели.				

При трехкратном измерении артериального давления с 34 по 36 неделю беременности были установлены достоверные различия по среднему артериальному давлению ($p < 0,05$). Отсутствие остальных различий, возможно,

связано с неоднородностью групп исследуемых беременных и установленными при включении в протокол проспективного наблюдения критериями включения и невключения в исследование (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели артериального давления у беременных проспективного этапа исследования

Параметры артериального давления	Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 44)
Систолическое артериальное давление, мм рт ст	134 ± 8,2	116 ± 6,3
Диастолическое артериальное давление, мм рт ст	98 ± 5,8	74 ± 8,2
Среднее артериальное давление, мм рт ст	108 ± 8,2*	87 ± 6,4
Пульсовое артериальное давление, мм рт ст	44 ± 6,0	37 ± 5,2
Примечание: * – p < 0,05.		

При изучении доплерометрических показателей кровотока во время выполнения третьего скрининга было установлено, что достоверные различия были отмечены только по индексу резистентности (ИР) маточных артерий и аорте плода: $0,88 \pm 0,09$ vs $0,77 \pm 0,09$ и $0,62 \pm 0,12$ vs $0,49 \pm 0,11$ (p < 0,05) соответственно, других достоверных различий в данных временных реперных точках сравнения не было установлено (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительные данные гемодинамических показателей в артериях маточно-плодового кровотока у беременных групп проспективного исследования

Параметры	Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 44)
1	2	3
Аорта плода (кровоток)		
СДО	$5,56 \pm 0,15$	$5,16 \pm 0,15$
Аорта плода (кровоток)		
ИР	$0,88 \pm 0,09^*$	$0,77 \pm 0,09$
ПИ	$2,03 \pm 0,21$	$1,86 \pm 0,21$
Средняя мозговая артерия плода (кровоток)		
СДО	$4,01 \pm 0,27$	$3,92 \pm 0,12$
ИР	$0,83 \pm 0,15$	$0,60 \pm 0,15$
ПИ	$1,82 \pm 0,19$	$1,73 \pm 0,17$

Продолжение таблицы 24

1	2	3
Маточные артерии (кровоток)		
СДО	2,14 ± 0,23	1,83 ± 0,21
ИР	0,62 ± 0,12*	0,49 ± 0,11
ПИ	0,92 ± 0,16	0,74 ± 0,16
Примечание: * – $p < 0,05$; СДО – систоло-диастолическое отношение; ИР – индекс резистентности; ПИ – пульсационный индекс.		

При сравнительном анализе исходов беременности, в основной группе была зарегистрирована антенатальная гибель плода в сроке беременности 24 недели (таблица 25).

Таблица 25 – Распределение срока родов и варианта родоразрешения у беременных проспективного исследования

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Роды		
Срочные роды	39 (88,6 %)	42 (95,5 %)
Преждевременные роды	5 (11,4 %)	2 (4,5 %)
34 недели	–	1 (2,3 %)
35 недель	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
36 недель	4 (9,1 %)	–
Антенатальная гибель плода	1* (2,3 %)	–
Характер родоразрешения		
Роды через естественные родовые пути	25 (56,8 %)	32 (72,7 %)
Кесарево сечение	19 (43,2 %)	12 (27,3 %)
Плановое	7 (15,9 %)	3 (6,8 %)
Экстренное	12 (27,3 %)	9 (20,5 %)
Примечание: * – зарегистрирована антенатальная гибель плода в 24 недели у беременной с ранним дебютом преэклампсии.		

Сроки родоразрешения достоверно не отличались между группами: удельный вес срочных родов составил 88,6 % и 95,5 % в основной группе и группе сравнения, преждевременных – 11,4 % и 4,5 % соответственно ($\chi^2 = 1,397$, $p = 0,237$). В основной группе имели место 1 (2,3 %) роды в сроке

беременности 35 недель, 4 (9,1 %) случая родоразрешения в сроке беременности 36 недель.

В группе сравнения в двух случаях преждевременных родов срок родов составил 34 и 35 недель. Частота кесарева сечения в основной группе и группе сравнения составила 43,2 % и 27,3 % ($\chi^2 = 2,44$, $p = 0,119$), при этом следует отметить, что удельный вес экстренного кесарева сечения составил 63,2 % в основной группе, 75,0 % – в группе сравнения.

При сравнении массо-ростовых показателей новорожденных основной группы ($n = 43$) и группы сравнения ($n = 44$) установлено, что разница оценки медиан массы тела новорожденных достигала критического уровня значимости ($p < 0,05$), что было подтверждено различием в удельном весе новорожденных с диагнозом гипотрофия плода (11,6 % vs 0; $\chi^2 = 5,428$, $p = 0,02$) (таблица 26).

Таблица 26 – Состояние новорожденных при рождении в группах проспективного наблюдения

Параметры	Основная группа ($n = 43$)	Группа сравнения ($n = 44$)
Рост и масса тела при рождении		
Масса, г	3063 [2534; 3219,5]*	3402 $\pm$ 97
Длина тела, см	49,6 $\pm$ 2,1	50,2 $\pm$ 2,1
Оценка на 1 минуте жизни по шкале Апгар [#] , балл	7,1 $\pm$ 1,1	8,1 $\pm$ 0,3
Оценка на 5 минуте жизни по шкале Апгар [#] , балл	8,3 $\pm$ 0,8	8,8 $\pm$ 0,4
Состояние новорожденных при рождении		
Удовлетворительное	32 (74,4 %)*	40 (90,9 %)
Средней степени тяжести	9 (20,9 %)	4 (9,1 %)
Тяжелое	2 (4,7 %)	–
Патология при рождении		
Гипотрофия [#]	5 (11,6 %)*	–
Гипоксически-ишемические расстройства центральной нервной системы	2 (4,7 %)	1 (2,3 %)
Аспирационный синдром	3 (7,0 %)	2 (4,5 %)
Прочее	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
Примечание: * – $p < 0,05$; [#] – только при сравнении доношенных новорожденных ($n_o = 39$ vs $n_k = 39$).		

Достоверных отличий в балльной оценке новорожденных по шкале Апгар не зарегистрировано. Значимых различий при сравнении удельного веса новорожденных по средней и тяжелой степени тяжести в отдельности не было, однако удельный вес новорожденных, рожденных в удовлетворительном состоянии, значимо отличался между группами (74,4 % vs 90,9; $\chi^2 = 4,145$, $p = 0,042$).

Таким образом, при анализе течения беременности и родов, а также состояния новорожденных, были установлены значимые отличия в частоте возникновения ПЭ (100,0 % vs 34,1; $\chi^2 = 43,254$, $p < 0,001$) и составляющих данного диагноза: удельному весу протеинурии в сроке 21–22 недели (16,3 % vs 2,3; $\chi^2 = 7,441$, $p = 0,007$), 28–29 недель (16,3 % vs 22,7; $\chi^2 = 6,464$, $p = 0,012$), среднему артериальному давлению, измеренному трехкратно при сроке беременности 34–36 недель с учетом выбывания пациенток по причине преждевременных родов ($108 \pm 8,2$ vs $87 \pm 6,4$; $p < 0,05$), индексу резистентности кровотока в маточных артериях и аорте плода, измеренному при выполнении третьего скрининга: $0,88 \pm 0,09$ vs $0,77 \pm 0,09$ и $0,62 \pm 0,12$ vs $0,49 \pm 0,11$ соответственно ($p < 0,05$), массе новорожденных при рождении с учетом только срочных родов ($3063 [2534; 3219,5]$ vs 3402 ± 97 , $p = 0,046$) и удельному весу зарегистрированной гипотрофии плода (11,6 % vs 0; $\chi^2 = 5,428$, $p = 0,02$).

4.2 Результаты лабораторного обследования потенциальных маркеров преэклампсии

В течение клинического наблюдения за беременными обеих групп выполнялось двухкратное определение плацентарного фактора роста (PIGF) и рецептора к васкулярно-эндотелиальному фактору роста 1 (VEGFR1) в следующих временных интервалах: в сроке беременности 11–13 недель и 6 дней и 20–22 недели беременности.

4.2.1 Результаты иммуноферментного анализа уровня плацентарного фактора роста в сыворотке крови у беременных основной группы и группы сравнения

При сравнении медианных значений уровня PIGF (123,93 (99,62; 145,28) пг/мл vs 126,39 (99,03; 147,45) пг/мл) в первом триместре беременности (таблица 27) у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 802,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному маркеру между сравниваемыми группами не выявлено ($z = -0,16$; $p = 0,87$) (рисунок 8).

Таблица 27 – Данные лабораторного обследования уровней плацентарного фактора роста в первом триместре беременности у беременных обеих групп

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Минимальный, пг/мл	47,63	47,63
Максимальный, пг/мл	219,35	219,35
Среднее значение, пг/мл	122,64 ± 5,78*	124,4 ± 7,27*
Медиана, пг/мл	123,93 (99,62; 145,28)	126,39 (99,03; 147,45)
W-критерий (p)	0,98 (0,73)	0,96 (0,12)

Примечание: * – стандартная ошибка среднего ($p < 0,05$).

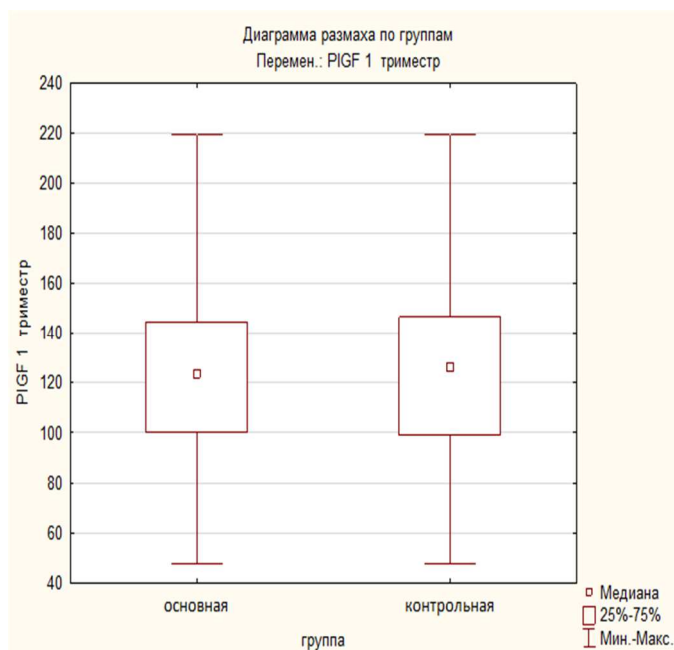


Рисунок 8 – Диаграмма уровней плацентарного фактора роста в первом триместре

С учетом нормального распределения сравниваемого признака (уровня PIGF) во втором триместре беременности, но при относительно небольших выборках основной и групп сравнения, кроме параметрических, выполняли сравнение и по непараметрическим параметрам.

При сравнении средних ($124,36 \pm 7,4$ пг/мл vs пг/мл $263,15 \pm 58,62$) и медианных значений уровня PIGF ($126,39$ (98,89; 145,26) пг/мл vs ($145,26$ (107,26; 222,09) пг/мл) во втором триместре беременности (таблица 28) у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что уровень PIGF был ниже у беременных основной группы, при этом различия были статистически значимы как по t-критерию ($t = 2,349$, $p = 0,02$), так и по U-критерию Манна-Уитни ($U = 566,5$; $z = 2,38$; $p = 0,017$) (рисунок 9).

Таблица 28 – Данные лабораторного обследования уровней плацентарного фактора роста во втором триместре беременности у беременных обеих групп

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Минимальный, пг/мл	47,63	51,37
Максимальный, пг/мл	345,93	2245,3
Среднее значение, пг/мл	$124,36 \pm 7,4^*$	$263,15 \pm 58,62^*$
Медиана, пг/мл	126,39 (98,89; 145,26)	145,26 (107,26; 222,09)
W-критерий (p)	0,78 (0,003)	0,49 (0,002)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего ($p < 0,05$).		

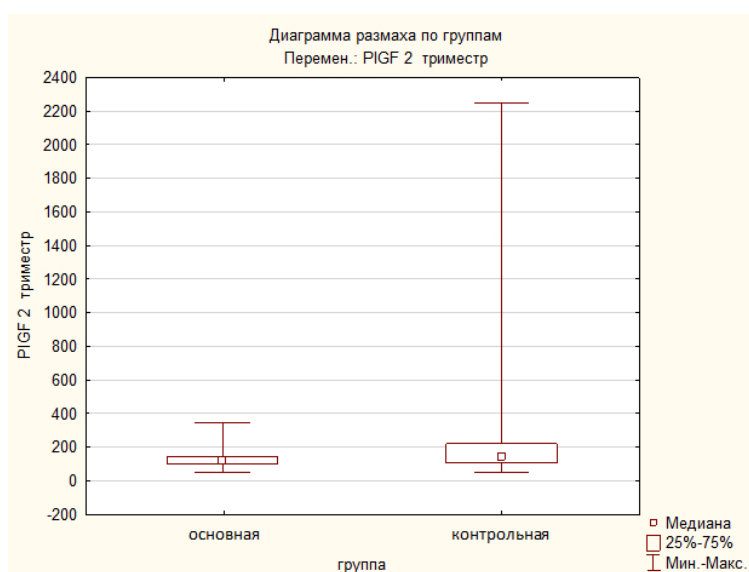


Рисунок 9 – Диаграмма уровней плацентарного фактора роста во втором триместре

Таким образом, если в первом триместре беременности статистически значимых различий по уровню PIGF не выявлено, то при определении данного лабораторного маркера на второй реперной точке у пациенток основной группы установлено значимое снижение уровня PIGF.

4.2.2 Результаты иммуноферментного анализа уровня рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа в сыворотке крови у беременных основной группы и группы сравнения

При сравнении медианных значений уровня VEGFR1 (123,93 (99,62; 145,28) пг/мл vs 126,39 (99,03; 147,45) пг/мл) в первом триместре беременности (таблица 29) у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 802,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному маркеру между сравниваемыми группами не выявлено ($z = -0,16$; $p = 0,87$) (рисунок 10).

Таблица 29 – Уровни рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа в первом триместре гестации у беременных обеих групп

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Минимальный, пг/мл	294,67	380,58
Максимальный, пг/мл	2992,17	1999,67
Среднее значение, пг/мл	1129,86 ± 85,3*	1097,9 ± 62,3*
Медиана, пг/мл	1084,21 (815,0; 1452,4)	1119,25 (887,1; 1375,3)
W-критерий (p)	0,94 (0,03)	0,96 (0,13)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего ($p < 0,05$).		

При сравнении медианных значений уровня VEGFR1 (989,9 (676,7; 1267,3 пг/мл) vs 784,8 (456,3; 997,7) пг/мл) и средних значений ($1019,03 \pm 7,4$ vs, $819,31 \pm 80,6$ пг/мл) во втором триместре беременности (таблица 30) у пациенток

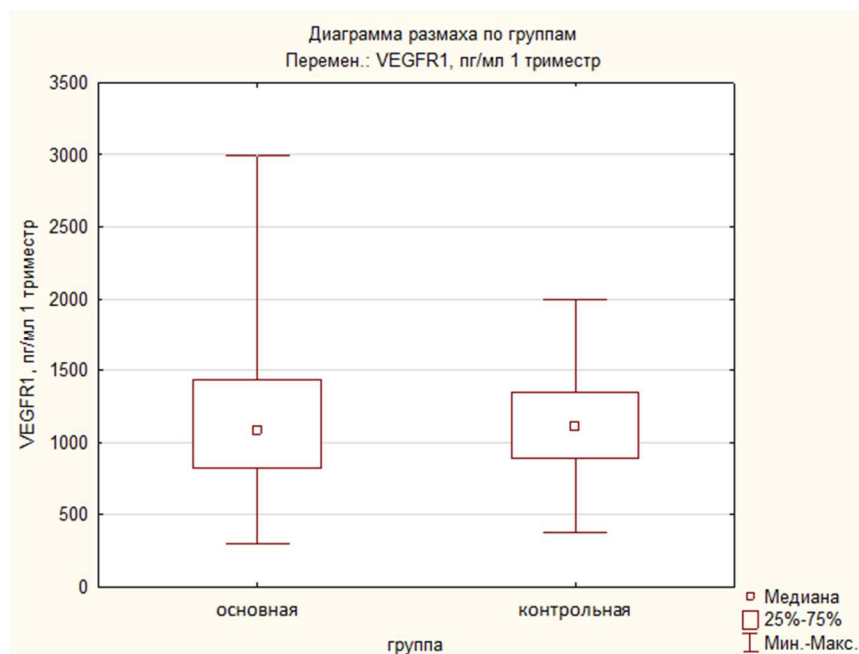


Рисунок 10 – Диаграмма уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа в первом триместре

основной группы и группы сравнения было установлено, что уровни VEGFR1 были выше у беременных основной группы, при этом различия были статистически незначимы по t-критерию ($t = -1,931$, $p = 0,057$) в то время, как по U-критерию Манна-Уитни ($U = 547$; $z = -2,57$; $p = 0,01$) различия были статистически значимыми (рисунок 11).

Таблица 30 – Уровни рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа во втором триместре беременности у беременных обеих групп

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Минимальный, пг/мл	455,4	234,5
Максимальный, пг/мл	2992,17	2095,25
Среднее значение, пг/мл	$1019,03 \pm 7,4^*$	$819,31 \pm 80,6^*$
Медиана, пг/мл	989,9 (676,7; 1267,3)	784,8 (456,3; 997,7)
W-критерий (p)	0,93 (0,02)	0,78 (< 0,001)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего ($p < 0,05$).		

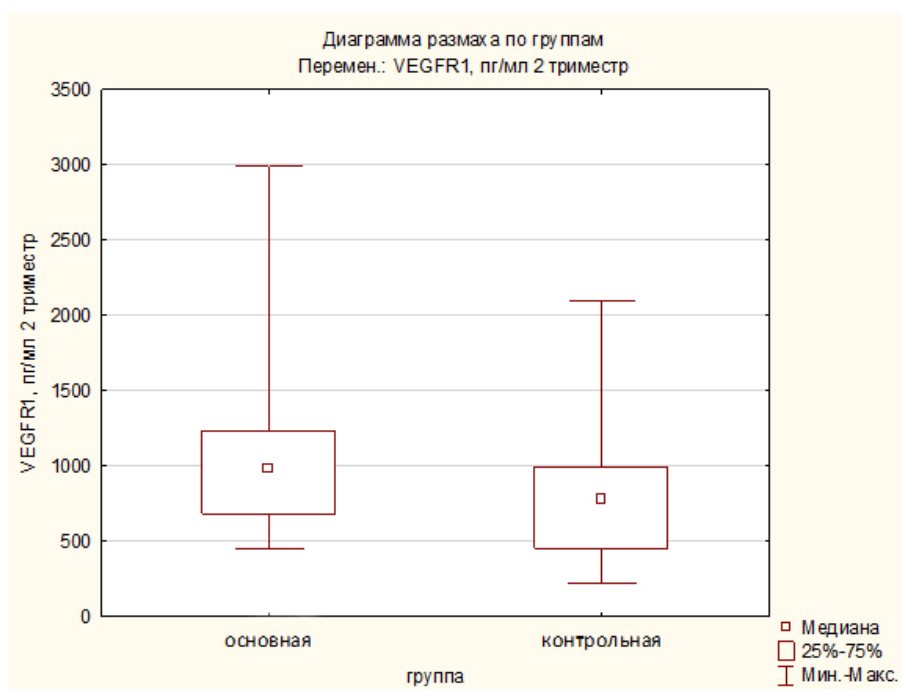


Рисунок 11 – Диаграмма уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа во втором триместре

4.2.3 Данные сравнительного анализа соотношения уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа / плацентарного фактора роста в сыворотке крови у беременных основной группы и группы сравнения

С учетом данных научной литературы, нами проведено изучение соотношений уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа к уровню плацентарного фактора роста, определение которых было выполнено в одно и то же время в установленных протоколом исследования реперных точках. При сравнении относительных величин (таблица 31) установлено, что, если в первом триместре беременности данные значения составили $10,08 \pm 0,91$ условных единиц (у.е.) и $10,42 \pm 1,0$ условных единиц без значимых различий по данному показателю, то на второй точке выполнения данного исследования

данный показатель составил $8,9 \pm 0,68$ (у.е.) и $6,0 \pm 0,86$ (у.е.), что имело статистически значимую разницу между группами ($t = -2,68$, $p = 0,009$).

Таблица 31 – Соотношение уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа / плацентарного фактора роста во втором триместре беременности у беременных обеих групп

Параметры	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
Первый триместр беременности		
Минимальное значение, у.е.	2,42	2,75
Максимальное значение, у.е.	25,21	28,08
Среднее значение, у.е.	10,08 ± 0,91*	10,42 ± 1,0*
Медиана, у.е.	9,48 (5,55; 12,38)	8,62 (5,89; 13,85)
W-критерий (p)	0,91 (0,003)	0,87 (< 0,001)
U-критерий (p)	817 (0,98)	
t-критерий (p)	–0,25 (0,8)	
Второй триместр беременности		
Минимальное значение, у.е.	2,6	0,44
Максимальное значение, у.е.	23,18	25,21
Среднее значение, у.е.	8,9 ± 0,68	6,0 ± 0,86
Медиана, у.е.	8,26 (5,9; 11,9)	4,51 (2,23; 7,14)
W-критерий (p)	0,91 (0,004)	0,8 (< 0,001)
U-критерий (z; p)	427 (< 0,001)	
t-критерий (p)	–2,68 (0,009)	
Примечание: * – стандартная ошибка среднего (p < 0,05).		

Таким образом, соотношение уровней исследуемых маркеров – VEGFR1/PIGF – имело достоверные различия во втором триместре беременности (20-22 недели беременности) у респондентов основной группы по отношению к группе сравнения.

4.3 Результаты морфологического исследования плацентарной ткани у пациенток обеих групп

4.3.1 Гистологическое исследование плацентарной ткани у пациенток основной группы и группы сравнения

В образцах плацентарной ткани от беременных из группы риска по развитию ПЭ, был выявлен выраженный фибриноидный некроз ворсин хориона, КПО которого достигало 4,17 % [3,10; 5,03]. В строме ворсинок присутствовали немногочисленные клетки Хофбауэра (рисунок 12).

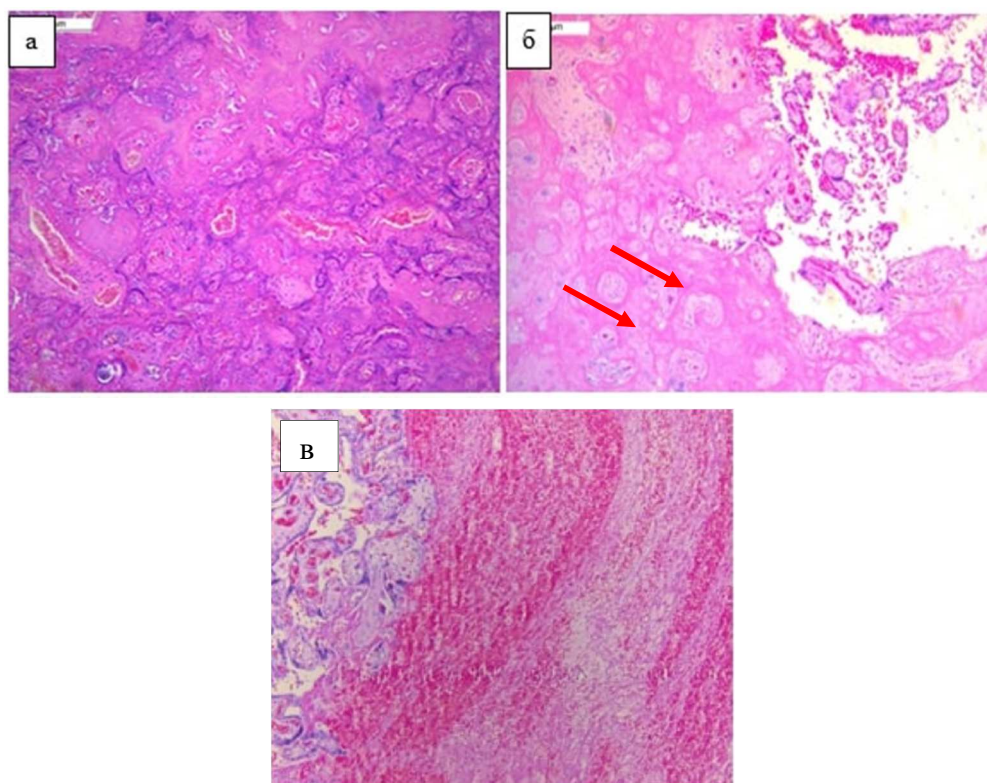


Рисунок 12 – Гистологическое исследование ткани плаценты беременной с преэклампсией: а – фибриноидный некроз ворсин хориона; б – отдельные клетки Хофбауэра в строме ворсин (стрелка); в – видны тромботические массы в межворсинчатом пространстве. Окраска – Гематоксилин-эозин.

Увеличение: об. $\times 20$

Обращало на себя внимание значительное полнокровие кровеносных сосудов плаценты. Межворсинчатое пространство в большинстве изученных полей зрения содержало излившуюся кровь и тромботические массы.

В группе с отсутствием риска развития ПЭ образцы плаценты характеризовались слабо выраженным полнокровием капилляров хориона (рисунок 13).

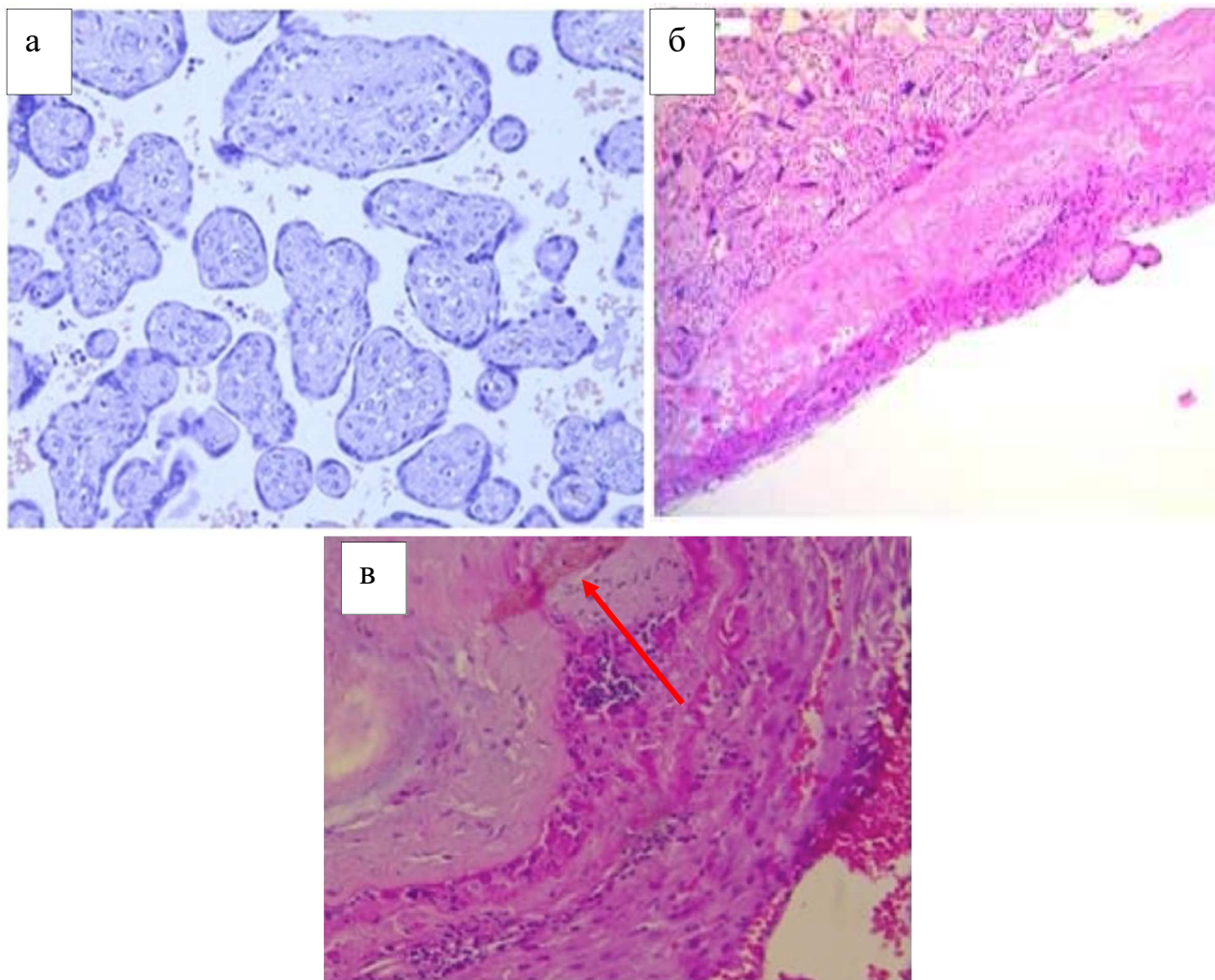


Рисунок 13 – Гистологическое исследование ткани плаценты беременной без преэклампсии: а – ворсины нормального строения с незначительным полнокровием капилляров; б – небольшое количество фибриноида Лангханса на поверхности ворсин и на безворсинчатой части хориона; в – крупное диапедезное кровоизлияние в правой части среза. Организующиеся тромботические массы в межворсинчатом пространстве – в левой части (стрелка). Окраска – Гематоксилин-эозин. Увеличение: об. ×20

4.3.2 Иммуногистохимическое исследование плацентарной ткани у пациенток группы риска по развитию преэклампсии и группы сравнения

При иммуногистохимическом исследовании эндотелиальные клетки давали слабую положительную реакцию на PECAM-1. По результатам компьютерной морфометрии установлено, что КПО тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии в препаратах составил 2,30 % [1,51; 3,07]. Напротив, реакция на эндоглин была резко положительной, а его экспрессия составила 6,61 % [6,30; 7,04] (рисунок 14).

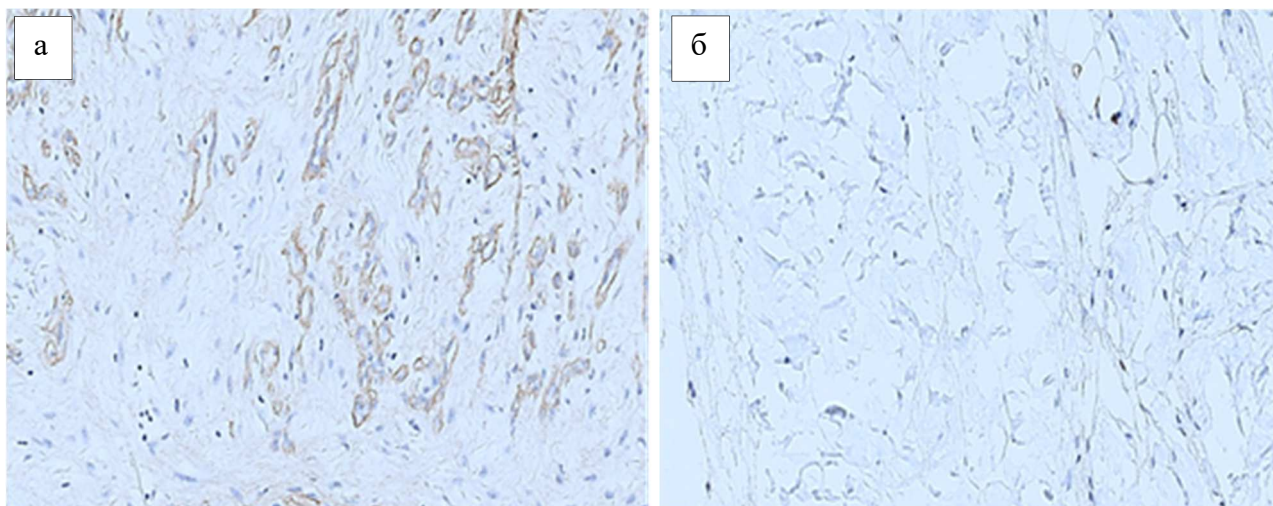


Рисунок 14 – Иммуногистохимическое исследование плаценты беременной с преэклампсией: а – слабо положительная реакция на PECAM-1 у единичных капилляров; б – резко положительная реакция на эндоглин у большинства капилляров среза. Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Увеличение: об. ×20

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что реакция с антителами к CD31 была положительной в большинстве кровеносных сосудов хориона, в то время как эндоглин присутствовал лишь в отдельных эндотелиальных клетках (рисунок 15).

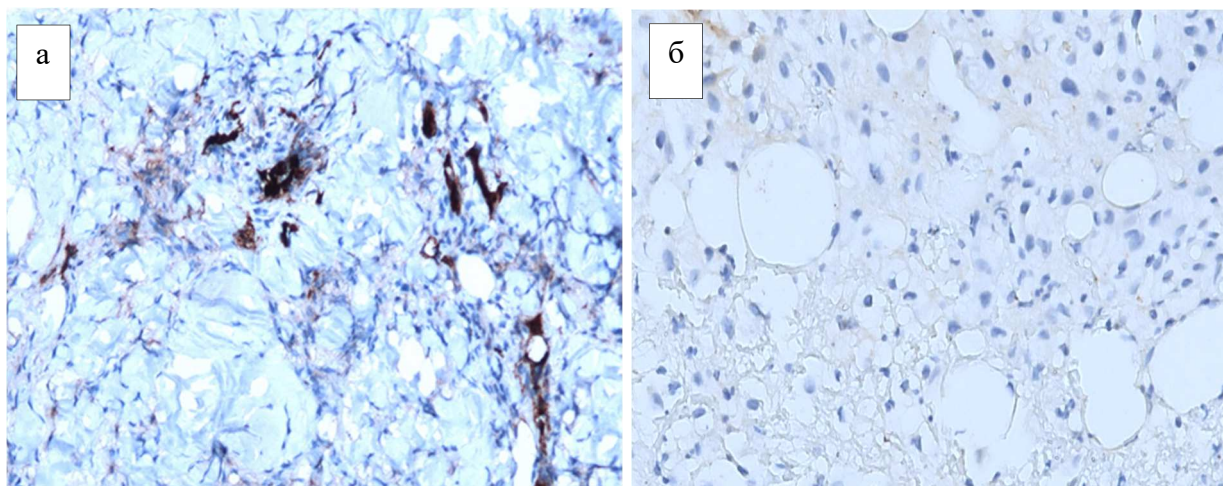


Рисунок 15 – Иммуногистохимическое исследование плаценты беременной без преэклампсии: а – положительная реакция на PECAM-1 в большинстве капилляров; б – слабо положительная реакция на эндоглин в отдельных эндотелиальных клетках среза. Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Увеличение: об. $\times 20$

При этом уровни экспрессии молекулы сосудистой адгезии CD31 (PECAM-1) и эндоглина CD105 составили 7,11 % [6,84; 7,50] и 3,17 % [2,98; 3,51] соответственно.

4.3.3 Сравнение данных морфологического исследования плацентарной ткани у пациенток основной группы и группы сравнения

При морфологическом исследовании плаценты (таблица 32) в основной группе и группе сравнения по удельному весу идентификации описываемых признаков были установлены статистически значимые различия по частоте геморрагического пропитывания плодной части хориона (46,5 % vs 13,6; $\chi^2 = 11,216$; $p < 0,001$) и удельному весу крупных сливающихся очагов фибриноидного некроза (53,5 % vs 29,5; $\chi^2 = 5,14$; $p = 0,024$).

По данным компьютерной морфометрии, КПО тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии в группе сравнения составила

Таблица 32 – Патоморфологическое исследование плаценты

Параметры	Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 44)	χ^2 (p)
Плацента нормального строения	4 (9,3 %)	11 (25,0 %)	3,756 (0,053)
Венозное полнокровие сосудов	32 (74,4 %)	24 (54,5 %)	3,745 (0,053)
Умеренное венозное полнокровие сосудов	15 (34,9 %)	14 (31,8 %)	0,952 (0,762)
Выраженное венозное полнокровие сосудов	17 (39,5 %)	10 (22,7 %)	2,105 (0,147)
Мелкие диапедезные кровоизлияния в строме	8 (18,6 %)	7 (15,9 %)	0,111 (0,74)
Геморрагическое пропитывание плодной части хориона	20 (46,5 %)	6 (13,6 %)	11,216 (< 0,001)
Скопление тромботических масс в лакунах	23 (53,5 %)	16 (36,4 %)	2,579 (0,109)
Фибриноид Лангханса в сосудах	9 (20,9 %)	5 (11,4 %)	1,474 (0,225)
Фибриноидный некроз	39 (90,7 %)	33 (75,0 %)	3,756 (0,053)
Мелкие очаги в отдельных ворсинках и в септах базальной децидуальной ткани	16 (37,2 %)	20 (45,5 %)	0,61 (0,435)
Крупные сливающиеся очаги фибриноидного некроза	23 (53,5 %)	13 (29,5 %)	5,14 (0,024)

7,11 % [6,84; 7,50], что достоверно превосходило уровни экспрессии (2,30 % [1,51; 3,07]) в группе беременных с высоким риском развития ПЭ в 3,1 раза ($p = 0,036$) (таблица 33).

Таблица 33 – Патоморфологическое исследование плаценты на антигены

Исследуемый антиген	Уровень экспрессии, %		Уровень значимости (p)
	основная группа (n = 43)	группа сравнения (n = 44)	
CD31 (PECAM-1)	2,30 [1,51; 3,07] %	7,11 [6,84; 7,50] %	0,036
CD105 (эндоглин)	6,61 [6,30; 7,04] %	3,17 [2,98; 3,51] %,	0,014

Экспрессия эндоглина в материале от пациенток основной группы составила 6,61 % [6,30; 7,04] и была достоверно выше экспрессии пациенток группы сравнения, где уровень экспрессии составил 3,17 % [2,98; 3,51], что в 2,1 раза уступало показателю у беременных основной подгруппы ($p = 0,014$).

Корреляционно-регрессионный анализ показал наличие сильной обратной связи между величинами экспрессии CD31 и CD105 ($r = -0,69$, $p = 0,032$), которая демонстрирует, что при повышении КПО эндоглина выраженность экспрессии CD31 будет снижаться.

Результаты компьютерной морфометрии и последующего корреляционно-регрессионного анализа соотносятся с данными научной литературы о том, что даже нелетальное повреждение эндотелиальных клеток влечет за собой снижение экспрессии на ее поверхности PECAM-1. Следовательно, низкие величины PECAM-1, в подгруппе женщин с риском ПЭ можно расценивать как проявление феномена эндотелиальной дисфункции. Очевидно, низкая экспрессия этого маркера отмечена и в гистологических срезах с тяжелыми повреждениями сосудов, которые выражались фибриноидным некрозом и тромбозами.

Высокая экспрессия CD105 в образцах с летальным повреждением эндотелия может быть объяснена с позиции ремоделирования сосудов и опосредования сигнала от трансформирующего фактора роста бета. Следовательно, значительное содержание эндоглина в образцах от пациенток с угрозой ПЭ возможно расценивать как своеобразное проявление регенерации эндотелия.

4.4 Построение прогностической модели преэклампсии при помощи статистического анализа

4.4.1 Анализ корреляционных связей между количественными и качественными признаками

При изучении корреляционных связей между линейными признаками у пациенток основной группы (таблица 34), не принимая во внимание ростовые показатели, установлена положительная корреляционная связь между

уровнями VEGFR1 в первом и втором триместрах, т. е. при повышении уровня VEGFR1 при первом скрининге у беременных отмечалось повышение уровня во втором триместре.

Таблица 34 – Ранговые корреляции между количественными признаками у пациенток основной группы

Переменные	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	PIGF 1 триместр	PIGF 2 триместр	VEGFR1, пг/мл 1 триместр	VEGFR1, пг/мл 2 триместр	Паритет родов
Возраст	1,00	–0,07	–0,07	–0,12	0,26	–0,07	0,19	–0,00	0,20
Рост	–0,07	1,00	0,08	–0,34	–0,14	–0,02	0,14	0,15	0,31
Вес	–0,07	0,08	1,00	0,74	–0,19	–0,03	0,10	–0,02	0,05
ИМТ	–0,12	–0,34	0,74	1,00	–0,07	0,22	0,06	–0,04	–0,14
PIGF 1 триместр	0,26	–0,14	–0,19	–0,07	1,00	0,16	0,10	–0,01	0,02
PIGF 2 триместр	–0,07	–0,02	–0,03	0,22	0,16	1,00	–0,10	–0,03	0,16
VEGFR1, пг/мл 1 триместр	0,19	0,14	0,10	0,06	0,10	–0,10	1,00	0,50	–0,13
VEGFR1, пг/мл 2 триместр	–0,00	0,15	–0,02	–0,04	–0,01	–0,03	0,50	1,00	–0,04
Паритет родов	0,20	0,31	0,05	–0,14	0,02	0,16	–0,13	–0,04	1,00
Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$, Условие включения: $v_1 = 1$; ИМТ – индекс массы тела; PIGF – уровень плацентарного фактора роста; VEGFR1 – уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа.									

При изучении корреляционных связей между линейными признаками у пациенток группы сравнения (таблица 35) было выявлено гораздо большее число корреляционных связей без учета росто-весовых показателей. Так установлена положительная корреляционная связь между ИМТ и возрастом беременных, положительная корреляция между уровнем VEGFR1 и тремя линейными переменными: весом беременных при постановке на учет, ИМТ и уровнем VEGFR1 во втором триместре беременности. Последнее было аналогично корреляционным связям для основной группы.

Таблица 35 – Ранговые корреляции между количественными признаками у пациенток группы сравнения

Переменные	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	PIGF 1 триместр	PIGF 2 триместр	VEGFR1, пг/мл 1 триместр	VEGFR1, пг/мл 2 триместр	Паритет родов
Возраст	1,00	–0,28	0,27	0,54	–0,21	–0,07	0,22	–0,13	–0,30
Рост	–0,28	1,00	0,32	–0,11	–0,10	0,01	–0,04	–0,16	0,13
Вес	0,27	0,32	1,00	0,84	0,06	–0,04	0,32	0,16	0,11
ИМТ	0,54	–0,11	0,84	1,00	0,07	–0,01	0,33	0,21	–0,06
PIGF 1 триместр	–0,21	–0,10	0,06	0,07	1,00	–0,04	–0,00	0,03	0,30
PIGF 2 триместр	–0,07	0,01	–0,04	–0,01	–0,04	1,00	0,11	0,29	–0,20
VEGFR1, пг/мл 1 триместр	0,22	–0,04	0,32	0,33	–0,00	0,11	1,00	0,37	0,02
VEGFR1, пг/мл 2 триместр	–0,13	–0,16	0,16	0,21	0,03	0,29	0,37	1,00	–0,08
Паритет родов	–0,30	0,13	0,11	–0,06	0,30	–0,20	0,02	–0,08	1,00
Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$, Условие включения: $v_1 = 1$; ИМТ – индекс массы тела; PIGF – уровень плацентарного фактора роста; VEGFR1 – уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа.									

При изучении корреляционных связей между качественными признаками у пациенток основной группы (таблица 36) были установлены отрицательные зависимости между применением ВРТ и преэклампсией в анамнезе, протеинурией и исходом беременности в виде срочных родов. Также выявлена отрицательная зависимость между назначением ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и клинически значимой протеинурией, зарегистрированной в течение беременности.

При изучении корреляционных связей между качественными признаками у пациенток группы сравнения (таблица 37) были установлены отрицательные зависимости между артериальной гипертензией и срочными родами, заболеваниями ЩЖ и преэклампсией в анамнезе, при этом выявлена

положительная зависимость между применением гестагенов и применением ВРТ, назначением аспирина и заболеваниями ЩЖ.

Таблица 36 – Ранговые корреляции между категориальными признаками у пациенток основной группы

Переменные	Способ зачатия (ВРТ)	Курение	СД	ПЭ в анамнезе	АГ в анамнезе	Назначение аспирина до 13 нед.	Протеинурия во время беременности	Протеинурия, возникшая до 28 нед. беременности	Беременность, законч. родами	Прогестеронная поддержка до 34 нед.	Заболевания ЩЖ
Способ зачатия (ВРТ)	1,00	-0,10	0,28	-0,45	0,22	0,39	0,07	0,09	0,13	0,30	-0,07
Курение	-0,10	1,00	0,07	0,11	-0,11	0,09	-0,22	0,19	0,17	0,08	0,24
СД	0,28	0,07	1,00	0,14	0,31	0,24	0,13	0,22	0,11	0,24	0,21
ПЭ в анамнезе	-0,45	0,11	0,14	1,00	-0,12	-0,28	-0,09	0,06	-0,14	-0,01	0,22
АГ в анамнезе	0,22	-0,11	0,31	-0,12	1,00	0,16	0,09	-0,06	-0,12	-0,11	0,13
Назначение аспирина до 13 нед.	0,39	0,09	0,24	-0,28	0,16	1,00	0,12	-0,28	0,16	0,26	-0,08
Протеинурия во время беременности	0,07	-0,22	0,13	-0,09	0,09	0,12	1,00	0,25	-0,35	-0,04	0,09
Протеинурия, возникшая до 28 нед. беременности	0,09	0,19	0,22	0,06	-0,06	-0,28	0,25	1,00	0,09	0,11	-0,12
Беременность, законч. родами	0,13	0,17	0,11	-0,14	-0,12	0,16	-0,35	0,09	1,00	-0,02	-0,07
Прогестеронная поддержка до 34 нед.	0,30	0,08	0,24	-0,01	-0,11	0,26	-0,04	0,11	-0,02	1,00	0,18
Заболевания ЩЖ	-0,07	0,24	0,21	0,22	0,13	-0,08	0,09	-0,12	-0,07	0,18	1,00

Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$, условие включения: $v1 = 1$; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ЩЖ – щитовидная железа

Таблица 37 – Ранговые корреляции между категориальными признаками у пациенток группы сравнения

Переменные	Способ зачатия (ВРТ)	Курение	СД	ПЭ в анамнезе	АГ в анамнезе	Назначение аспирина до 13 нед.	Протеинурия во время беременности	Протеинурия, возникшая до 28 нед. беременности	Беременность, законч. родами	Прогестеронная поддержка до 34 нед.	Заболевания ЩЖ
Способ зачатия (ВРТ)	1,00	0,01	0,04	–0,12	–0,18	0,04	–0,23	–	–0,12	0,54	0,16
Курение	0,01	1,00	0,09	–0,07	–0,31	–0,00	0,08	–	0,31	0,14	0,15
СД	0,04	0,09	1,00	0,06	0,21	0,28	–0,21	–	0,06	0,30	0,12
ПЭ в анамнезе	–0,12	–0,07	0,06	1,00	0,09	0,13	0,06	–	–0,05	–0,02	–0,50
АГ в анамнезе	–	–	–	–	1,00	–0,31	0,21	–0,09	–0,33	–0,00	–0,17
Назначение аспирина до 13 нед.	0,04	–0,00	0,28	0,13	–0,02	1,00	–0,08	–	0,13	0,16	0,35
Протеинурия во время беременности	–0,23	0,08	–0,21	–0,06	–0,08	–0,08	1,00	–	0,17	–0,20	0,19
Протеинурия, возникшая до 28 нед. беременности								1,00			
Беременность, законч. родами	–0,12	0,31	0,06	–0,05	–0,33	0,13	0,17		1,00	–0,02	0,10
Прогестеронная поддержка до 34 нед.	0,54	0,14	0,30	–0,02	–0,00	0,16	–0,20		–0,02	1,00	0,10
Заболевания ЩЖ	0,16	0,15	0,12	–0,50	–0,17	0,35	0,19		0,10	0,10	1,00
Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$, условие включения: $v1 = 1$; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ЩЖ – щитовидная железа											

При изучении корреляционных связей между качественными и количественными признаками у пациенток основной группы (таблицу 38) была установлена отрицательная зависимость между ПЭ в анамнезе и паритетом родов,

протеинурией во время беременности и уровнем VEGFR1 в первом триместре беременности, применением ВРТ и паритетом родов, положительная зависимость была выявлена между ПЭ в анамнезе с двумя переменными: ростом беременных, паритетом родов, а также между прогестероновой поддержкой и возрастом пациенток.

Таблица 38 – Ранговые корреляции между количественными и качественными признаками у пациенток основной группы

Переменные	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	PIGF 1 триместр	PIGF 2 триместр	VEGFR1, 1 триместр	VEGFR1 2 триместр	Паритет родов
Способ зачатия (ВРТ)	–0,26	–0,28	–0,04	0,02	–0,05	–0,24	–0,01	–0,01	–0,44
Курение	–0,16	0,19	0,01	0,02	0,11	–0,09	–0,01	–0,20	0,07
Гестационный диабет	0,10	0,22	–0,06	–0,02	–0,09	0,15	0,04	0,10	0,13
ПЭ в анамнезе	0,09	0,38	–0,02	–0,19	–0,02	0,08	–0,08	–0,00	0,84
АГ в анамнезе	–0,02	0,06	–0,05	0,03	0,00	0,02	0,02	0,26	–0,20
Назначение аспирина до 13 нед.	–0,10	–0,00	–0,04	–0,12	–0,02	–0,05	0,02	–0,01	–0,11
Протеинурия во время беременности	–0,06	0,17	–0,12	–0,15	0,08	0,14	–0,46	–0,30	0,04
Протеинурия, диагностированная до 28 нед. беременности	–0,03	–0,02	0,09	–0,04	0,13	0,10	–0,09	–0,08	0,24
Беременность, законч. родами	–0,18	–0,08	0,18	0,24	0,00	–0,07	0,11	–0,01	–0,15
Беременность, законч. родами	–0,18	–0,08	0,18	0,24	0,00	–0,07	0,11	–0,01	–0,15
Прогестеронная поддержка до 34 нед.	0,39	–0,02	0,05	–0,08	0,05	–0,30	0,13	0,07	0,11
Заболевания ЩЖ	0,04	0,25	–0,09	–0,02	–0,26	–0,19	0,15	0,15	0,21

Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$, условие включения: $v1 = 1$; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ПЭ – преэклампсия; АГ – артериальная гипертензия; ЩЖ – щитовидная железа; ИМТ – индекс массы тела; PIGF – уровень плацентарного фактора роста; VEGFR1 – уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа.

Переменные	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	PIGF 1 триместр	PIGF 2 триместр	VEGFR1, 1 триместр	VEGFR1 2 триместр	Паретет родов
Способ зачатия (BPT)	-0,04	-0,09	-0,10	0,22	0,02	0,01	-0,05	0,16	-0,04
Курение	-0,06	0,22	0,20	0,04	-0,14	-0,07	0,17	0,23	-0,06
Гестационный диабет	0,07	-0,04	-0,02	0,15	0,02	-0,27	0,32	0,18	0,07
ПЭ в анамнезе	0,20	-0,13	-0,27	0,24	-0,05	-0,02	0,11	0,31	0,20
АГ в анамнезе	0,10	-0,14	-0,30	0,04	0,24	-0,16	0,01	0,19	0,10
Назначение аспирина до 13 нед.	0,01	0,17	0,14	0,08	-0,20	0,01	0,08	0,36	0,01
Протеинурия во время беременности	0,03	-0,00	0,05	-0,02	0,11	-0,01	-0,07	-0,19	0,03
Протеинурия, диагностированная до 28 нед. беременности	0,03	0,10	0,11	-0,20	0,20	-0,21	0,15	-0,14	0,03
Беременность, законч. родами	0,17	-0,02	-0,19	0,02	0,02	-0,13	-0,02	0,20	0,17
Беременность, законч. родами	-0,05	0,21	0,34	-0,08	-0,25	-0,13	-0,14	-0,10	-0,05

Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$, условие включения: $v1 = 1$; BPT – вспомогательные репродуктивные технологии; ПЭ – преэклампсия; АГ – артериальная гипертензия; ЩЖ – щитовидная железа; ИМТ – индекс массы тела; PIGF – уровень плацентарного фактора роста; VEGFR1 – уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа.

4.4.2 Прогностические модели

Для составления нейросетевой модели прогнозирования принадлежности больных к группам I и II сначала исследовали наличие взаимосвязи показателей, характеризующих состояние беременных с переменными, определяющими принадлежность больных к основной группе и группе сравнения. Так как наряду с количественными показателями имеются качественные (категориальные) показатели, для анализа взаимосвязей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (таблица 40).

Таблица 40 – Ранговые корреляции Спирмена, используемые для построения нейросетевой модели

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
	группа
Возраст	-0,028
Рост	0,065
Вес	-0,219
Индекс массы тела	-0,145
Уровень плацентарного фактора роста, первый триместр	0,018
Уровень плацентарного фактора роста, второй триместр	-0,268
Уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа, первый триместр	0,018
Уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа, второй триместр	0,288
Паритет родов	-0,024
Курение	-0,144
Сахарный диабет	0,155
Преэклампсия в анамнезе	-0,308
Артериальная гипертензия в анамнезе	-0,046
Аспирин до 13 недели	-0,28
Протеинурия	-0,070
Преэклампсия до 28 недели	0,260
Беременность закончилась родами	-0,003
Прогестеронная поддержка до 34 недели	-0,013
Заболевания щитовидной железы	0,205

Исходили из положения, что если $|r| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |r| \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $|r| > 0,75$ – корреляция сильная. Если $r \neq 0$, то говорят, что переменные коррелированы. Из таблицы 40, в которой отображены коэффициенты корреляции, следует, что с показателем «вес» слабая статистически значимая взаимосвязь, со следующими показателями: уровень PIGF во 2 триместре, уровнем VEGFR1 во 2 триместре беременности, ПЭ в анамнезе, ПЭ, возникшая до 28 недель беременности, – умеренные статистически значимые взаимосвязи. С остальными показателями связь слабая, статистически незначимая. В последующем изложении при разработке нейросетевой модели переменная «Группа» обозначалась как категориальная целевая переменная, а показатели – предикторными переменными, или предикторами модели. Наличие умеренных корреляционных связей с некоторыми предикторами является предпосылкой разработки нейросетевой модели с неплохими прогностическими свойствами.

Из 200 построенных и обученных нейронных сетей – персептронов – выбрана сеть MLP 33-16-2 с наилучшими прогностическими свойствами, которые определяются ее производительностью (долей правильно классифицированных сетью объектов выборки в %) на обучающей, контрольной и тестовой выборке. Первое число указывает на количество входных нейронов.

Оно определяется суммой количества 9 непрерывных предикторов: Возраст, Рост, Вес, ИМТ, уровень PIGF первый триместр, PIGF второй триместр, паритет родов и количества значений, принимаемых категориальными предикторами: способ зачатия – 2, Курение – 2, СД – 2, ПЭ в анамнезе – 2, АГ в анамнезе – 2, аспирин до 13 недель беременности – 2, протеинурия – 2, ПЭ до 28 нед. – 2, беременность, закончившаяся родами – 2, прогестеронная поддержка до 34 недели – 2, заболевания ЩЖ – 2. Всего $9 + 2 \times 12 = 33$ значений. Второе и третье – число скрытых и выходных нейронов в модели. Количество выходных нейронов 2 соответствует числу значений показателя *Группа – группа 1, группа 2*.

На рисунке 16 изображена архитектура нейронной сети. Число слоев в сети 3, промежуточный слой Y_j ($j = 16$) содержит 16 скрытых нейронов. Первый слой X_i ($i = 33$) состоит из 33 входных нейронов. Третий слой Q_k , включающий 2 нейрона, предсказывает возможные значения группы (*группа 1, группа 2*).

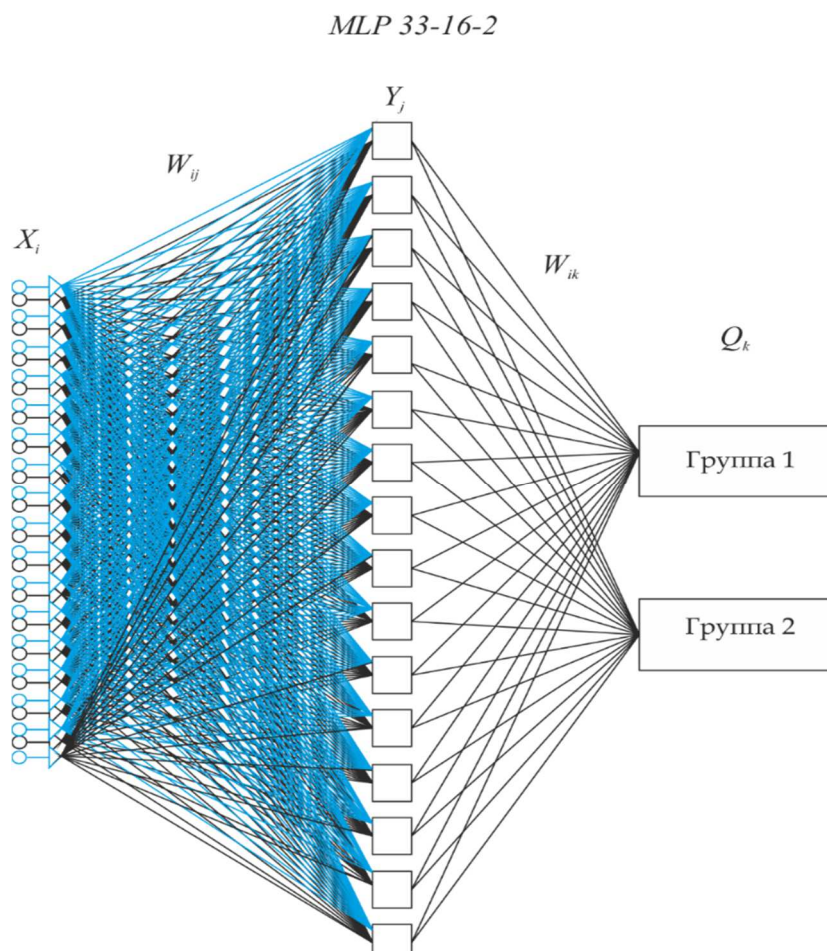


Рисунок 16 – Архитектура нейронной сети MLP 33-16-2

Датчиком случайных чисел 88 больных были разделены на обучающую выборку – 56 человек, контрольную и тестовую выборку по 12 человек. В каждой выборке больные групп «Группа 1» и «Группа 2», составили соответственно: 24 и 32; 8 и 4; 7 и 5 человек. Обучающая выборка используется для обучения сети, контрольная для проверки ее производительности во время обучения, тестовая – для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не использовались ни для обучения модели, ни для проверки ее производительности при обучении. Таким образом, тестовая выборка является ключевой при оценке адекватности модели.

В таблице 41 отображены параметры создания и обучения нейронной сети. Как видно, невысокие производительности сети на обучающей и контрольной выборке – 76,78 % и 75,00 %, но максимальная и достаточно высокая производительность на тестовой выборке – 91,66 %. В последующих столбцах указаны алгоритм обучения нейронных сетей BFGS с 7 итерациями (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno), функция ошибки (Entropy), функции активации скрытых (Identity) и выходных нейронов (Softmax).

Таблица 41 – Параметры программы нейронной сети

Параметр – Номер сети	Производительность
Топология	MLP 33-16-2
Обучающая произв.	76,78
Контрольная произв.	75,00
Тестовая произв.	91,66
Алгоритм обучения	BFGS 7
Функция ошибки	Entropy
Функция активации нейронов скрытого слоя	Identity
Функция актив выходного слоя	Softmax

В таблице 42 представлены результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на обучающей выборке. Из таблицы следует, что 19 больных (79,167 %) *группы 1* правильно предсказаны сетью как больные этой группы, но 5 (20,833 %) больных *группы 1* классифицированы ошибочно, как больные *группы 2*. Далее 24 больных (75,00 %) *группы 2* правильно предсказаны сетью как больные этой группы, но 8 (25,00 %) больных *группы 2* классифицированы ошибочно, как больные *группы 1*. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 79,167 % и 75,0 %.

В таблице 43 представлены результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на контрольной выборке. Из таблицы следует, что 6 больных (75,00 %) *группы 1* правильно предсказаны сетью как больные этой группы, но 2 (25,00 %) больных *группы 1* классифицированы ошибочно, как больные *группы 2*. Далее 3 больных (75,00 %) *группы 2* правильно предсказаны сетью как больные этой группы, но 1 (25,00 %) больных *группы 2* классифицированы

ошибочно, как больные *группы 1*. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 75,00 %.

Таблица 42 – Результаты прогнозирования на обучающей выборке

Топология	Группа: Итоги классификации Выборки: Обучающая			
	Категории	группа-«группа 1»	группа-«группа 2»	группа-«Все»
MLP 33-16-2	Все	24,000	32,000	56,000
	Правильно	19,000	24,000	43,000
	Неправильно	5,000	8,000	13,000
	Правильно (%)	79,167	75,000	76,786
	Неправильно (%)	20,833	25,000	23,214

Таблица 43 – Результаты прогнозирования на контрольной выборке

Топология	Группа: Итоги классификации Выборки: Контрольная			
	Категории	группа-«группа 1»	группа-«группа 2»	группа-«Все»
MLP 33-16-2	Все	8,000	4,000	12,000
	Правильно	6,000	3,000	9,000
	Неправильно	2,000	1,000	3,000
	Правильно (%)	75,000	75,000	75,000
	Неправильно (%)	25,000	25,000	25,000

В таблице 44 представлены результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на тестовой выборке.

Таблица 44 – Результаты прогнозирования на тестовой выборке

Топология	Группа: Итоги классификации Выборки: Тестовая			
	Категории	группа-«группа 1»	группа-«группа 2»	группа-«Все»
MLP 33-16-2	Все	7,000	5,000	12,000
	Правильно	6,000	5,000	11,000
	Неправильно	1,000	0,000	1,000
	Правильно (%)	85,714	100,000	91,667
	Неправильно (%)	14,286	0,000	8,333

Из таблицы следует, что 6 больных (85,714 %) *группы 1* правильно предсказаны сетью как больные этой группы, но 1 (14,286 %) больной *группы 1* классифицированы ошибочно, как больные *группы 2*. Далее все 5 больных (100,00 %) *группы 2* правильно предсказаны сетью как больные этой группы. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 85,714 % и 100,00 %.

На рисунке 17 приведена кривая Рос-анализа для тестовой выборки, которая описывает характер взаимосвязи между долями ложно и истинно положительных случаев, площадь под кривой, равна 0,914. Чем ближе площадь к максимально возможному значению, равному 1, тем адекватнее модель.

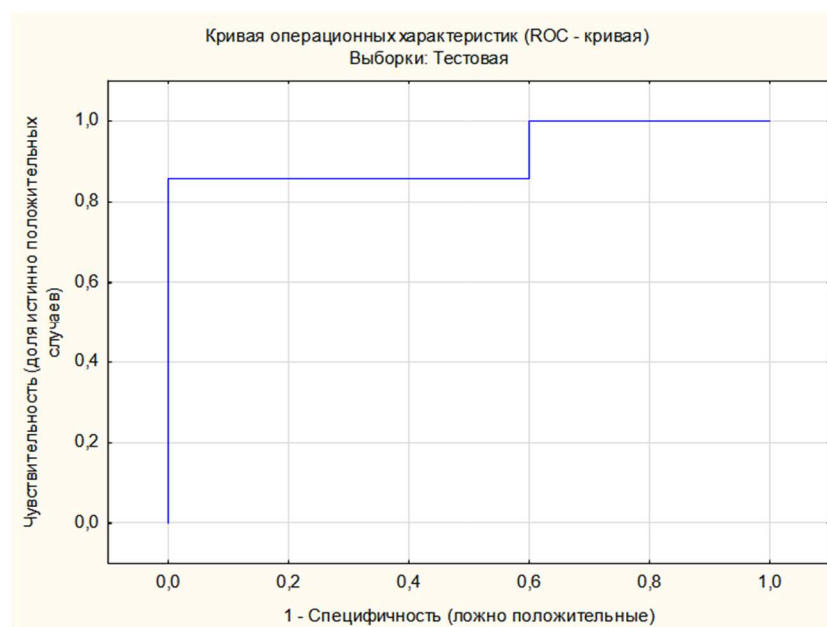


Рисунок 17 – Кривая Рос-анализа для тестовой выборки

О вкладе предикторов в прогностические свойства нейросетевой модели можно судить по значениям чувствительности на 3 выборках (таблица 45). Чем больше чувствительность, тем больше вклад. Наибольший вклад у предиктора *Группа*, далее в таблице расположены предикторы по степени убывания их вклада. Жирным курсивом выделены показатели со статистически значимыми корреляционными связями с переменной *Группа* (таблица 45). Наибольший вклад имеет преэклампсия в анамнезе с наибольшей корреляционной связью – коэффициент корреляции Спирмена равен – 0,308.

Таблица 45 – Чувствительность показателей

Сети	Выборки: Обучающая, Тестовая, Проверочная
	MLP 33-16-2
Преэклампсия в анамнезе	1,804
Курение	1,488
Способ зачатия	1,053
Многоплодная беременность	1,039
Вес	1,027
Уровень плацентарного фактора роста, 2 триместр	1,014
Индекс массы тела	1,007
Уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа, 2 триместр	1,006
Уровень рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа, 1 триместр	1,005
Паритет родов	1,004
Уровень плацентарного фактора роста, 1 триместр	1,003
Рост	1,003
Заболевания щитовидной железы	1,000
Прогестеронная поддержка до 34 недели	1,000
Беременность, законч. родами	1,000
Преэклампсия до 28 недели	1,000
Протеинурия	1,000
Аспирин до 13 недели	1,000
Артериальная гипертензия в анамнезе	1,000
Сахарный диабет	1,000
Возраст	0,997

По коду нейросетевой модели была написана программа на языке C# (C Sharp) с простым и удобным интерфейсом. Для построения прогноза больной достаточно в поля интерфейсного окна ввести непрерывные и категориальные показатели больной и нажать на кнопку «Расчет». Программа в соответствии с моделью произведет расчеты и приведет результат в поле «Результат расчета». Как пример, показан прогноз для больной 1 из таблицы исходных данных (рисунок 18).

Preclampsia prognosis

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫМИ СЕТЯМИ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

Возраст, лет	32	VEGFR1, пг/мл 1 триместр	1338,17	Аспирин до 13 нед	да
Рост, см	162	VEGFR1, пг/мл 2 триместр	1000,1	Протеинурия	да
Вес, кг	67	Паритет родов	1	Преэклампсия до 28 нед	да
ИМТ, кг/м ²	25,5	Способ зачатия	эко	Беременность закончилась родами	да
Курение	нет	СД	да	Многоплодная беременность	нет
PIGF 1 триместр	134,11	пЭ в анамнезе	нет	Прогестероновая поддержка до 34 нед	да
PIGF 2 триместр	2245,3	АГ в анамнезе	да	Заболевания щитовидной железы	да

Результат расчета: С высокой долей вероятности пациентка относится к группе 1

Расчет Сброс Выход

Рисунок 18 – Пример расчета развития преэклампсии при помощи программного приложения

Результат модели первого триместра (вероятность развития ПЭ у беременной в первом триместре) подавался, как ковариата во вторую модель. Качество работы моделей оценивалось при помощи расчета показателей точности, чувствительности, специфичности. Также методом ROC-анализа рассчитывалась площадь под кривой (как показатель качества классификации), а также порог принятия решения об установлении высокого риска преэклампсии (методом расчета j-Юдена). При выборе оптимальной модели внимание уделялось объяснимости прогноза с точки зрения патофизиологии (таблица 46). Предпочтение отдавалось моделям с максимальной специфичностью, т. к. цена ошибки пропуска ПЭ намного больше, чем цена ошибочного расчета высокого риска ее развития.

Таким образом, нами на основании корреляционного анализа были построены два варианта нейросетевых моделей прогнозирования ПЭ, которые можно использовать в клинической практике и усовершенствовать в процессе увеличения выборки с последующим увеличением точности и чувствительности метода.

Таблица 46 – Результат обучения моделей с регуляризацией

Исход	PREECLAMPSIA 1 tr	PREECLAMPSIA 2 tr
Формула	$-0,66993 + \text{WEIGHT} \times 0,00681 +$ $+ \text{DM} \times 0,01848 +$ $+ \text{PREECL_ANAM} \times 0,90019 +$ $+ \text{THIROID_DIS} \times 0,23646$	$-1,34663 + \log(\text{PIGF})^2 \times 0,81558 +$ $\log(\text{VEGFR1})^2 \times -0,92787 +$ $+ \text{PROB} \times 4,61612$
Оптимальный порог	49,4 %	48 %
Точность	74,1 %	76,5 %
Чувствительность	55 %	62,5 %
Специфичность	92,7 %	90,2 %
Площадь под кривой	0,7	0,8

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
(СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

В настоящей главе представлены данные молекулярно-генетического исследования полиморфизмов, ассоциированных с возможным риском развития ПЭ, у пациенток проспективного наблюдения.

Так как объем выборки ($n = 88$) был недостаточен для соответствующих умозаключений по рекомендации определения каких-либо полиморфных вариантов генов как возможного прогностического маркера развития ПЭ у беременных, нами дополнительно проведено сравнительное исследование по типу «случай-контроль» у пациенток с ранее диагностированной ПЭ в единственной или одной из предшествующих беременностей ($n = 71$) и пациенток с двумя и более нормально протекающими беременностями ($n = 131$) в анамнезе.

При исследовании восьми генетических полиморфизмов у генов метилентетрагидрофолатредуктазы (677C/T и 1298A/C), метиленсинтазы-редуктазы (A2756G), эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (G894T), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа ($-675,5G > 4G$), альфа-актина-3 (C > T (R577X)), внутриклеточного рецептор кальцитриола (2A > G), коллаген II типа класса альфа-1 (Hh-полиморфизм) в основной группе I ($n = 44$) и группе сравнения II ($n = 44$) получены следующие результаты, представленные ниже.

При исследовании превалентности полиморфных вариантов 677C/T (rs1801133) гена *MTHFR* было установлено, что наиболее распространенным генотипом установлен генотип CC, удельный вес которого в обеих группах составил 79,5 % (таблица 47). Достоверных различий по частоте генотипов и аллелей между группами не выявлено, однако имела место тенденция к увеличению удельного веса генотипа CT (25,0 % vs 13,6; $\chi^2 = 1,823$, $p = 0,177$) и T-аллеля (14,8 % vs 6,8; $\chi^2 = 2,891$, $p = 0,09$) в основной группе I по отношению к сравниваемой выборке.

Таблица 47 – Частота распределения полиморфизмов гена *MTHFR* в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	Основная группа I (n = 44)	Группа сравнения II (n = 44)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
677C/T (rs1801133)				
CC	32 (72,7 %)	38 (86,4 %)	2,514	0,113
CT	11 (25,0 %)	6 (13,6 %)	1,823	0,177
TT	1 (2,3 %)	0	1.011	0,315
C	75 (85,2 %)	82 (93,2 %)	2,891	0,090
T	13 (14,8 %)	6 (6,8 %)		
1298A/C (rs1801131)				
AA	19 (43,2 %)	22 (50,0 %)	0,411	0,522
AC	23 (52,3 %)	18 (40,9 %)	1,142	0,286
AA	2 (4,5 %)	4 (9,1 %)	0,715	0,398
A	61 (69,3 %)	62 (70,5 %)	0,027	0,870
C	27 (30,7 %)	26 (29,5 %)		

При изучении распространенности 1298A/C (rs1801131) полиморфных вариантов гена *MTHFR* было установлено, что распространенность генотипов AA и AC было примерно равномерно распределено в основной группе I и группе сравнения II: 43,2 % vs 50,0 % ($\chi^2 = 0,411$, $p = 0,522$) и 52,3 % vs 40,9 % ($\chi^2 = 1,142$, $p = 0,286$) соответственно. Значимых различий по частоте распределения данных полиморфизмов и/или аллелей между группами не выявлено.

При изучении распространенности полиморфных (A2756G) вариантов гена метионин-синтазы было выявлено, что распределение генотипов и аллелей в группах соответствует общепопуляционному, при этом наиболее распространенным был общепопуляционный доминантный генотип AA, на долю которого пришлось 68,2 % и 77,3 % в основной группе I и группе сравнения II соответственно (таблица 48). Другого варианта значимого отличия между носительством определенных генотипов и/или аллелей не выявлено.

Таблица 48 – Частота распределения полиморфизма A2756G (rs1805087) гена *MTR* в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	Основная группа I (n = 44)	Группа сравнения II (n = 44)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
AA	30 (68,2 %)	34 (77,3 %)	0,917	0,339
AG	12 (27,3 %)	7 (15,9 %)	1,678	0,196
GG	2 (4,5 %)	3 (6,8 %)	0,212	0,646
A	72 (81,8 %)	75 (82,2 %)	0,372	0,543
G	16 (18,2 %)	13 (14,8 %)		

При изучении распространенности полиморфных (G894T) вариантов гена синтетазы оксида азота было выявлено, что наиболее распространенным был общепопуляционный доминантный генотип GG, на долю которого пришлось 61,4 % и 77,3 % ($\chi^2 = 2,618$, $p = 0,106$) в основной группе I и группе сравнения II соответственно (таблица 49). Значимых различий между носительством определенных генотипов не выявлено, однако при аллельном анализе было установлено, что имело место значимое ($\chi^2 = 4,018$, $p = 0,046$) снижение G-аллеля (77,3 % vs 88,6 %) при повышении носительства T-аллеля (22,7 % vs 11,4 %).

Таблица 49 – Частота распределения полиморфизма G894T (rs1799983) гена *NOS3* в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	Основная группа I (n = 44)	Группа сравнения II (n = 44)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
GG	27 (61,4 %)	34 (77,3 %)	2,618	0,106
GT	14 (31,8 %)	10 (22,7 %)	0,917	0,33
TT	3 (6,8 %)	–	3,106	0,079
G	68 (77,3 %)	78 (88,6 %)	4,018	0,046
T	20 (22,7 %)	10 (11,4 %)		

При изучении частоты встречаемости 5G/4G полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена 1-го типа *SERPINE 1 (PAI-I)* было установлено, что самым распространенным генотипом являлся генотип 5G/4G в обеих группах, удельный вес которого составил 50,0 % (таблица 50). Значимых различий в превалентности определенного генотипа или аллеля не установлено.

Таблица 50 – Частота распределения полиморфизма rs 1799768 гена SERPINE 1 (PAI-I) в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	Основная группа I (n = 44)	Группа сравнения II (n = 44)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
5G/5G	6 (13,6 %)	9 (20,5 %)	0,723	0,396
5G/4G	21 (47,7 %)	23 (52,3 %)	0,182	0,832
4G/4G	17 (38,6 %)	12 (27,3 %)	1,286	0,257
5G	33 (37,5 %)	41 (46,6 %)	1,492	0,222
4G	55 (62,3 %)	47 (53,4 %)		

При изучении распространенности полиморфного варианта R577X гена *ACTN3* в основной и группе сравнения было установлено, что наиболее частым генотипом был генотип R/X с частотой встречаемости 46,6 % в обеих группах (таблица 51). Значимых различий по распределению генотипов и/или аллелей данного гена между группами не выявлено.

Таблица 51 – Частота распределения полиморфизма R577X гена *ACTN3* в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	Основная группа I (n = 44)	Группа сравнения II (n = 44)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
R/R	15 (34,1 %)	16 (36,4 %)	0,050	0,824
R/X	20 (45,5 %)	21 (47,7 %)	0,046	0,931
X/X	9 (20,5 %)	7 (15,9 %)	0,306	0,581)
R	50 (56,8 %)	53 (60,2 %)	0,211	0,647
X	38 (56,3 %)	35 (39,7 %)		

При изучении распространенности полиморфного варианта Ff-полиморфизмов (rs2228570) гена рецептора кальцитриола *VDR* в основной и группе сравнения было установлено, что встречаемость генотипов была приблизительно одинаковой и составила 27,3 %, 35,2 % и 37,5 % для FF, Ff и ff генотипов соответственно (таблица 52). Значимых различий по распределению генотипов и/или аллелей данного гена между группами не установлено.

Таблица 52 – Частота распределения Ff-полиморфизмов (rs2228570) гена *VDR* в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	Основная группа I (n = 44)	Группа сравнения II (n = 44)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
FF	10 (22,7 %)	14 (31,8 %)	0,917	0,339
Ff	15 (34,1 %)	16 (36,4 %)	0,050	0,824
ff	19 (43,2 %)	14 (31,8 %)	1,212	0,271
F	35 (39,8 %)	44 (50,0 %)	1,86	0,173
f	53 (60,2 %)	44 (50,0 %)		

При изучении распространенности полиморфного варианта Нн-полиморфизмов *COL2A1* в основной и группе сравнения было установлено, что наиболее часто встречаемым из генотипов был генотип НН, удельный вес которого составил 83,0 % по обеим группам, при этом hh-генотип отсутствовал в основной группе I по отношению к группе сравнения II, где распространенность данного генотипа составила 4,5 % (таблица 53). Значимых различий по распределению генотипов и/или аллелей данного гена между группами не установлено.

Таблица 53 – Частота распределения Нн-полиморфизма гена *COL2A1* у женщин проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	Основная группа I (n = 44)	Группа сравнения II (n = 44)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
НН	37 (84,1 %)	36 (81,8 %)	0,08	0,777
Нн	7 (15,9 %)	6 (13,6 %)	0,090	0,764
hh	–	2 (4,5 %)	2,047	0,153
Н	81 (92,0 %)	78 (88,6 %)	0,586	0,444
h	7 (8,0 %)	10 (11,4 %)		

При исследовании восьми генетических полиморфизмов у генов метилентетрагидрофолатредуктазы (677C/T и 1298A/C), метиленсинтаз-редуктазы (A2756G), эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (G894T), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (–675,5G > 4G), альфа-актинина-3 (C > T (R577X)), внутриклеточного рецептора кальцитриола (2A > G), коллагена II типа класса альфа-1 (Нн-полиморфизм) в основной

группе I (n = 71) и группе сравнения II (n = 130) получены следующие результаты, представленные далее.

При изучении распространенности полиморфных вариантов 677C/T (rs1801133) гена *MTHFR* было установлено значимые различия в распределении генотипов и аллелей между группами: распространенность генотипов CC и CT составили 40,8 % и 62,3 % ($\chi^2 = 20,064$, $p < 0,001$), 54,9 % и 36,2 % ($\chi^2 = 2,152$, $p = 0,011$) соответственно у женщин с ПЭ в анамнезе и нормально протекающими беременностями (таблица 54).

Таблица 54 – Частота распределения полиморфизмов гена *MTHFR* в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	ПЭ в анамнезе (n = 71)	Две и более нормально протекающие беременности в анамнезе (n = 130)	ОШ (ДИ)	χ^2 (p)
	n (%)	n (%)		
677C/T (rs1801133)				
CC	29 (40,8 %)	81 (62,3 %)	0,418 (0,231–0,755)	20,064 (0,001)
CT	39 (54,9 %)	47 (36,2 %)	2,152 (1,195–3,878)	6,613 (0,011)
TT	3 (4,2 %)	2 (1,5 %)	2,824 (0,461–17,309)	1,367 (0,243)
C	97 (68,3 %)	209 (80,4 %)	0,526 (0,330–0,840)	7,366 (0,007)
T	45 (31,7 %)	51 (19,6 %)	1,901 (1,191–3,035)	
1298A/C (rs1801131)				
AA	29 (40,8 %)	57 (43,8 %)	2,459 (1,409–4,292)	0,169 (0,682)
1298A/C (rs1801131)				
AC	37 (52,1 %)	64 (49,2 %)	1,122 (0,629–2,002)	0,153 (0,697)
AA	5 (7,0 %)	9 (6,9 %)	1,018 (0,334–3,097)	0,001 (0,975)
A	95 (66,9 %)	178 (68,5 %)	0,931 (0,602–1,441)	0,103 (0,749)
C	47 (33,1 %)	82 (31,5 %)	1,074 (0,694–1,662)	

Превалентность Т- и С-аллелей данного полиморфного варианта гена составила 68,3 % vs 80,4 % и 31,7 % vs 19,6 % ($\chi^2 = 7,366$, $p = 0,007$) между сравниваемыми выборками соответственно. Таким образом, при статистическом расчете носительство генотипа СТ и Т-аллеля увеличивает риск возникновения преэклампсии $\approx$ на 60 % (ОР = 1,63; 95 % ДИ: 1,120–2,371) и 45 % (ОР = 1,479; 95 % ДИ: 1,130–1,935) соответственно.

При исследовании распространенности 1298A/C полиморфного варианта (rs1801131) гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу, было установлено, что наиболее распространенным генотипом был гетерозиготный вариант: 52,1 % и 49,2 % ($\chi^2 = 0,153$, $p = 0,697$) в основной группе I и группе сравнения II соответственно. Вторым по частоте был генотип АА, удельный вес которого составил 40,8 % и 43,8 % ($\chi^2 = 0,169$, $p = 0,682$) в основной группе I и группе сравнения II соответственно. Значимых различий по частоте встречаемости генотипов и аллелей данного полиморфного варианта 1298A/C (rs1801131) гена MTHFR различий между группами не было выявлено.

При исследовании распространенности определяемых в гене метионин-синтазы полиморфных вариантов A2756G было установлено, что наиболее распространенным было носительство генотипа АА: 71,8 % и 73,8 % ($\chi^2 = 0,095$, $p = 0,759$) в основной группе I и группе сравнения II (таблица 55).

Таблица 55 – Частота распределения полиморфизма A2756G (rs1805087) гена MTR в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	ПЭ в анамнезе (n = 71)	Две и более нормально протекающие беременности в анамнезе (n = 130)	ОШ (ДИ)	χ^2 (p)
	n (%)	n (%)		
АА	51 (71,8 %)	96 (73,8 %)	0,903 (0,472–1,727)	0,095 (0,759)
AG	14 (19,7 %)	33 (25,4 %)	0,722 (0,357–1,462)	0,823 (0,365)
GG	6 (8,5 %)	1 (0,8 %)	11,908 (1,091–1,404)	8,061 (0,005)
А	116 (81,7 %)	225 (86,5 %)	0,694 (0,399–1,209)	1,677 (0,197)
Г	26 (18,3 %)	35 (13,5 %)	1,441 (0,827–2,509)	

Были установлены значимые различия в частоте встречаемости генотипа GG, удельный вес которого составил 8,5 % и 0,8 % ($\chi^2 = 8,061$, $p = 0,005$) в основной группе I и группе сравнения II. Значимых отличий между частотой встречаемости аллелей не выявлено.

При изучении распространенности полиморфных G894T вариантов гена синтазы оксида азота (rs1799983) не было установлено различий: частота G (83,8 % vs 88,8 %) и T (16,2 % vs 11,2 %) аллелей достоверно не отличалась в группах ($\chi^2 = 2,074$, $p = 0,15$) (таблица 56), в отличие от группы проспективного наблюдения, где было установлено отличие между частотой носительства G и T аллелей в группах. Различий между частотой встречаемости различных генотипов также не установлено.

Таблица 56 – Частота распределения полиморфизма G894T (rs1799983) гена NOS3 в группах проспективного наблюдения

Генотипы, аллели	ПЭ в анамнезе (n = 71)	Две и более нормально протекающие беременности в анамнезе (n = 130)	ОШ (ДИ)	χ^2 (p)
	n (%)	n (%)		
GG	50 (70,4 %)	101 (77,7 %)	0,684 (0,255–1,317)	1,22 (0,255)
GT	19 (26,8 %)	29 (22,3 %)	1,273 (0,632–2,483)	0,501 (0,48)
TT	2 (2,8 %)	–	н.п.	3,699 (0,055)
G	119 (83,8 %)	231 (88,8 %)	0,65 (0,360–1,172)	2,074 (0,15)
T	23 (16,2 %)	29 (11,2 %)	1,54 (0,853–2,778)	2,074 (0,15)
Примечание: н. п. – не применимо (нулевое значение в одной из групп).				

При сравнительном анализе распространенности генотипов 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа было установлено, что значимых отличий в распространенности генотипов у женщин с ПЭ в анамнезе в сравнении с данными контрольной группы не обнаружено (таблица 57).

Таблица 57 – Частота распределения полиморфизма rs1799768 гена *SERPINE 1* (*PAI-1*) у женщин с преэклампсией в анамнезе

Генотипы, аллели	ПЭ в анамнезе (n = 71)	Две и более нормально протекающие беременности в анамнезе (n = 130)	ОШ (ДИ)	χ^2 (p)
	n (%)	n (%)		
5G/5G	11 (15,5 %)	34 (26,2 %)	0,518 (0,244–1,099)	3,004 (0,084)
5G/4G	35 (49,3 %)	65 (50,0 %)	0,972 (0,545–1,734)	0,009 (0,924)
4G/4G	25 (35,2 %)	31 (23,8 %)	1,736 (0,922–3,267)	2,951 (0,086)
5G	57 (40,1 %)	133 (51,2 %)	0,64 (0,423–0,969)	4,469 (0,035)
4G	85 (59,9 %)	127 (48,8 %)	1,562 (1,032–2,364)	

Однако при аллельном анализе установлено, что при ПЭ в анамнезе отмечалось увеличение (59,9 % vs 48,8 %) распространенности 4G-аллеля при снижении (40,1 % vs 51,2 %) распространенности 5G-аллеля ($\chi^2 = 4,469$, $p = 0,035$). Таким образом, наличие 4G-аллеля было ассоциировано с повышением риска развития ПЭ $\approx$ на 35 % OR = 1,336 (95 % ДИ: 1,018–1,755).

При исследовании распространенности генотипов и аллелей полиморфных вариантов R577X гена *ACTN3* у женщин с ПЭ в анамнезе достоверных различий по частоте искомых значений не установлено (таблица 58). Наиболее часто в обеих группах выявлялся генотип RX, распространенность которого составила 43,1 %, затем монозиготный генотип RR – в 26,1 % случаев. Генотип XX определялся с меньшей частотой и составил 21,4 %.

У женщин обеих групп самым распространенным генотипом определялся ff (n = 73, 36,3 % по обеим группам), при этом достоверных различий в распространенности остальных генотипов исследуемого полиморфизма (rs2228570) гена *VDR* не выявлено (таблица 59).

Таблица 58 – Частота распределения RX-полиморфизмов гена ACTN3 (rs1815739; R577X) у женщин с преэклампсией в анамнезе

Генотипы, аллели	ПЭ в анамнезе (n = 71)	Две и более нормально протекающие беременности в анамнезе (n = 130)	ОШ (ДИ)	χ^2 (p)
	n (%)	n (%)		
R/R	24 (33,8 %)	48 (36,9 %)	0,878 (0,658–1,176)	1,172 (0,280)
R/X	131 (43,7 %)	55 (42,3 %)	1,216 (0,916–1,616)	0,056 (0,814)
X/X	16 (22,5 %)	27 (20,8 %)	1,134 (0,812–1,583)	0,549 (0,461)
R	79 (55,6 %)	151 (59,1 %)	0,901 (0,740–1,098)	1,062 (6,303)
X	63 (44,4 %)	109 (41,9 %)	1,101 (0,910–1,352)	

Таблица 59 – Частота распределения Ff-полиморфизмов (rs2228570) гена VDR у женщин с ПЭ в анамнезе

Генотипы, аллели	ПЭ в анамнезе (n = 71)	Две и более нормально протекающие беременности в анамнезе (n = 130)	ОШ (ДИ)	χ^2 (p)
	n (%)	n (%)		
FF	20 (28,2 %)	45 (34,6 %)	0,741 (0,394–1,392)	0,872 (0,351)
Ff	22 (31,0 %)	41 (31,5 %)	0,975 (0,522–1,820)	0,007 (0,938)
ff	29 (40,8 %)	44 (33,8 %)	1,350 (0,743–2,451)	0,973 (0,325)
F	62 (43,7 %)	131 (50,4 %)	0,763 (0,506–1,151)	1,663 (0,198)
f	80 (56,3 %)	129 (49,6 %)	1,310 (0,869–1,977)	1,663 (0,198)

При изучении Ff-полиморфизмов (rs2228570) гена VDR у женщин с нормально протекающими беременностями распределение удельного веса F- и f-аллелей исследуемого гена было примерно в равных пропорциях: 52,1 % и 47,9 % соответственно.

При изучении распространенности Hh-полиморфизмов гена COL2A1 было установлено, что самыми распространенными генотипами и аллелем среди всех групп пациенток было носительство HH-генотипа (84,1 %) и H-аллеля (91,3 %) соответственно (таблица 60). Значимых различий в частоте распределения генотипов и/или аллелей между группами не выявлено.

Таблица 60 – Частота распределения Hh-полиморфизма гена COL2A1 у женщин с преэклампсией в анамнезе

Генотипы, аллели	ПЭ в анамнезе (n = 71)	Две и более нормально протекающие беременности в анамнезе (n = 130)	ОШ (ДИ)	χ^2 (p)
	n (%)	n (%)		
HH	59 (83,1 %)	110 (84,6 %)	0,894 (0,409–1,955)	0,079 (0,779)
Hh	11 (15,5 %)	18 (13,8 %)	1,141 (0,506–2,572)	0,101 (0,751)
hh	1 (1,4 %)	2 (1,8 %)	0,914 (0,081–10,263)	0,302 (0,583)
H	129 (90,8 %)	238 (91,5 %)	0,917 (0,447–1,881)	0,056 (0,814)
h	13 (9,2 %)	22 (8,5 %)	1,090 (0,532–2,236)	

На основании генетического исследования в группах проспективного наблюдения (n = 88) среди беременных, стратифицированных по факторам риска возникновения ПЭ, и в ретроспективном исследовании по типу «случай-контроль» (n = 201) среди женщин с ПЭ в анамнезе и респондентов с нормально протекающими беременностями, были установлены следующие значимые различия в частоте носительства полиморфных вариантов исследуемых генов: у беременных групп проспективного наблюдения установлено значимое ($\chi^2 = 4,018$, $p = 0,046$) снижение G-аллеля (77,3 % vs 88,6 %) при повышении носительства T-аллеля (22,7 % vs 11,4 %). В группах ретроспективного сравнения по анамнестическому событию (ПЭ в анамнезе) установлены значимые различия по частоте носительства генотипов CC и CT полиморфного варианта 677C/T

(rs1801133) гена *MTHFR*, которые составили 40,8 % и 62,3 % ($\chi^2 = 20,064$, $p < 0,001$), 54,9 % и 36,2 % ($\chi^2 = 2,152$, $p = 0,011$) у пациенток с ПЭ в анамнезе и нормально протекающими беременностями соответственно. Превалентность Т- и С-аллелей полиморфного варианта 677С/Т (rs1801133) гена *MTHFR* значительно отличались и составили 68,3 % vs 80,4 % и 31,7 % vs 19,6 % ($\chi^2 = 7,366$, $p = 0,007$) между сравниваемыми выборками соответственно. Также между группами ретроспективного наблюдения отмечалось увеличение частоты носительства (59,9 % vs 48,8 %) 4G-аллеля при снижении (40,1 % vs 51,2 %) распространенности 5G-аллеля ($\chi^2 = 4,469$, $p = 0,035$) полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена *SERPINE 1 (PAI-I)* у пациенток с ПЭ в анамнезе.

Таким образом, на основании ретроспективного генетического исследования по типу «случай-контроль» было установлено, что носительство генотипа СТ и Т-аллеля полиморфного варианта 677С/Т (rs1801133) гена *MTHFR* увеличивает риск возникновения ПЭ $\approx$ на 60 % (ОР = 1,63; 95 % ДИ: 1,120–2,371) и $\approx$ 45 % (ОР = 1,479; 95 % ДИ: 1,130–1,935) соответственно, а наличие 4G-аллеля полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена *SERPINE 1 (PAI-I)* увеличивает риск возникновения преэклампсии $\approx$ на 35 % ОР = 1,336 (95 % ДИ: 1,018–1,755). Определение данных генетических полиморфизмов может быть использовано для стратификации риска возникновения ПЭ у беременных.

ГЛАВА 6

РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В настоящей главе представлены данные проспективного наблюдения за пациентками, у которых по данным анамнеза и по результатам лабораторного обследования, был выявлен прогноз высокого риска реализации ПЭ по единственному дискретному фактору – приему препаратов для профилактики ПЭ, что служило основанием для разделения выборки по группам сравнения.

На основании выполненного научного обзора, демонстрирующего эффективность антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, дипиридамола), антикоагулянтов (НМГ, сулодексида), биофлавоноидов, антител к эндогенным дигиталисоподобным соединениям, а также корреляционного анализа между признаками и исходами у пациенток основной группы, демонстрирующими отрицательную корреляционную связь между протеинурией и приемом АСК в модифицированном протоколе наблюдения, было принято решение использовать препараты АСК для профилактики развития ПЭ в группе высокого риска.

Таким образом, группа пациенток, получавшая ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (50–150 мг в сутки), которая назначалась до 13 недель беременности ($n = 12$) или с момента получения результатов исследования уровней VEGFR1 и PlGF в первом триместре беременности ($n = 20$), при этом расчет рисков развития ПЭ был выполнен на основании разработанных нами нейросетевых моделей прогнозирования.

6.1 Селекция пациенток в исследование и формирование групп клинического наблюдения

Для увеличения статистической мощности исследования в основную группу к 12 пациенткам были добавлены 20 беременных. Таким образом, группа пациенток, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК), которые получали АСК в низких дозах, составила 32 беременные.

Так как удельный вес приема АСК в период беременности в основной группе составила 27,3 % (таблица 61), то оставшаяся часть пациенток ($n = 32$) составила группу сравнения (группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК)) с исключением одной пациентки с антенатальной гибелью плода.

Таблица 61 – Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты в группах исследования

Группы	Назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах в течение беременности	
	да	нет
Основная	12 (27,3 %)	32 (72,7 %)
Сравнения	10 (22,7 %)	34 (72,3 %)
Всего	22 (25,0 %)	66 (75,0 %)

Таким образом, группа -АСК составила 31 беременную, при этом выборка не увеличивалась по этическим соображениям. Основные этапы селекции пациенток в группы представлены на рисунке 19.

Следует отметить, что критерии включения, не включения и исключения из исследования для дополнительно включенных были одинаковыми для всех пациенток.

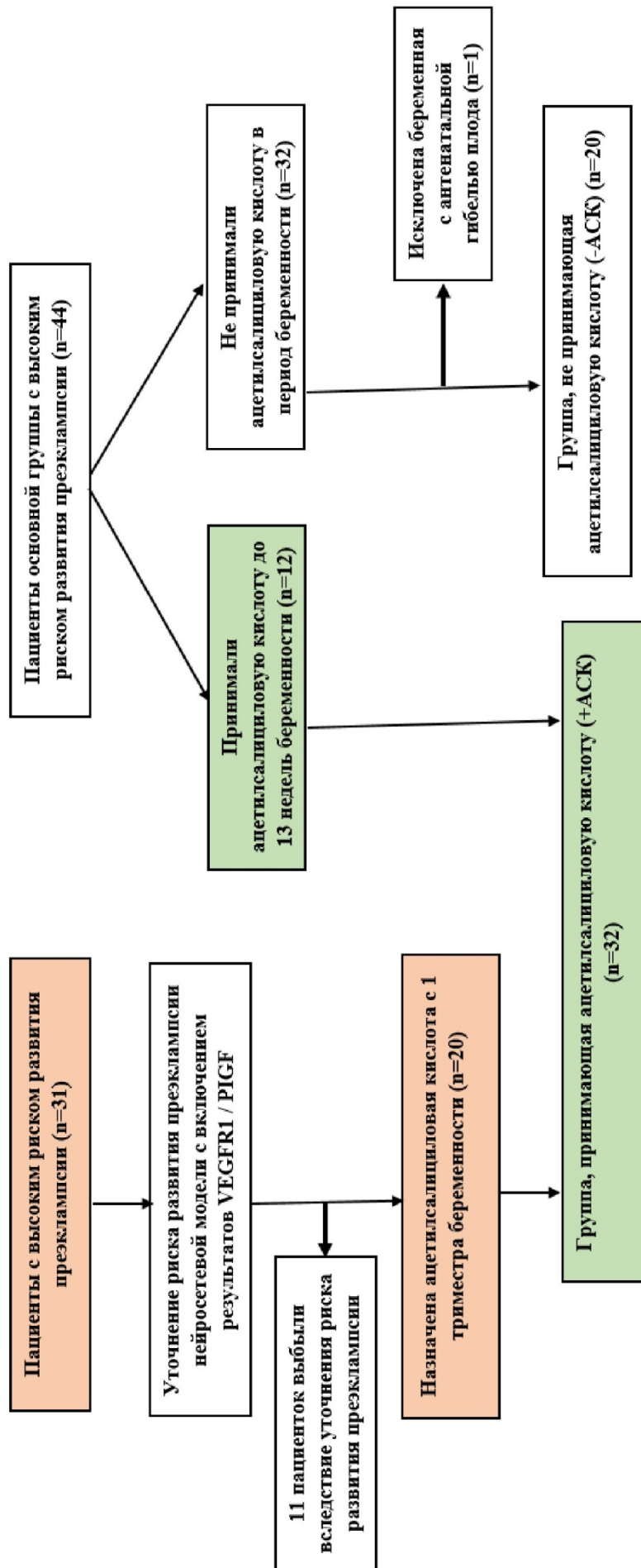


Рисунок 19 – Селекция пациентов в клиническом исследовании на группы (с включением в модифицированный протокол лечения ацетилсалициловой кислоты и стандартный протокол)

6.2 Выбор объема обследования и длительность клинического наблюдения за пациентками

С учетом наличия установленной нами положительной корреляции между уровнями PIGF и VEGFR1 на контрольных точках обследования и включении данных маркеров в нейросетевые модели, нами было принято решение исследовать их уровень в динамике (таблица 62), а также проанализировать исходы беременностей (таблица 63).

Таблица 62 – Корреляционные отношения между уровнями исследуемых серологических маркеров

Переменные	Группа, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК) (n = 32)				Группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК) (n = 31)			
	PIGF 1 триместр	PIGF 2 триместр	VEGFR1, 1 триместр	VEGFR1, 2 триместр	PIGF 1 триместр	PIGF 2 триместр	VEGFR1, 1 триместр	VEGFR1, 2 триместр
PIGF 1 триместр	1,00	0,16	0,10	-0,01	1,00	-0,04	-0,00	0,03
PIGF 2 триместр	0,16	1,00	-0,10	-0,03	-0,04	1,00	0,11	0,29
VEGFR1, 1 триместр	0,10	-0,10	1,00	0,50	-0,00	0,11	1,00	0,37
VEGFR1, 2 триместр	-0,01	-0,03	0,50	1,00	0,03	0,29	0,37	1,00
Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$. Условие включения: $v1 = 1$.								

При сравнении медианных значений уровня PIGF 131,5 (102,35; 146,5) пг/мл vs 123,93 (99,17; 138,54) пг/мл в первом триместре беременности в группах, получающих препараты АСК и без соответствующей терапии (таблица 64), было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 431,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному показателю между сравниваемыми группами не выявлено ($z = 0,88$; $p = 0,38$). При сравнении средних значений ($198,15 \pm 41,98$ пг/мл vs $241,04 \pm 41,53$ пг/мл) во втором триместре беременности по t-критерию ($t = 0,73$, $p = 0,47$) статистически значимых отличий также не установлено.

Таблица 63 – Корреляционные взаимоотношения между признаками у пациенток группы, принимающей ацетилсалициловую кислоту

Переменные	Переменные								
	категориальные					количественные			
	Назначение АСК до 13 нед.	Протеинурия	Протеинури до 28 нед. беременности	Беременность, законч. родами	Прогестероновая поддержка до 34 нед.	PIGF 1 триместр	PIGF 2 триместр	VEGFR1, 1 триместр	VEGFR1, 2 триместр
Назначение АСК до 13 нед.	1,00	-0,08	-0,28	0,16	0,26	-0,02	-0,05	0,02	0,09
Протеинурия во время беременности	0,12	1,00	0,25	-0,35	-0,04	0,08	0,14	-0,46	-0,30
Протеинурия, возникшая до 28 нед. беременности	-0,28	0,25	1,00	0,09	0,11	0,13	0,10	-0,09	-0,08
Беременность, законч. родами	0,16	-0,35	0,09	1,00	-0,02	0,00	-0,07	0,11	-0,01
Прогестероновая поддержка до 34 нед. беременности	0,26	-0,04	0,11	-0,02	1,0	0,05	-0,30	0,13	0,07
Примечание: Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$. Условие включения: $v1 = 1$									

Таблица 64 – Данные лабораторного обследования уровней плацентарного фактора роста у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты

Параметры	Группа, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК) (n = 32)	Группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК) (n = 31)
1	2	3
Первый триместр		
Минимальный, пг/мл	47,89	47,63
Максимальный, пг/мл	219,35	201,06
Среднее значение, пг/мл	126,69 ± 7,19*	122,79 ± 6,03*
Медиана, пг/мл	131,5 (102,35; 146,5)	123,93 (99,17; 138,54)
W-критерий (p)	0,96 (0,26)	0,97 (0,46)

Продолжение таблицы 64

1	2	3
Второй триместр		
Минимальный, пг/мл	47,63	76,93
Максимальный, пг/мл	1245,4	889,2
Среднее значение, пг/мл	198,15 ± 41,98*	241,04 ± 41,53*
Медиана, пг/мл	126,39 (100,34; 157,94)	146,74 (112,6; 223)
W-критерий (p)	0,51 (0,002)	0,65 (0,04)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего.		

При сравнении медианных значений (таблица 65) уровня VEGFR1 1158,7 (901,94; 1461,83) пг/мл vs 1068,75 (835,5; 1469,25) пг/мл в первом триместре беременности у пациенток, получающих препараты АСК и без соответствующей терапии, было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 442,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному маркеру между сравниваемыми группами не выявлено ($z = 0,73$; $p = 0,46$).

Таблица 65 – Данные лабораторного обследования уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты

Параметры	Группа, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК) (n = 32)	Группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК) (n = 31)
Первый триместр		
Минимальный, пг/мл	380,58	294,67
Максимальный, пг/мл	2992,17	2095,25
Среднее значение, пг/мл	1206,13 ± 92,43*	1110,04 ± 81,98*
Медиана, пг/мл	1158,7 (901,94; 1461,83)	1068,75 (835,5; 1469,25)
W-критерий (p)	0,92 (0,02)	0,97 (0,49)
Второй триместр		
Минимальный, пг/мл	284,1	234,5
Максимальный, пг/мл	1939,5	2192,17
Среднее значение, пг/мл	905,91 ± 395,74*	776,84 ± 419,72*
Медиана, пг/мл	818,86 (676,25; 1156,2)	679,1 (456,1; 989,7)
W-критерий (p)	0,95 (0,14)	0,85 (0,0005)
Примечание: * – стандартная ошибка среднего.		

При сравнении медианных значений уровня VEGFR1 818,86 (676,25; 1156,2) пг/мл vs 679,1 (456,1; 989,7) пг/мл во втором триместре беременности у пациенток, получающих препараты АСК и без соответствующей терапии, было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 375,5$) также не выявлено статистически значимых отличий по данному лабораторному показателю между сравниваемыми группами ($z = 1,65$; $p = 0,09$).

При сопоставлении относительных величин – соотношение VEGFR1/PIGF – в сравниваемых группах, различающихся по приему препаратов АСК (таблица 66), было установлено, что в первом триместре беременности данные показатели составили $10,44 \pm 0,99$ условных единиц и $9,87 \pm 0,98$ условных единиц без значимых различий по данному показателю ($t = 0,463$, $p = 0,65$), однако во втором триместре беременности данный показатель был значительно ниже в группе пациенток, принимающих препараты АСК, и составил $5,13 \pm 0,66$ условных единиц в сравнении с данным показателем, составляющим $7,69 \pm 0,86$ условных единиц в группе беременных, не получавших препараты АСК ($t = 2,19$, $p = 0,032$).

Таблица 66 – Соотношение уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа / плацентарного фактора роста у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты

Параметры	Группа, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК) (n = 32)	Группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК) (n = 31)
1	2	3
Первый триместр беременности		
Минимальное значение, у.е.	3,48	2,42
Максимальное значение, у.е.	28,08	25,21
Среднее значение, у.е.	$10,44 \pm 0,99^*$	$9,87 \pm 0,98^*$
Медиана, у.е.	8,96 (6,5; 13,66)	9,86 (5,55; 12,27)
W-критерий (p)	0,88 (0,002)	0,89 (0,004)
U-критерий (p)	817 (0,98)	
t-критерий (p)	0,463 (0,65)	

Продолжение таблицы 66

1	2	3
Второй триместр беременности		
Минимальное значение, у.е.	0,51	0,44
Максимальное значение, у.е.	14,94	25,21
Среднее значение, у.е.	5,13 ± 0,66	7,69 ± 0,86
Медиана, у.е.	4,58 (1,86; 6,88)	6,52 (4,27; 9,67)
W-критерий (p)	0,91 (0,017)	0,9 (0,006)
U-критерий (z; p)	340 (0,033)	
t-критерий (p)	2,19 (0,032)	
Примечание: * – стандартная ошибка среднего (p > 0,05).		

Таким образом, при сравнении уровней PIGF и/или VEGFR1 в группах беременных с высоким риском реализации ПЭ, различающихся по приему АСК, статистически значимых отличий между ними не выявлено. Однако при сопоставлении относительных данных, демонстрирующих отношение VEGFR1 к PIGF, было установлено, что в группе приема препаратов, содержащих АСК, на втором скрининге относительные значения VEGFR1/PIGF статистически значимо ниже, чем в группе -АСК.

В процессе клинического наблюдения было установлено (таблица 67), что прием АСК не снижал удельного веса ПЭ (96,88 % vs 100; $\chi^2 = 0,953$, $p = 0,329$), однако имела место тенденция к снижению частоты развития тяжелой ПЭ (6,45 % vs 22,58; $\chi^2 = 3,429$, $p = 0,065$). Также при сравнении частотных характеристик по имеющему тенденцию ($p < 0,1$) к значимости признаку, в обеих группах было установлено, что прием АСК снижает относительный риск развития тяжелой ПЭ (ОШ = 0,229; 95 % ДИ: 0,043–1,203; ОР = 0,277; 95 % ДИ: 0,062–1,23).

Оценка уровня белка в моче в группе пациенток, получающих препараты АСК, проводилась в соответствии с ранее определенными алгоритмами, позволяющими провести сравнительное исследование: в сроки 21–22 и в 28–29 недель беременности (таблица 68). Анализ полученных данных продемонстрировал, что для пациенток, получающих препараты АСК, не было установлено статистически значимых различий по наличию (21,9 % vs 35,5) или отсутствию (78,1 % vs 64,5) белка в пробах мочи ($\chi^2 = 1,429$, $p = 0,232$).

Таблица 67 – Удельный вес преэклампсии у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты

Параметры	Группа, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК) (n = 32)	Группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК) (n = 31)	χ^2	p
Всего преэклампсий	31 (96,9 %)	31(100,0 %)	0,953	0,329
Умеренная преэклампсия	29 (93,6 %)	24 (77,4 %)	2,056	0,152
Тяжелая преэклампсия	2 (6,5 %)	7 (22,6 %)	3,429	0,065
Норма	1 (3,1 %)	0 (0 %)	0,953	0,329

Таблица 68 –Удельный вес протеинурии у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты

Параметры	Группа, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК) (n = 32)	Группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК) (n = 31)	χ^2	p
21–22 недели				
Отсутствие белка в моче	25 (78,1 %)	20 (64,5 %)	1,429	0,232
Протеинурия всего	7 (21,9 %)	11 (35,5 %)	1,429	0,232
Клинически не значимая протеинурия (< 0,3 г/л)	4 (12,5 %)	5 (16,1 %)	0,169	0,681
Умеренная протеинурия (0,3–4,9 г/л)	3 (9,4 %)	5 (16,1 %)	0,648	0,421
Выраженная протеинурия (> 5,0 г/л)	0 (0 %)	1 (3,2 %)	1,049	0,306
28–29 недель*				
Отсутствие белка в моче	20 (62,5 %)	11 (34,5 %)	4,598	0,033
Протеинурия всего	12 (37,5 %)	20 (64,5 %)	4,598	0,033
Клинически не значимая протеинурия (< 0,3 г/л)	4 (12,5 %)	7 (22,6 %)	1,11	0,293
Умеренная протеинурия (0,3–4,9 г/л)	8 (25,0 %)	10 (32,3 %)	0,406	0,524
Выраженная протеинурия (> 5,0 г/л)	0 (0 %)	3 (9,7 %)	3,252	0,072
Примечание: * – в основной группе после 24 недели беременности количество респондентов составило 43, в связи с антенатальной гибелью плода в сроке 24 недели.				

На второй контрольной точке исследования – в 28–29 недель беременности были установлены статистически значимые различия между группами: удельный вес протеинурии составил 37,5 % и 64,5 % у беременных, принимающих

препараты АСК и без данной терапии соответственно ($\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$). Также имела место тенденция по различию в частоте выраженной протеинурии: 0 % vs 9,7 % ($\chi^2 = 3,252$, $p = 0,072$). При сравнении частотных характеристик по встречаемости протеинурии в обеих группах, было установлено, что прием АСК снижает относительный риск развития протеинурии в сроке 28-29 недель (ОШ = 0,33; 95 % ДИ: 0,118–0,921; ОР = 0,581; 95 % ДИ: 0,346–0,976).

Сроки родоразрешения достоверно не отличались между группами в зависимости от приема препаратов АСК и отсутствия данной терапии: удельный вес срочных родов составил 87,5 % и 90,3 % в группе АСК и группе сравнения, преждевременных – 12,5 % и 9,7 % соответственно ($\chi^2 = 0,127$, $p = 0,722$) (таблица 69). Частота кесарева сечения в группе АСК и группе сравнения составила 34,4 % и 38,7 % ($\chi^2 = 0,128$, $p = 0,721$), при этом следует отметить, что удельный вес экстренного кесарева сечения составил 36,4 % в группе АСК, 58,3 % – в группе сравнения ($\chi^2 = 1,11$, $p = 0,293$).

Таблица 69 – Распределение срока родов и варианта родоразрешения у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты

Параметры	Группа, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК) (n = 32)	Группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК) (n = 31)	χ^2 (p)
Роды			
Срочные роды	28 (87,5 %)	28 (90,3 %)	0,127 (0,722)
Преждевременные роды	4 (12,5 %)	3 (9,7 %)	
Преждевременные роды – 35 недель	–	1 (3,2 %)	1,049 (0,306)
Преждевременные роды – 36 недель	4 (12,5 %)	2 (6,5 %)	0,669 (0,414)
Характер родоразрешения			
Роды через естественные родовые пути	21 (65,6 %)	19 (61,3 %)	0,128 (0,721)
Кесарево сечение	11 (34,4 %)	12 (38,7 %)	
Плановое кесарево сечение	7 (21,9 %)	5 (16,1 %)	0,337 (0,562)
Экстренное кесарево сечение	4 (12,5 %)	7 (22,6 %)	0,879 (0,349)

При сравнении массо-ростовых показателей новорожденных, родившихся от матерей, получавших терапию препаратами АСК с конца 1 триместра беременности и группой сравнения, статистически значимых различий между росто-весовыми показателями не получено. Достоверных отличий в балльной оценке новорожденных по шкале Апгар также не зарегистрировано (таблица 70). Значимых различий при сравнении удельного веса новорожденных по средней и тяжелой степени тяжести в отдельности не было, однако имела места тенденция к снижению рожденных в тяжелом состоянии новорожденных в группе приема АСК (0 % vs 6,5 %; $\chi^2 = 2,132$, $p = 0,145$).

Таблица 70 – Состояние новорожденных при рождении в группах проспективного наблюдения

Параметры	Основная группа – прием АСК (n = 32)	Группа сравнения (n = 31)	Примечание
Рост и масса тела при рождении			
Масса, г	3287 ± 106	2998 ± 146*	t = 0,6, p = 0,56
Длина тела, см	50,1 ± 2,0	49,3 ± 2,4	t = 0,56, p = 0,64
Оценка по шкале Апгар			
Оценка на 1 минуте жизни по шкале Апгар [#] , балл	7,4 ± 0,2	6,8 ± 0,3	t = 1,58, p = 0,12
Оценка по шкале Апгар			
Оценка на 5 минуте жизни по шкале Апгар [#] , балл	8,1 ± 0,3	7,9 ± 0,2	t = 0,61, p = 0,54
Состояние новорожденных при рождении			
Удовлетворительное	26 (81,2 %)	22 (71,0 %)*	$\chi^2 = 0,918$, p = 0,313
Средней степени тяжести	6 (18,8 %)	7 (22,6 %)	$\chi^2 = 0,141$, p = 0,708
Тяжелое	–	2 (6,5 %)	$\chi^2 = 2,132$, p = 0,145
Патология при рождении			
Гипотрофия [#]	3 (9,4 %)	5 (16,1 %)*	$\chi^2 = 0,648$, p = 0,421
Гипоксически-ишемические расстройства ЦНС	–	2 (6,5 %)	$\chi^2 = 2,132$, p = 0,145
Аспирационный синдром	2 (6,3 %)	2 (6,5 %)	$\chi^2 = 0,001$, p = 0,974
Прочее	2 (6,3 %)	1 (3,2 %)	$\chi^2 = 0,318$, p = 0,574
Примечание: [#] – только при сравнении доношенных новорожденных; * – статистически достоверные изменения.			

Таким образом, при сравнительном анализе групп пациенток с высоким относительным риском развития ПЭ при приеме содержащих АСК препаратов с 1-го триместра – начала 2-го триместра беременности было установлено статистически значимое снижение соотношения VEGFR1/ PlGF ($5,13 \pm 0,66$ у.е. vs $7,69 \pm 0,86$ у.е., $t = 2,19$, $p = 0,032$), снижение удельного веса протеинурии в сроке 28–29 недель беременности ($37,5\%$ vs $64,5\%$; $\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$). При этом было рассчитано, что прием АСК с вышеуказанного срока снижает относительный риск развития протеинурии в сроке 28–29 недель $\approx$ на 40% ($OR = 0,581$; 95% ДИ: $0,346–0,976$).

ГЛАВА 7

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В период с 2019 по 2024 г. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России было проведено исследование, направленное на определение предикторов преэклампсии у пациенток высокой группы риска для снижения частоты запоздалой диагностики заболевания и улучшения прогнозирования преэклампсии. Основная часть лабораторных и инструментальных исследований была выполнена на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 в Перинатальном центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края. Протокол диссертационного исследования одобрен Независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России от 11 октября 2019 года, протокол № 81.

Критерии включения, не включения и исключения из исследования были одинаковыми для пациенток всех групп. Выполнено проспективное исследование, состоящее из двух фаз.

Первая фаза заключалась в оценке предикторов ПЭ у пациенток ($n = 88$) высокой группы риска в процессе клинического наблюдения за исследуемыми группами разного риска по развитию ПЭ. Гипотеза исследования была построена на результатах лабораторных и инструментальных межгрупповых различий, определяемых в единые для всех обследуемых контрольные временные точки.

Для проведения генетического исследования по типу «случай-контроль» были включены беременные ($n = 71$) с ранее диагностированной ПЭ в единственной или одной из предшествующих беременностей. Группу сравнения составили 130 пациенток с двумя и более нормально протекающими беременностями.

Вторая фаза исследования заключалась в превентивной терапии антиагрегантами у пациентов из группы высокого риска по результатам лабораторного обследования на первой «контрольной точке» с последующим клиническим и лабораторным контролем на второй «контрольной точке» исследования.

Объем обследования включал в себя клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы исследования. Хронологическое выполнение лабораторного и инструментального обследования было определено действующими нормативно-правовыми актами Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также дизайном исследования с контрольными точками забора материала, едиными для всех групп пациентов. Статистическая обработка материалов производилась с помощью современных методов.

Клиническая характеристика обследуемых групп пациенток. При сравнительном анализе клинико-анамнестических данных с учетом общих и отдельных для каждой группы критериев «включения» (ПЭ в анамнезе, семейный анамнез ПЭ, гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности, гипертензивные расстройства, сахарный диабет, системная красная волчанка) и «не включения» было установлено, что сравниваемые выборки не отличались по возрасту, индексу массы тела, гинекологическому и соматическому анамнезу за исключением патологии щитовидной железы и тиреоидному статусу, среди которой превалировал аутоиммунный тиреоидит и клинический и субклинический гипотиреоз.

Результаты проспективного лабораторного исследования, построение прогностических моделей

Клинические исходы беременности и родов у беременных обследуемых групп. При анализе течения беременности и родов, а также состояния новорожденных, были установлены значимые отличия в частоте возникновения ПЭ (100,0 % vs 34,1; $\chi^2 = 43,254$, $p < 0,001$) и составляющих данного диагноза:

удельному весу протеинурии в сроке 21–22 недели (16,3 % vs 2,3; $\chi^2 = 7,441$, $p = 0,007$), 28–29 недель (16,3 % vs 22,7; $\chi^2 = 6,464$, $p = 0,012$), среднему артериальному давлению, измеренному трехкратно при сроке беременности 34–36 недель с учетом выбывания пациенток по причине преждевременных родов ($108 \pm 8,2$ vs $87 \pm 6,4$; $p < 0,05$), индексу резистентности кровотока в маточных артериях и аорте плода, измеренному при выполнении третьего скрининга: $0,88 \pm 0,09$ vs $0,77 \pm 0,09$ и $0,62 \pm 0,12$ vs $0,49 \pm 0,11$ соответственно ($p < 0,05$), массе новорожденных при рождении с учетом только срочных родов ($3063 [2534; 3219,5]$ vs 3402 ± 97 , $p = 0,046$) и удельному весу зарегистрированной гипотрофии плода (11,6 % vs 0; $\chi^2 = 5,428$, $p = 0,02$).

Результаты лабораторного обследования потенциальных маркеров преэклампсии. При сравнении медианных значений уровня PIGF (123,93 (99,62; 145,28) пг/мл vs 126,39 (99,03; 147,45) пг/мл) в первом триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 802,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному маркеру между сравниваемыми группами не выявлено ($z = -0,16$; $p = 0,87$).

При сопоставлении средних ($124,36 \pm 7,4$ пг/мл vs $263,15 \pm 58,62$ пг/мл) и медианных значений уровня PIGF (126,39 (98,89; 145,26) пг/мл vs 145,26 (107,26; 222,09) пг/мл) во втором триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что уровень PIGF был ниже у беременных основной группы, при этом различия были статистически значимы как по t-критерию ($t = 2,349$, $p = 0,02$), так и по U-критерию Манна-Уитни ($U = 566,5$; $z = 2,38$; $p = 0,017$).

Анализируя медианные значения уровня VEGFR1 (123,93 (99,62; 145,28) пг/мл vs 126,39 (99,03; 147,45) пг/мл) в первом триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что по U-критерию Манна-Уитни ($U = 802,5$) статистически значимых отличий по данному лабораторному маркеру между сравниваемыми группами не выявлено ($z = -0,16$; $p = 0,87$).

При сравнении медианных значений уровня VEGFR1989,9 (676,7; 1267,3) пг/мл vs 784,8 (456,3; 997,7 пг/мл) и средних значений ($1019,03 \pm 7,4$ пг/мл vs $819,31 \pm 80,6$ пг/мл) во втором триместре беременности у пациенток основной группы и группы сравнения было установлено, что уровни VEGFR1 были ниже у беременных основной группы, при этом различия были статистически незначимы по t-критерию ($t = -1,931$, $p = 0,057$) в то время, как по U-критерию Манна-Уитни ($U = 547$; $z = -2,57$; $p = 0,01$) различия были статистически значимыми.

Таким образом, соотношение уровней исследуемых маркеров – VEGFR1/PIGF – имело достоверные различия во втором триместре беременности (20–22 недели беременности) у респондентов основной группы по отношению к группе сравнения.

Результаты морфологического обследования плацентарной ткани у пациенток обеих групп. При морфологическом исследовании плаценты в основной группе и группе сравнения по удельному весу идентификации описываемых признаков были уставлены статистически значимые различия по частоте геморрагического пропитывания плодной части хориона ($46,5 \%$ vs $13,6$; $\chi^2 = 11,216$; $p < 0,001$) и удельному весу крупных сливающихся очагов фибриноидного некроза ($53,5 \%$ vs $29,5$; $\chi^2 = 5,14$; $p = 0,024$).

По данным компьютерной морфометрии, КПО тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии в группе сравнения составил $7,11 \%$ [$6,84$; $7,50$], что достоверно превосходило уровни экспрессии ($2,30 \%$ [$1,51$; $3,07$]) в группе женщин с высоким риском развития ПЭ в 3,1 раза ($p = 0,036$). Экспрессия эндоглина в материале от пациенток основной группы составила $6,61 \%$ [$6,30$; $7,04$] и была достоверно выше экспрессии пациенток группы сравнения, где уровень экспрессии составил $3,17 \%$ [$2,98$; $3,51$], что в 2,1 раза уступало показателю женщин основной подгруппы ($p = 0,014$).

Корреляционно-регрессионный анализ показал наличие сильной обратной связи между величинами экспрессии CD31 и CD105 ($r = -0,69$, $p = 0,032$), которая демонстрирует, что при повышении КПО эндоглина выраженность экспрессии CD31 будет снижаться.

Высокая экспрессия CD105 в образцах с летальным повреждением эндотелия может быть объяснена с позиции ремоделирования сосудов и опосредования сигнала от трансформирующего фактора роста бета. Следовательно, значительное содержание эндоглина в образцах от пациенток с угрозой ПЭ возможно расценивать как своеобразное проявление регенерации эндотелия.

Прогностические модели. Для составления нейросетевой модели прогнозирования принадлежности больных к группам I и II сначала исследовали наличие взаимосвязи показателей, характеризующих состояние беременных с переменными, определяющими принадлежность больных к основной группе и группе сравнения.

Из 200 построенных и обученных нейронных сетей – персептронов – выбрана сеть MLP 33-16-2 с наилучшими прогностическими свойствами, которые определяются ее производительностью (долей правильно классифицированных сетью объектов выборки в %) на выборке. Первое число указывает на количество входных нейронов. Оно определяется суммой количества 9 непрерывных предикторов: Возраст, Рост, Вес, ИМТ, уровень PIGF первый триместр, PIGF второй триместр, паритет родов и количества значений, принимаемых категориальными предикторами: способ зачатия – 2, Курение – 2, СД – 2, ПЭ в анамнезе – 2, АГ в анамнезе – 2, аспирин до 13 недель беременности – 2, протеинурия – 2, ПЭ до 28 нед. – 2, беременность, закончившаяся родами – 2, прогестеронная поддержка до 34 недели – 2, заболевания ЩЖ – 2. Всего $9 + 2 \times 12 = 33$ значений. Второе и третье – число скрытых и выходных нейронов в модели. Количество выходных нейронов 2 соответствует числу значений показателя *Группа – группа 1, группа 2*.

Датчиком случайных чисел 88 больных были разделены на обучающую выборку – 56 человек, контрольную и тестовую выборку по 12 человек. Тестовая выборка являлась ключевой при оценке адекватности модели.

Результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на тестовой выборке показали, что 6 больных (85,714 %) группы 1 правильно

предсказаны сетью как больные этой группы, но 1 (14,286 %) больной группы 1 классифицированы ошибочно, как больные группы 2. Далее все 5 больных (100,00 %) группы 2 правильно предсказаны сетью как больные этой группы. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 85,714 % и 100,00 %.

В работе приведена кривая Рос-анализа для тестовой выборки, которая описывает характер взаимосвязи между долями ложно и истинно положительных случаев, площадь под кривой, равна 0,914. Чем ближе площадь к максимально возможному значению, равному 1, тем адекватнее модель.

По коду нейросетевой модели была написана программа на языке C# (C Sharp) с простым и удобным интерфейсом. Для построения прогноза больной достаточно в поля интерфейсного окна ввести непрерывные и категориальные показатели больной и нажать на кнопку «Расчет». Программа в соответствии с моделью произведет расчеты и приведет результат в поле «Результат расчета».

Результат модели первого триместра (вероятность развития ПЭ у беременной в первом триместре) подавался, как ковариата во вторую модель. Качество работы моделей оценивалось при помощи расчета показателей точности, чувствительности, специфичности. Также методом ROC-анализа рассчитывалась площадь под кривой (как показатель качества классификации), а также порог принятия решения об установлении высокого риска преэклампсии (методом расчета j-Юдена). При выборе оптимальной модели внимание уделялось объяснимости прогноза с точки зрения патофизиологии. Предпочтение отдавалось моделям с максимальной специфичностью, т.к. цена ошибки пропуска ПЭ намного больше, чем цена ошибочного расчета высокого риска ее развития.

Таким образом, нами на основании корреляционного анализа были построены два варианта нейросетевых моделей прогнозирования ПЭ, которые можно использовать в клинической практике и усовершенствовать в процессе увеличения выборки с последующим увеличением точности и чувствительности метода.

Результаты генетического исследования. Нами проведено исследование восьми генетических полиморфизмов у генов метилентетрагидрофолатредуктазы (677C/T и 1298A/C), метиленсинтетазы-редуктазы (A2756G), эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (G894T), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (–675,5G > 4G), альфа-актина-3 (C > T (R577X), внутриклеточного рецептор кальцитриола (2A > G), коллаген II типа класса альфа-1 (Hh-полиморфизм) в основной группе I (n = 44) и группе сравнения II (n = 44).

На основании генетического исследования в группах проспективного наблюдения (n = 88) среди беременных, стратифицированных по факторам риска возникновения ПЭ, и в ретроспективном исследовании по типу «случай-контроль» (n = 201) среди женщин с ПЭ в анамнезе и респондентов с нормально протекающими беременностями, были установлены следующие значимые различия в частоте носительства полиморфных вариантов исследуемых генов: у беременных групп проспективного наблюдения установлено значимое ($\chi^2 = 4,018$, $p = 0,046$) снижение G-аллеля (77,3 % vs 88,6 %) при повышении носительства T-аллеля (22,7 % vs 11,4 %). В группах ретроспективного сравнения по анамнестическому событию (ПЭ в анамнезе) установлены значимые различия по частоте носительства генотипов CC и CT полиморфного варианта 677C/T (rs1801133) гена MTHFR, которые составили 40,8 % и 62,3 % ($\chi^2 = 20,064$, $p < 0,001$), 54,9 % и 36,2 % ($\chi^2 = 2,152$, $p = 0,011$) у пациенток с ПЭ в анамнезе и нормально протекающими беременностями соответственно. Преvalентность T- и C-аллелей полиморфного варианта 677C/T (rs1801133) гена MTHFR значимо отличались и составили 68,3 % vs 80,4 % и 31,7 % vs 19,6 % ($\chi^2 = 7,366$, $p = 0,007$) между сравниваемыми выборками соответственно. Также между группами ретроспективного наблюдения отмечалось увеличение частоты носительства (59,9 % vs 48,8 %) 4G-аллеля при снижении (40,1 % vs 51,2 %) распространенности 5G-аллеля ($\chi^2 = 4,469$, $p = 0,035$) полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена SERPINE 1 (PAI-I) у пациенток с ПЭ в анамнезе.

Таким образом, на основании ретроспективного генетического исследования по типу «случай-контроль» было установлено, что носительство

генотипа СТ и Т-аллеля полиморфного варианта 677C/T (rs1801133) гена MTHFR увеличивает риск возникновения ПЭ $\approx$ на 60 % (OR = 1,63; 95 % ДИ: 1,120–2,371) и $\approx$ 45 % (OR = 1,479; 95 % ДИ: 1,130–1,935) соответственно, а наличие 4G-аллеля полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена SERPINE 1 (PAI-I) увеличивает риск возникновения преэклампсии $\approx$ на 35 % OR = 1,336 (95 % ДИ: 1,018–1,755). Определение данных генетических полиморфизмов может быть использовано для стратификации риска возникновения ПЭ у беременных.

Результаты разработки и внедрения модифицированного протокола по ведению пациенток с высоким риском развития преэклампсии. На основании выполненного научного обзора, демонстрирующего эффективность антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, дипиридамола), антикоагулянтов (НМГ, сулодексида), биофлавоноидов, антител к эндогенным дигиталисоподобным соединениям, а также корреляционного анализа между признаками и исходами у пациенток основной группы, демонстрирующими отрицательную корреляционную связь между протеинурией и приемом АСК в модифицированном протоколе наблюдения, было принято решение использовать препараты АСК для профилактики развития ПЭ в группе высокого риска.

Для увеличения статистической мощности исследования в основную группу к 12 пациенткам были включены 20 беременных. Таким образом, группа пациенток, принимающая ацетилсалициловую кислоту (+АСК), которые получали АСК в низких дозах, составила 32 беременные. Так как удельный вес приема АСК в период беременности в основной группе составила 27,3 %, то оставшаяся часть пациенток ($n = 32$) составила группу сравнения (группа, не принимающая ацетилсалициловую кислоту (-АСК)) с исключением одной пациентки с антенатальной гибелью плода.

При сравнении уровней PIGF и/или VEGFR1 в группах беременных с высоким риском реализации ПЭ, различающихся по приему АСК, статистически значимых различий между группами не выявлено, однако при

сопоставлении относительных данных, демонстрирующих отношение VEGFR1 к PIGF, было установлено, что в группе приема препаратов, содержащих АСК, на втором скрининге относительные значения VEGFR1/PIGF статистически значимо выше, чем в группе -АСК.

В процессе клинического наблюдения было установлено, что прием АСК не снижал удельного веса ПЭ (96,88 % vs 100; $\chi^2 = 0,953$, $p = 0,329$), однако имела место тенденция к снижению частоты развития тяжелой ПЭ (6,45 % vs 22,58; $\chi^2 = 3,429$, $p = 0,065$). Также при сравнении частотных характеристик по имеющему тенденцию ($p < 0,1$) к значимости признаку, в обеих группах было установлено, что прием АСК снижает относительный риск развития тяжелой ПЭ (ОШ = 0,229; 95 % ДИ: 0,043–1,203; ОР = 0,277; 95 % ДИ: 0,062–1,23).

На второй контрольной точке исследования – в 28–29 недель беременности были установлены статистически значимые различия между группами: удельный вес протеинурии составил 37,5 % и 64,5 % у беременных, принимающих препараты АСК и без данной терапии соответственно ($\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$). Также имела место тенденция по различию в частоте выраженной протеинурии: 0 % vs 9,7 % ($\chi^2 = 3,252$, $p = 0,072$). При сравнении частотных характеристик по встречаемости протеинурии в обеих группах, было установлено, что прием АСК снижает относительный риск развития протеинурии в сроке 28–29 недель (ОШ = 0,33; 95 % ДИ: 0,118–0,921; ОР = 0,581; 95 % ДИ: 0,346–0,976).

Таким образом, при сравнительном анализе групп пациенток с высоким относительным риском развития ПЭ при приеме содержащих АСК препаратов с 1-го триместра – начала 2-го триместра беременности было установлено статистически значимое повышение соотношения VEGFR1/ PIGF ($7,69 \pm 0,86$ у.е. vs $5,13 \pm 0,66$ у.е., $t = 2,19$, $p = 0,032$), снижение удельного веса протеинурии в сроке 28-29 недель беременности (37,5 % vs 64,5 %; $\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$). При этом было рассчитано, что прием АСК с вышеуказанного срока снижает относительный риск развития протеинурии в сроке 28-29 недель $\approx$ на 40 % (ОР = 0,581; 95 % ДИ: 0,346-0,976).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени сформирована современная концепция этиопатогенеза ПЭ и других заболеваний (СЗРП, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), являющихся исходом первичной плацентарной недостаточности, сформированной вследствие недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии. Дефицит кровоснабжения и/или субтотальная ишемия плаценты как провизорного органа с эндокринными потенциями приводит к изменению профиля секреции проангиогенных гормонов и биологически активных субстанций, что ведет к транзиторному нарушению функционирования прежде всего сердечно-сосудистой системы, развитию генерализованной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и активации системы свертывания крови и, как следствие, поражению почек и других органов-мишеней.

В силу высокой социальной значимости, прогнозирование рисков развития ПЭ находится на острие научного поиска.

Выводы

1. Определение в конце II триместра маркеров развития преэклампсии показало: уровень сывороточного PIGF был значимо ниже в группе высокого риска относительно группы сравнения – $124,36 \pm 7,4$ пг/мл и $263,15 \pm 58,62$ пг/мл (t-критерий = 2,349, $p = 0,02$) соответственно, уровень сывороточного VEGFR1 был значимо выше в группе высокого риска относительно группы сравнения – 989,9 (676,7; 1267,3) пг/мл vs 784,8 (456,3; 997,7) пг/мл (U-критерий = 547; $p = 0,01$) и соотношение VEGFR1/PIGF было значимо выше у беременных группы высокого риска по развитию преэклампсии по отношению к группе сравнения – $8,9 \pm 0,68$ у.е. и $6,0 \pm 0,86$ у.е. (t-критерий = -2,68, $p = 0,009$).

2. При стратификации беременных по группам риска развития преэклампсии установлены наиболее значимые анамнестические факторы: преэклампсия в анамнезе, семейный анамнез (по преэклампсии), гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности, гипертензивные расстройства, сахарный диабет и коллагенозы.

3. На основании ретроспективного генетического исследования по типу «случай-контроль» было установлено, что носительство генотипа СТ и Т-аллеля полиморфного варианта 677C/T (rs1801133) гена *MTHFR*, наличие 4G-аллеля полиморфного варианта 5G/4G (rs1799768) гена *SERPINE-1 (PAI-I)* увеличивает относительный риск возникновения преэклампсии: OR = 1,63 (95 % ДИ: 1,120–2,371), OR = 1,479 (95 % ДИ: 1,130–1,935) и OR = 1,336 (95 % ДИ: 1,018–1,755) соответственно.

4. Морфологическое исследование плацентарной у беременных высокой группы риска по развитию преэклампсии, отличалось от группы сравнения статистически значимо низким уровнем экспрессии тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии (2,30 % [1,51; 3,07] vs 7,11 % [6,84; 7,50], $p = 0,036$) и высоким уровнем экспрессии эндоглина (6,61 % [6,30; 7,04] vs 3,17 % [2,98; 3,51], $p = 0,014$) соответственно.

5. Построенные нейросетевые модели преэклампсии с учетом анамнестических и клинических факторов риска, лабораторных показателей позволяют прогнозировать развитие преэклампсии с точностью 76,5 %, чувствительностью 62,5 %, специфичностью 90,2 % с последующей возможностью увеличения точности и чувствительности метода.

6. У беременных группы высокого риска по развитию ПЭ прием АСК коррелировал с повышением соотношения VEGFR1/PlGF ($7,69 \pm 0,86$ у.е. vs $5,13 \pm 0,66$ у.е., $t = 2,19$, $p = 0,032$) и сопровождалось снижением удельного веса протеинурии в сроке 28–29 недель беременности (37,5 % vs 64,5 %; $\chi^2 = 4,598$, $p = 0,033$), что позволило в этом сроке рассчитать относительный риск развития протеинурии – (OR = 0,581; 95 % ДИ: 0,346–0,976).

Практические рекомендации

1. Для стратификации пациенток в группы риска по возникновению ПЭ необходимо учитывать: наличие ПЭ в анамнезе и семейный анамнез, гипотрофию новорожденного при предыдущей беременности, имеющиеся гипертензивные расстройства, сахарный диабет, заболевания ЩЖ и коллагенозы 1.
2. Для прогностической оценки рисков развития ПЭ целесообразно выполнять исследование уровней VEGFR1, PlGF в сыворотке крови в конце второго триместра беременности и рассчитывать их соотношения VEGFR1/ PlGF.
3. Разработанные нейросетевые модели прогнозирования ПЭ целесообразно использовать в конце I и/или в конце II триместра гестации для стратификации беременных по группам риска по развитию ПЭ и последующего повышения их чувствительно и специфичности.
4. Генетическое исследование на носительство полиморфных вариантов генов MTHFR (677C/T; rs1801133) и SERPINE/PAI-1 (5G/4G, rs1799768) необходимо использовать на прегравидарном этапе или в I триместре беременности для определения риска развития ПЭ.
5. Беременным с высоким риском развития ПЭ необходимо включать в протокол лечения ацетилсалициловую кислоту в низких дозах с конца I – начала II триместра беременности для снижения рисков развития ПЭ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Современные методы лабораторной диагностики, основываясь на колоссальном массиве данных протеома, секретома и метаболома крови беременных женщин с разными исходами беременности и родов, включая риск развития ПЭ, позволят идентифицировать биомаркеры, которые могут обеспечить надежную раннюю оценку рисков заболевания у бессимптомных беременных женщин, в частности среди целевых групп повышенного риска развития ПЭ на основе их клинического анамнеза или наличия сопутствующих заболеваний и состояний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АСК – ацетилсалициловая кислота

АМГ – антимюллеров гормон

АТ – антитела

БВ – бактериальный вагиноз

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГЭ – геномные эквиваленты

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое (исследование)

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИР – индекс резистентности

ИФА – иммуноферментный анализ

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КПО – коэффициент площади окрашивания

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот

ММП – матриксная металлопротеиназа

ОКИ – острые кишечные инфекции

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПИ – пульсовой индекс

ПЭ – преэклампсия

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СДО – систоло-диастолическое отношение

СМА – средняя мозговая артерия

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЩЖ – щитовидная железа

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ACTN3 – сигнатура гена альфа-актинина-3

CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

COL2A1 – сигнатура гена коллагена II типа класса альфа-1

Ig – иммуноглобулин

LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение лёгкой степени (от англ. low grade squamous intraepithelial lesion)

MTHFR – сигнатура гена метилтетрагидрофолатредуктазы

MTR – сигнатура гена метионинсинтазы

NOS3 – сигнатура гена эндотелиальной синтазы азота 3-го типа

PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин-A

RT-PCR – метод ПЦР с обратной транскрипцией (англ. reverse transcription polymerase chain reaction)

SERPINE 1 (PAI-I) – сигнатуры гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа

VDR – сигнатура гена внутриклеточного рецептора кальцитриола

VNTR – варьирующее число tandemных повторов (от англ. variable number of tandem repeats)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азаматов, А. Р. Патогенетическое обоснование ранних диагностических критериев тяжелой преэклампсии / А. Р. Азаматов, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21. – № 2. – С. 5–13. – URL : <https://doi.org/10.17116/rosakush2021210215>
2. Анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства / М. С. Некрасов, С. С. Пюрвеев, А. С. Некрасова [и др.] // Медицинский альянс. – 2024. – Т. 12. – № 2. – С. 98–106. – URL : <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-2-98-106>
3. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска / П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе, В. В. Шамугия [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5. – № 1. – С. 28–34. – URL : <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34>
4. Бабажанова, Ш. Д. Факторы, способствовавшие неблагоприятному исходу при преэклампсии / Ш. Д. Бабажанова, А. С. Любчич, Ю. К. Джаббарова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6. – № 1. – С. 27–31. – URL : <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-27-31>
5. Борис, Д. А. Преэклампсия: современные концепции патогенеза / Д. А. Борис, Р. Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 12–17. – URL : <https://doi.org/10.18565/aig.2022.213>
6. Генетические предикторы инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности / Л. Ш. Цечоева, Е. И. Дементьева, М. Д. Леонова [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42. – № 2. – С. 185–195. – URL : <https://doi.org/10.17816/rmmar162014>
7. Генетические факторы преждевременного прерывания беременности / Л. Ш. Цечоева, Е. И. Дементьева, М. Д. Леонова [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42. – № 1. – С. 43–53. – URL : <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

8. Глушаков, Р. И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции / Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6. – № 4. – С. 26–33.
9. Динамическое исследование маркеров преэклампсии во второй половине гестации у пациенток из групп высокого риска / Р. В. Капустин, С. В. Чепанов, В. С. Прохорова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 24–37. – URL : <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2024-2-24-37>
10. Дубровина, С. О. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 67–73. – URL : <https://doi.org/10.17116/repro201824367>
11. Дубровина, С. О. Ранние предикторы преэклампсии / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – Р. 47–51. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.47-51>
12. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии / Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, И. В. Соболев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 1. – С. 77–84. – URL : <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-77>
13. Ившин, А. А. Прогнозирование преэклампсии с использованием технологий искусственного интеллекта / А. А. Ившин, Т. З. Багаудин, А. В. Гусев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 5. – С. 576–585. – URL : <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.229>
14. Иммунонейтрализация эндогенных ингибиторов NA/K-ATФазы при преэклампсии / О. В. Федорова, Н. И. Тапильская, В. А. Кашкин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 44–48. – URL : <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-1-44-48>
15. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени

тяжести / С. Н. Колубаева, А. А. Кондратенко, К. Алхаже [и др.] // Гены и Клетки. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 86–90. – URL : <https://doi.org/10.23868/202110012>

16. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования тристан-2) / Г. М. Савельева, В. А. Аксененко, М. Д. Андреева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 111–121. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.111-121>

17. Казанцева, В. Д. Маркеры преэклампсии / В. Д. Казанцева, И. М. Айларова, А. П. Мельников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – № 4. – С. 31–38. – URL : <https://doi.org/10.17116/rosakush20222204131>

18. Караваева, А. Л. Взаимосвязь содержания специфического протеина SERPINA1 в моче беременных с тяжестью преэклампсии и перинатальными исходами / А. Л. Караваева, В. В. Зубков, Н. Л. Стародубцева // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 50–59. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.50-59>

19. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии / В. М. Гурьева, А. А. Травкина, М. О. Матвеев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 7. – С. 195–200. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.195-200>

20. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М. А. Курцер, М. Б. Шаманова, О. В. Сеницина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 114–120. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120>

21. Мельников, А. П. Формирование плаценты человека и преэклампсия / А. П. Мельников, В. Д. Казанцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21. – № 5. – С. 22–29. – URL : <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105122>

22. Механизмы нейропротективного действия прогестерона: полногеномный анализ / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Л. Э. Федотова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 48–60. – URL : <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-48-60>

23. Никитина, Н. А. Новые технологии в решении проблем преэклампсии / Н. А. Никитина, И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 10. – С. 5–13. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.5-13>

24. Оленев, А. С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 48–57. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.48-57>

25. Патогенетическое обоснование неэффективности гипотензивной терапии на основании анализа «вазоактивного статуса» у пациенток с ранней преэклампсией / М. М. Зиганшина, К. Т. Муминова, З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 11. – С. 60–70. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.231>

26. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение / Н. И. Тапильская, К. Н. Мельников, И. А. Кузнецова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 4. – С. 6–10. – URL : <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

27. Разработка и валидация моделей прогнозирования общего риска преэклампсии и риска ранней преэклампсии с использованием алгоритмов машинного обучения в первом триместре беременности / А. Е. Андрейченко, А. С. Лучинин, А. А. Ившин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 10. – С. 94–107. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.101>

28. Резник, В. А. Новые данные о патогенезе преэклампсии / В. А. Резник // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 68. – № 4. – С. 4–10. – URL : <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10>

29. Резник, В. А. Эндогенные ингибиторы натриевого насоса: общность патогенетических механизмов при нарушении толерантности к глюкозе и

преэклампсии / В. А. Резник, О. В. Фёдорова, Н. И. Тапильская // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 6. – С. 998–1004. – URL : <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-998>

30. Решетников, Е. А. Полиморфизм rs34845949 гена SASH1 ассоциирован с риском развития преэклампсии / Е. А. Решетников // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7. – № 1. – С. 44–55. – URL : <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4>

31. Роль соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / Т. Ю. Иванец, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 37–42. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.37-42>

32. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. И. Тапильская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 65–75. – URL : <https://doi.org/0.20953/1726-1678-2019-6>

33. Смена парадигмы фармакотерапии при поздней преэклампсии: преимущество двухкомпонентной гипотензивной терапии по сравнению с однокомпонентной на основе анализа данных вазоактивного статуса беременных / М. М. Зиганшина, К. Т. Муминова, З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 12. – С. 104–113. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.240>

34. Современные возможности транскриптомики в изучении преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 7. – С. 5–12. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.5-12>

35. Состояние системной и плацентарной гемодинамики при преэклампсии / В. Ф. Долгушина, Е. Г. Сюндюкова, В. С. Чулков [и др.] //

Акушерство и гинекология. – 2024. – № 9. – С. 63–72. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.109>

36. Стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона у женщин с повышенным уровнем тревожности во время беременности, наступившей в результате протоколов экстракорпорального оплодотворения / Н. И. Тапильская, М. С. Некрасов, И. О. Крихели [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 346–353. – URL : <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201091>

37. Сюдюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сюдюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 11–16. – URL : <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16>

38. Тапильская, Н. И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции / Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 3. – С. 70–74.

39. Терапевтическая стратегия профилактики и лечения преэклампсии / В. А. Резник, Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков [и др.] // Врач. – 2017. – № 3. – С. 9–14.

40. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования тристан-1) / Г. М. Савельева, В. А. Аксененко, М. Д. Андреева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 44–55. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.44-55>

41. Ходжаева, З. С. Диагностика и алгоритм оказания помощи при преэклампсии, эклампсии и гипертензивных расстройствах во время беременности, в родах и послеродовом периоде / З. С. Ходжаева, К. Т. Муминова, К. А. Горина // Акушерство и гинекология. – 2022. – № S9. – С. 4–14.

42. Эпигенетические аспекты патогенеза преэклампсии / Н. Е. Кан, Д. Д. Мирзабекова, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 5–10. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.198>

43. Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. Р. Азаматов [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 174–184. – URL : <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-174-184>
44. Юсупова, З. С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование / З. С. Юсупова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – № 6. – С. 45–51. – URL : <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51>
45. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes / L. A. Barbour, C. Scifres, A. M. Valent [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 4. – P. 367.e1–367.e7. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.06.013>
46. A global perspective on the management and outcomes of peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis / J. Hoevelmann, M. E. Engel, E. Muller [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2022. – Vol. 24. – № 9. – P. 1719–1736. – URL : <https://doi.org/10.1002/ejhf.2603>
47. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / R. A. Romero, J. K. Nien, J. Espinoza [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2008. – Vol. 21. – № 1. – P. 9–23. – URL : <https://doi.org/10.1080/14767050701830480>
48. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia / S. Sela, A. Itin, S. Natanson-Yaron [et al.] // Circ Res. – 2008. – Vol. 102. – № 12. – P. 1566–1574. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.171504>
49. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib / T. V. Patel, J. A. Morgan, G. D. Demetri // J Natl Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100/ – № 4. – P. 282–284. – URL : <https://doi.org/10.1093/jnci/djm311>

50. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer / J. Yang, C. L. Haworth, R. M. Sherry [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – № 5. – P. 427–434. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021491>

51. A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia / M. Toporsian, R. Gros, M. G. Kabir [et al.] // *Circ Res.* – 2005. – Vol. 96. – № 6. – P. 684–692. – URL : <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000159936.38601.22>

52. Affinity-enhanced Multimeric VEGF (vascular endothelial growth factor) and PlGF (placental growth factor) variants for specific adsorption of sFlt-1 to restore Antigenic balance in preeclampsia / M. Matin, M. Morgelin, J. Stetefeld [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76. – № 4. – P. 1176–1184. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14974>

53. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce ‘preeclampsia-like syndrome’: a RARE study / C. Vigneau, N. Lorcy, T. Dolley-Hitze [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – № 2. – P. 325–332. – URL : <https://doi.org/10.1093/ndt/gft465>

54. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia / S. Verlohren, A. Galindo, D. Schlembach [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – № 2. – P. 161.e1–161.e11. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.016>

55. An elevated maternal plasma, but not amniotic fluid, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for preeclampsia / C. W. Park, J. S. Park, S. S. Shim [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 193. – № 3. – Pt 2. – P. 984–989. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.033>

56. Analytical performance and quality indicators of fully automated immunoassays for sFlt-1 and PlGF / V. Higgins, L. Ma, B. L. Ragosnig [et al.] // *J Appl Lab Med.* – 2022. – Vol. 7. – № 2. – P. 555–567. – URL : <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab135>

57. Analytical validation of soluble fms- like tyrosine and placental growth factor assays on B.R.A.H.M.S KRYPTOR compact plus automated immunoassay platform / S. L. Chan, S. Rana, S. Chinthala [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – Vol. 11. – P. 66–70. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.12.009>
58. Angiogenic biomarkers for risk stratification in women with preeclampsia / N. Docheva, G. Arenas, K. M. Nieman [et al.] // *Clin Chem*. – 2022. – Vol. 68. – № 6. – P. 771–781. – URL : <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab281>
59. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features / S. Rana, S. Salahuddin, A. Mueller [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 13. – P. 100–106. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.008>
60. Angiogenic factor estimation as a warning sign of preeclampsia-related Peripartum morbidity among hospitalized patients / J. Lopes Perdigao, S. Chinthala, A. Mueller [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73. – № 4. – P. 868–877. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12205>
61. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study / M. Y. Kim, J. P. Buyon, M. M. Guerra [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 214. – № 1. – P. 108.e1–108.e14. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.066>
62. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected pre-eclampsia / S. Rana, C. E. Powe, S. Salahuddin [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 7. – P. 911–919. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361>
63. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy / U. Perni, C. Sison, V. Sharma [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – № 3. – P. 740–746. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735>
64. Antibody to marinobufagenin reverses placenta-induced fibrosis of umbilical arteries in preeclampsia / O. V. Fedorova, V. V. Ishkaraeva, Y. N. Grigorova [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19. – № 8. – P. 2377. – URL : <https://doi.org/10.3390/ijms19082377>

65. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data / L. M. Askie, L. Duley, D. J. Henderson-Smart [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – № 9575. – P. 1791–1798. – URL : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60712-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60712-0)

66. Anti-sFlt-1 therapy pre-serves lung alveolar and vascular growth in antenatal models of bronchopulmonary dysplasia / B. Wallance, A. Peisl, G. Seedorf [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 197. – № 6. – P. 776–787. – URL : <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1371OC>

67. Aspirin at 75 to 81 mg Daily for the Prevention of Preterm Pre-Eclampsia: Systematic Review and Meta-Analysis / B. Demuth, A. Pellan, A. Boutin [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 4. – P. 1022. – URL : <https://doi.org/10.3390/jcm13041022>

68. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – № 7. – P. 613–622. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>

69. Association between angiogenic factors and signs of arterial aging in women with pre-eclampsia / T. A. Akhter, K. Wikstrom, M. Larsson [et al.] // *Ultrasound Obstetric Gynecology*. – 2017. – Vol. 50. – № 1. – P. 93–99. – URL : <https://doi.org/10.1002/uog.15981>

70. Association between history of adverse pregnancy outcomes and coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography / S. Sederholm Lawesson, E. Swahn, M. Pihlgard [et al.] // *JAMA*. – 2023. – Vol. 329. – № 5. – P. 393–404. – URL : <https://doi.org/10.1001/jama.2022.24093>

71. Association between hypertensive disorders of pregnancy and dementia: a systematic review and meta-analysis / K. C. Schliep, H. McLean, B. Yan [et al.] // *Hypertension*. – 2023. – Vol. 80. – № 2. – P. 257–267. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19399>

72. Association of long-term child growth and developmental outcomes with Metformin vs. insulin treatment for gestational diabetes / S. N. Landi, S. Radke, S. M. Engel [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2019. – Vol. 173. – № 2. – P. 160–168. – URL : <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4214>

73. Associations of pregnancy characteristics with maternal and cord steroid hormones, angiogenic factors, and insulin-like growth factor axis / J. Faupel-Badger, M. Y. Wang, S. A. Karumanchi [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2011. – Vol. 22. – № 11. – P. 1587–1595. – URL : <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9835-3>

74. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm pre-eclampsia: a prospective clinical study / S. Sunderji, E. Gaziano, D. Wothe [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol. 202. – № 1. – P. 40.e1–7. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.025>

75. Balhotra, K. S. Aspirin dosage for preeclampsia prophylaxis: an argument for 81 mg dosing / K. S. Balhotra, B. M. Sibai // *American Journal of Obstetrics and Gynecology, Maternal-fetal medicine*. – 2024. – Vol. 7. – № 1S. – P. 101568. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2024.101568>

76. Bank, T. C. Challenges in Conducting Clinical Trials for Preeclampsia / T. C. Bank, D. Kline, M. M. Costantine // *Current Hypertension Reports*. – 2024. – Vol. 26. – № 2. – P. 59–68. – URL : <https://doi.org/10.1007/s11906-023-01276-y>

77. Barriers and facilitators of adherence to low-dose aspirin during pregnancy: A co-produced systematic review and COM-B framework synthesis of qualitative evidence / R. Vinogradov, E. Holden, M. Patel [et al.] // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19. – № 5. – P. e0302720. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302720>

78. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants / A. E. Heazell, D. J. Hayes, M. Whitworth [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – Vol. 5. – № 5. – P. CD012245. – URL : <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012245.pub2>.

79. Bioflavonoid luteolin prevents sFlt-1 release via HIF-1 α inhibition in cultured human placenta / A. C. Eddy, C. Y. Chiang, A. Rajakumar [et al.] // *FASEB Journal*. – 2023. – Vol. 37. – № 8. – P. e23078. – URL : <https://doi.org/10.1096/fj.202300611R>

80. Biomarkers and the prediction of adverse outcomes in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / S. Lim, W. Li, J. Kemper [et al.] // *Obstet*

Gynecol. – 2021. – Vol. 137. – № 1. – P. 72–81. – URL : <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004149>

81. Breathing life into the lifecourse approach: pregnancy history and cardiovascular disease in women / J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath, S. A. Karumanchi [и др.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – № 3. – P. 331–334. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156810>

82. Budget impact analysis of sFlt-1/PlGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia / T. Frusca, M. T. Gervasi, D. Paolini [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30. – № 18. – P. 2166–2173. – URL : <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1242122>

83. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy / I. S. Patten, S. Rana, S. Shahul [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 485. – № 7398. – P. 333–338. – URL : <https://doi.org/10.1038/nature11040>

84. Cardiovascular and hemodynamic consequences of recombinant placental growth factor administration in Guinea pigs / A. Y. Tan, K. Kearney, C. Jenkins [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2022. – Vol. 41. – № 2. – P. 99–106. – URL : <https://doi.org/10.1080/10641955.2022.2048390>

85. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis / A. Dall'Asta, F. D'Antonio, G. Saccone [et al.] // Ultrasound Obstetrics Gynecology. – 2021. – Vol. 57. – № 5. – P. 698–709. – URL : <https://doi.org/10.1002/uog.22107>

86. Chaemsathong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsathong, D. S. Sahota, L. C. Poon // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S1071–S1097.e2. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>.

87. Challenges in conducting therapeutic trials in pregnancy: emphasizing recent lessons learned / T. C. Bank, C. S. Stika, R. Venkataramanan [et al.] // Journal of Clinical Pharmacology. – 2023. – Vol. 63. – Supple 1. – P. S117–S125. – URL : <https://doi.org/10.1002/jcph.2226>

88. Change in amniotic fluid levels of multiple anti-angiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine growth restriction / C. N. Wang, S. D. Chang, H. H. Peng [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – № 3. – P. 1431–1441. – URL : <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1954>
89. Chappell, L. C. Improving the pipeline for developing and testing pharmacological treatments in pregnancy / L. C. Chappell, A. L. David // *PLoS Medicine.* – 2016. – Vol. 13. – № 11. – P. e1002161. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002161>.
90. Chappell, L. C. Pre-eclampsia / L. C. Chappell, A. Cluver, J. Kingdom // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398. – P. 341–354. – URL : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32335-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7)
91. Chemical optimization of siRNA for safe and efficient silencing of placental sFLT1 / S. M. Davis, V. N. Hariharan, A. Lo [et al.] // *Mol Ther Nucleic Acids.* – 2022. – Vol. 29. – P. 135–149. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.06.009>
92. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum bio-markers / A. Rolfo, R. Attini, A. M. Nuzzo [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – № 1. – P. 177–181. – URL : <https://doi.org/10.1038/ki.2012.348>
93. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia / E. Vaisbuch, J. E. Whitty, S. S. Hassan [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – № 2. – P. 152.e1–9. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.049>
94. Circulating Angiogenic factor levels in hypertensive disorders of pregnancy / R. Thadhani, E. Lemoine, S. Rana [et al.] // *NEJM Evid.* – 2022. – Vol. 1. – № 12. – P. EVIDoA2200161. – URL : <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2200161>
95. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia / S. Rana, M. R. Hacker, A. M. Modest [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – № 2. – P. 451–458. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195065>
96. Circulating Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes among Haitian women with preeclampsia / M. I. March, C. Geahchan, J. Wenger [et al.] //

PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. e0126815. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126815>

97. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R. J. Levine, S. E. Maynard, C. Qian [et al.] // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – № 7. – P. 672–683.

98. Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple-gestation pregnancies / S. E. Maynard, T. A. Moore Simas, M. J. Solitro [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – № 2. – P. 200.e1–7. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.08.042>.

99. Circulating anti-angiogenic factors and myocardial dysfunction in hypertensive disorders of pregnancy / S. Shahul, D. Medvedofsky, J. B. Wenger [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67. – P. 1273–1280. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07252>

100. Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates / A. Wang, A. M. Holston, K. F. Yu [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25. – № 8. – P. 1447–1452. – URL : <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.640368>.

101. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia / A. C. Staff, K. Braekke, N. K. Harsem [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2005. – Vol. 122. – № 1. – P. 33–39. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700>

102. Circulating maternal sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) is sufficient to impair spiral arterial remodeling in a preeclampsia mouse model / R. Vogtmann, J. Heupel, F. Herse [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 78. – № 9. – P. 1067–1079. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17567>

103. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 is placentally derived in normal pregnancy: first in vivo evidence / A. S. Cerdeira, N. Kandzija, P. Pargmae [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – № 16. – P. 145–147. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.013>

104. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile / S. Rana, W. T. Schnettler, C. Powe [et al.] // *Hypertension Pregnancy*. – 2013. – Vol. 32. – № 2. – P. 189–201.

105. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia / S. Verlohren, S. P. Brennecke, A. Galindo [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – Vol. 27. – P. 42–50. – URL : <https://doi.org/10.3109/10641955.2013.784788>

106. Clinical value and cost analysis of the sFlt-1/PlGF ratio in addition to the spot urine protein/creatinine ratio in women with suspected pre-eclampsia: PREPARE cohort study / M. Wind, M. E. van den Akker-van Marle, B. Ballieux [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 910. – URL : <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05254-1>

107. Comparison of circulating total sFLT-1 to placental-specific sFLT-1 e15a in women with suspected preeclampsia / S. Rowson, M. Reddy, D. L. de Guingand [et al.] // *Placenta*. – 2022. – Vol. 120. – P. 73–78. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.02.017>

108. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm preeclampsia: the COMPARE study / F. P. McCarthy, C. Gill, P. T. Seed [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2019. – Vol. 53. – № 1. – P. 62–67. – URL : <https://doi.org/10.1002/uog.19051>

109. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation / N. O'Gorman, D. Wright, A. Syngelaki // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – № 1. – P. 103.e1–103.e12. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>

110. Correlation of Kryptor and Elecsys (R) immunoassay sFlt-1/PlGF ratio on early diagnosis of preeclampsia and fetal growth restriction: a case-control study / E. Simon, I. Herraiz, C. Villalain [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 20. – P. 44–49. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.03.002>

111. Cost effectiveness of the sFlt1/PlGF ratio test as an adjunct to the current practice of evaluating suspected preeclampsia in the United States / K. Khosla,

J. Espinoza, L. Perlaza [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2021. – Vol. 26. – P. 121–126. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.10.009>

112. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study / L. C. Chappell, S. Duckworth, P. T. Seed [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – № 19. – P. 2121–2131. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215>

113. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease / K. Bramham, P. T. Seed, L. Lightstone [et al.] // *Kidney Int*. – 2016. – Vol. 89. – № 4. – P. 874–885. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.012>

114. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy / S. Salahuddin, Y. Lee, M. Vadnais [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 197. – № 1. – P. 28.e1–6. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.04.010>

115. Differential diagnosis of preeclampsia: remember the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio / K. Verdonk, W. Visser, H. Russcher [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – № 4. – P. 884–890. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201459>

116. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy / R. Klingel, B. Gohlen, A. Schwarting [et al.] // *Ther Apher Dial*. – 2003. – Vol. 7. – № 3. – P. 359–364. – URL : <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00066.x>

117. Dimitriadis, E. D. Pre-eclampsia / E. D. Dimitriadis, L. Rolnik, W. Zhou // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2023. – № 9. – P. 8. – URL : <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>

118. Does pregnancy complication history improve cardiovascular disease risk prediction? Findings from the HUNT study in Norway / A. R. Markovitz, J. J. Stuart, J. Horn [et al.] // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 40. – № 14. – P. 1113–1120. – URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy863>

119. Economic assessment of the use of the sFlt- 1/PlGF ratio test to predict pre-eclampsia in Germany / D. Schlembach, M. Hund, A. Schroer [et al.] // *BMC*

Health Serv Res. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 603. – URL : <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3406-1>

120. Economic evaluation of sFlt-1/PlGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals / S. F. Figueira, C. Wolf, M. D'Innocenzo [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – Vol. 13. – P. 30–36. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.014>

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

122. Economic impact analysis of incorporation of Elecsy sFlt-1/PlGF ratio into routine practice for the diagnosis and follow-up of pregnant women with suspected preeclampsia in Argentina / O. U. Garay, G. G. Guñazú, N. Basualdo [et al.] // *Value in Health Regional Issues*. – 2023. – Vol. 34. – P. 1–8. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.09.003>

123. Edwards, R. G. IVF and the history of stem cells / R. G. Edwards // *Nature*. – 2001. – Vol. 413. – P. 349–351. – URL : <https://doi.org/10.1038/35096649>

124. Effect of metformin on a preeclampsia-like mouse model induced by high-fat diet / F. Wang, G. Cao, W. Yi [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6547019. – URL : <https://doi.org/10.1155/2019/6547019>

125. Effect of recombinant placental growth factor 2 on hypertension induced by full-length mouse soluble fms-like tyrosine kinase 1 adenoviral vector in pregnant mice / H. Suzuki, A. Ohkuchi, S. Matsubara [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – № 5. – P. 1129–1135. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134668>

126. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia / K. Koga, Y. Osuga, O. Yoshino [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – № 5. – P. 2348–2351. – URL : <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021942>

127. Endogenous bufadienolides, fibrosis and preeclampsia / V. A. Reznik, V. A. Kashkin, N. I. Agalakova [et al.] // *Cardiol Res Pract.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 5019287. – URL : <https://doi.org/10.1155/2019/5019287>
128. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia / I. V. Averina, N. I. Tapilskaya, V. A. Reznik [et al.] // *Cell and Molecular Biology.* – 2006. – Vol. 52. – № 8. – P. 19–23.
129. Enhancing the value of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia: cost analysis from the Belgian healthcare payers' perspective / F. Chantraine, K. van Calsteren, R. Devlieger [et al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2021. – Vol. 26. – P. 31–37. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.08.113>
130. Epidemiology and mechanisms of De novo and persistent hypertension in the postpartum period / A. Goel, M. R. Maski, S. Bajracharya [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – № 18. – P. 1726–1733. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721>
131. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes / E. P. Gunderson, L. A. Croen, V. Chiang [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 118. – № 3. – P. 583–591. – URL : <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318229e6de>
132. Epstein, F. H. Late vascular effects of toxemia of pregnancy // *New England Journal of Medicine.* – 1964. – Vol. 271. – P. 391–395. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJM196408202710803>
133. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial / C. A. Cluver, N. J. Hannan, E. van Papendorp [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 219. – № 4. – P. 381–317. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.019>
134. Evidence of an imbalance of angiogenic/antiangiogenic factors in massive perivillous fibrin deposition (maternal floor infarction): a placental lesion associated with recurrent miscarriage and fetal death / A. Whitten, E. R. Romero, S. J. Korzeniewski [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 208. – № 4. – P. 310.e1–310.e11. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.017>

135. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award / T. Chaiworapongsa, R. Romero, J. Espinoza [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. – № 6. – P. 1541–1547. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.043>
136. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin / E. Bijold, R. Romero, T. Chaiworapongsa [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2005. – Vol. 18. – № 1. – P. 9–16. – URL : <https://doi.org/10.1080/14767050500202493>
137. 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.] // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111. – № 5. – P. 649–658. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jci.2003.10.024>
138. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor- 1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia / J. R. Tang, S. A. Karumanchi, G. Sedorf [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – № 1. – P. 36–46. – URL : <https://doi.org/10.1152/ajplung.00294.2011>
139. Exposure to experimental pre-eclampsia in mice enhances the vascular response to future injury / D. Pruthi, E. V. Khankin, R. M. Blanton [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65. – № 4. – P. 863–870. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04971>
140. Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth / J. Jebbink, R. Keijser, G. Veenboer [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58. – № 1. – P. 70–76. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164079>
141. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women / A. Rajakumar, H. M. Michael, P. A. Rajakumar [et al.] // *Placenta.* – 2005. – Vol. 26. – № 7. – P. 563–573. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.09.001>

142. Familial factors in the association between preeclampsia and later ESRD / B. E. Viske, L. M. Irgens, S. A. Karumanchi [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2012. – Vol. 7. – № 11. – P. 1819–1826. – URL : <https://doi.org/10.2215/CJN.01820212>
143. First- trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L. C. Poon, N. A. Kametas, N. Maiz [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – № 2. – P. 812–818. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977>
144. Fisk, N. M. Market failure and the poverty of new drugs in maternal health / N. M. Fisk, R. Atun // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5. – № 1. – P. e22. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050022>
145. FLT1 and transcriptome-wide polyadenylation site (PAS) analysis in preeclampsia / A. Ashar-Patel, Y. Kaymaz, A. Rajakumar [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 12139. – URL : <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11639-6>
146. Ford, N. D. Hypertensive disorders in pregnancy and mortality at delivery hospitalization – United States, 2017-2019 / N. D. Ford, S. Cox, J. Y. Ko // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2022. – Vol. 71. – P. 585–591. – URL : <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7117a1>
147. Full-length human placental sFlt-1- e15a isoform induces distinct maternal phenotypes of preeclampsia in mice / G. Szalai, R. Romero, T. Chaiworapongsa [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P. e0119547. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119547>
148. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women / V. Steinthorsdottir, R. McGinnis, N. O. Williams [et al.] // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 5976. – URL : <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6>
149. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, number 222 // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 135. – № 6. – P. 1492–1495. – URL : <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892>

150. Glusker, P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab / P. Glusker, L. Recht, B. Lane // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354. – № 9. – P. 980–982. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMc052954>
151. Goodlin, R. C. Aspirin for the treatment of recurrent toxemia / R. C. Goodlin, H. O. Haesslein, J. Fleming // *Lancet.* – 1978. – Vol. 2. – № 8079. – P. 51. – URL : [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91367-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91367-3)
152. Gray, K. J. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis / K. J. Gray, R. Saxena, S. A. Karumanchi // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 211–218. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.562>
153. Hammer, E. S. Cerebrovascular dysfunction in Preeclamptic pregnancies / E. S. Hammer, M. J. Cipolla // *Curr Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17. – № 8. – P. 64.
154. Hu, J. Protective effect of metformin on a rat model of lipopolysaccharide- induced preeclampsia / J. Hu, J. Zhang, B. Zhu // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 33. – № 6. – P. 649–658. – URL : <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0575-8>
155. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? / P. R. Romundstad, E. B. Magnussen, G. D. Smith [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – № 6. – P. 579–584. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943407>
156. Hypertensive disorders of pregnancy and 10-year cardiovascular risk prediction / J. J. Stuart, L. J. Tanz, N. R. Cook [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. – № 11. – P. 1252–1263. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.077>
157. Hypertensive disorders of pregnancy and future cardiovascular health / K. Melchiorre, B. Thilaganathan, V. Giorgione [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 59. – URL : <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00059>
158. Hypertensive disorders of pregnancy and offspring cardiac structure and function in adolescence / S. Timpka, C. Macdonald-Wallis, A. D. Hughes [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – № 11. – P. e003906. – URL : <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003906>

159. Hypertensive disorders of pregnancy and onset of chronic hypertension in France: the nationwide CONCEPTION study / P. Boucheron, G. Lailier, E. Moutengou [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – № 35. – P. 3352–3361. – URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab686>
160. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: a Swedish registry-based cohort study / P. M. Barrett, F. P. McCarthy, M. Evans [et al.] // *PLoS Medicine.* – 2020. – Vol. 17. – № 8. – P. e1003255. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003255>
161. Impact of low-dose aspirin exposure on obstetrical outcomes: a meta-analysis / X. Lin, J. Yong, M. Gan [et al.] // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2024. – Vol. 45. – № 1. – P. 2344079. – URL : <https://doi.org/10.1080/0167482X.2024.2344079>
162. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes / J. Lai, A. Syngelaki, K. H. Nicolaides [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224. – № 5. – P. 518.e1–518.e11. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.004>
163. Improvement of endothelial function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome / M. Jensterle, M. Sebestjen, A. Janez [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – № 4. – P. 399–406. – URL : <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0507>
164. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy / V. D. Garovic, W. M. White, L. Vaughan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – № 18. – P. 2323–2334. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.028>
165. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / V. Giorgione, A. Ridder, E. Kalafat [et al.] // *BJOG.* – 2021. – Vol. 128. – № 3. – P. 495–503. – URL : <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16545>
166. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia / E. Klein, D. Schlembach, A. Ramoni [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 5. – P. e0156013. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156013>

167. Interaction of Digibind with endogenous cardiotonic steroids from preeclamptic placentae / O. V. Fedorova, N. I. Tapilskaya, A. M. Bzhelyansky [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – № 2. – P. 361–366. – URL : <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328333226c>

168. Inter-manufacturer comparison of automated immunoassays for the measurement of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor / Y. Cheng, L. Poon, A. Shennan [et al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2019. – Vol. 17. – P. 165–171. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.06.004>

169. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old biomarkers? A prospective study / A. Rolfo, R. Attini, E. Tavassoli [et al.] // *Disease Markers.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 127083. – URL : <https://doi.org/10.1155/2015/127083>

170. Jones Pullins, M. E. Aspirin dose for preeclampsia prophylaxis: an argument for 162-mg dosing / M. E. Jones Pullins, K. A. Boggess // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2024. – Vol. 7. – № 1. – P. 101564. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2024.101564>

171. Kanter, D. Angiogenic dysfunction in molar pregnancy / D. Kanter, D. Lindheimer, E. Wang // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – № 2. – P. 184.e1-5. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.005>

172. Karumanchi, S. A. Discovery of antiangiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia / S. A. Karumanchi, T. Libermann // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S1035-S1036.e5. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1350>

173. KRYPTOR- automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia- related adverse outcomes / S. Salahuddin, J. B. Wenger, D. Zhang [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2016. – Vol. 35. – № 3. – P. 330–345. – URL : <https://doi.org/10.3109/10641955.2016.1148162>

174. Labor herapeutics and BMI as risk factors for postpartum preeclampsia: a case-control study / G. Skurnik, S. Hurwitz, T. F. McElrath [et al.] // *Hypertensin in Pregnancy.* – 2017. – Vol. 10. – P. 177–181. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.07.142>

175. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, mediates antiinflammatory effect in gastric mucosal cells through the induction of heme oxygenase-1 via activation of NF- E2- related factor 2 and oxidation of kelch-like ECH-associating protein 1 / T. Takagi, Y. Naito, Ikada H [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2009. – Vol. 331. – № 1. – P. 255–264. – URL : <https://doi.org/10.1124/jpet.109.152702>
176. Levels of soluble fms-like tyrosine kinase one in first trimester and outcomes of pregnancy: a systematic review / M. Jacobs, N. Nassar, C. L. Roberts [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2011. – Vol. 9. – P. 77. – URL : <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-77>
177. Local retention versus systemic release of soluble VEGF receptor-1 are mediated by heparin- binding and regulated by heparinase / S. Sela, S. Natanson-Yaron, E. Zcharia [et al.] // Circ Res. – 2011. – Vol. 108. – № 9. – P. 1063–1070. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.239665>
178. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study / H. Irgent, U. L. Reisaeter, L. M. Irgens [et al.] // BMJ. – 2001. – Vol. 323. – № 7323. – P. 1213–1217. – URL : <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7323.1213>
179. Longitudinal assessment of angiogenic markers in prediction of adverse outcome in women with confirmed pre-eclampsia / J. Binder, P. Palmrich, E. Kalafat [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2023. – Vol. 62. – № 6. – P. 843–851. – URL : <https://doi.org/10.1002/uog.26276>
180. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia / A. M. Aukes, J. C. de Groot, M. J. Wiegman [et al.] // BJOG. – 2012. – Vol. 119. – № 9. – P. 1117–1122. – URL : <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03406.x>
181. Long-term mortality risk and life expectancy following re-current hypertensive disease of pregnancy / L. H. Theilen, H. Meeks, A. Fraser [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 219. – № 1. – P. 107.e1–107.e6. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.002>
182. Low-dose aspirin use in low-risk nulliparous pregnancies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Wodoslawsky,

K. Khanuja, G. Saccone [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2025. – Vol. 7. – № 2. – P. 101595. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2024.101595>

183. Magee, L. A. Preeclampsia / L. A. Vagee, K. H. Nicolaides, P. von Dadelszen // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386. – P. 1817–1832. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMr2109523>

184. Management of pregnancy blood pressure increase in the emergency room: role of PlGF-based biochemical markers and relative economic impact / V Gardini, S. Allievi, C. Fornari [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2021. – Vol. 34. – № 7. – P. 1083–1090. – URL : <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1624718>

185. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia / A. Reddy, S. Suri, I. L. Sargent [et al.] // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – № 2. – P. e4453. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004453>

186. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia / A. R. Hansen, C. M. Barnes, J. Folkman [et al.] // *J Pediatr*. – 2010. – Vol. 156. – № 4. – P. 532–536. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.018>

187. Maternal serum levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor at 20 and 28 weeks of gestational age and the risk of spontaneous preterm birth / U. Sovio, F. Gaccioli, E. Cook [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2023. – Vol. 229. – № 2. – P. 164.e1–164.e18. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.02.001>

188. Mather, K. J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus / K. J. Mather, S. Verma, T. J. Anderson // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 37. – № 5. – P. 1344–1350. – URL : [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01129-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01129-9)

189. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis / W. W. Wheaton, S. E. Weinberg, R. B. Hamanaka [et al.] // *Elife*. – 2014. – Vol. 3. – P. e02242. – URL : <https://doi.org/10.7554/eLife.02242>

190. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats / C. M. Sena, P. Matafome, T. Louro [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163. – № 2. – P. 424–437. – URL : <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01230.x>
191. Midpregnancy levels of angiogenic markers in relation to maternal characteristics / R. S. Mijal, C. B. Holzman, S. Rana [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – № 3. – P. 244.e1–12. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.10.001>
192. Mongraw-Chaffin, M. L. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort / M. L. Mongraw-Chaffin, P. M. Cirillo, B. A. Cohn // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – № 1. – P. 166–171. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150078>
193. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension / O. V. Fedorova, A. S. Simbirtsev, N. I. Kolodkin [et al.] // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – № 12. – P. 2414–2425. – URL : <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328312c86a>
194. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia / J. Schiettecatte, H. Russcher, E. Anckaert // *Clinical Biochemistry.* – 2010. – Vol. 43. – № 9. – P. 768–770. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.02.010>
195. Ouabain inhibits placental sFlt1 production by repressing HSP27-dependent HIF-1 α pathway / S. Rana, A. Rajakumar, C. Geahchan [et al.] // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28. – № 10. – P. 4324–4334. – URL : <https://doi.org/10.1096/fj.14-252684>
196. Pathophysiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy / M. F. Hoes, Z. Arany, J. Bauersachs [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2022. – Vol. 19. – № 8. – P. 555–565. – URL : <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00664-8>
197. Performance of soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio of ≥ 85 for ruling in preeclampsia within 4 weeks / A. S. Cerdeira,

J. O'Sullivan, E. O. Ohuma [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224. – № 3. – P. 322–323. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.007>

198. Peripartum and long-term maternal cardiovascular health after preeclampsia / V. Giorgione, G. Jansen, J. Kitt [et al.] // *Hypertension.* – 2023. – Vol. 80. – № 2. – P. 231–241. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18730>

199. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review / M. B. Davis, Z. Arany, D. M. McNamara [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – № 2. – P. 207–221. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>

200. Perry, H. Angiogenic marker prognostic models in pregnant women with hypertension / H. Perry, J. Binder, E. Kalafat // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75. – № 3. – P. 755–761. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13997>

201. Pilot study of extra-corporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in pre-eclampsia / R. Thadhani, T. Kisner, H. Hagmann [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 940–950. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793>

202. Pilot study: placental biomarker predictive capability (sFlt- 1, PlGF and their ratio) of postpartum maternal outcome / A. Hamza, C. Gerlinger, J. Radosa [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – Vol. 299. – № 6. – P. 1557–1566. – URL : <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05128-6>

203. Placental expression of angiogenic factors in trisomy 13 / M. Silasi, S. Rana, C. Powe [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – № 6. – P. 546.e1-4. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.027>

204. Placental growth factor (alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: systematic review and economic analysis / G. K. Frampton, J. Jones, M. Rose [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2016. – Vol. 20. – № 87. – P. 1–160. – URL : <https://doi.org/10.3310/hta20870>

205. Placental growth factor (PlGF) in women with suspected pre-eclampsia prior to 35 Weeks' gestation: a budget impact analysis / S. Duckworth,

L. C. Chappell, P. T. Seed [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – № 10. – P. e0164276. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164276>

206. Placental growth factor and the risk of adverse neonatal and maternal outcomes / J. G. Parchem, C. O. Brock, H. Y. Chen [et al.] // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 135. – № 3. – P. 665–673. – URL : <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003694>

207. Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected pre-eclampsia: a stratified analysis of the PARROT trial / K. E. Duhig, J. E. Myers, C. Gale [et al.] // Pregnancy Hypertension. – 2021. – Vol. 23. – P. 41–47. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.10.005>

208. Placental growth factor reduces blood pressure in a Uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates / L. A. Makris, K. R. Yeung, S. M. Lim [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67. – № 6. – P. 1263–1272. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07286>

209. Placental growth factor testing for suspected pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis / K. E. Duhig, P. T. Seed, J. E. Myers [et al.] // BJOG. – 2019. – Vol. 126. – № 11. – P. 1390–1398. – URL : <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15855>

210. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia with-out severe features: a multicenter, randomized, controlled trial / A. Peguero, I. Herraiz, A. Perales [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 225. – № 3. – P. 308.e1–308.e14. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.044>

211. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicenter, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial / K. E. Duhig, J. Myers, P. T Seed [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – № 10183. – P. 1807–1818. – URL : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33212-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33212-4)

212. Placental sFlt-1 gene delivery in early primate pregnancy suppresses uterine spiral artery remodeling / G. W. Aberdeen, J. S. Babischkin, J. R. Lindner [et al.] // Endocrinology. – 2022. – Vol. 163. – № 4. – P. bqac012. 46. – URL : <https://doi.org/10.1210/endocr/bqac012>

213. Plasma concentrations of soluble endoglin versus standard evaluation in patients with suspected preeclampsia / S. Rana, S. Cerdeira, J. Wenger [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – № 10. – P. e48259. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048259>
214. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia : diagnostics guidance. Published: 27 July 2022 / All rights reserved. Subject to Notice of rights // NICE 2024, 2024. – URL : www.nice.org.uk/guidance/dg49
215. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension / M. C. Honigberg, B. Truong, R. R. Khan [et al.] // Nature Medicine. – 2023. – Vol. 29. – № 6. – P. 1540–1549. – URL : <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02374-9>
216. Postnatal cardiovascular morbidity following preterm pre-eclampsia: an observational study / L. Ormesher, S. Higson, M. Luckie [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2022. – Vol. 30. – P. 68–81. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.08.007>
217. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomized, blinded, placebo-controlled trial / A. Ahmed, D. J. Williams, V. Cheed [et al.] // BJOG. – 2020. – № 127. – P. 478–488. – URL : <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16013>
218. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model / K. Kumasawa, M. Ikawa, H. Kidoya [et al.] // Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Vol. 108. – № 4. – P. 1451–1455. – URL : <https://doi.org/10.1073/pnas.1011293108>
219. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of pre-eclampsia / S. Tong, T. J. Kaitu'u-Lino, R. Hastie [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – S. 1157–S1170. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.014>
220. Prediction and prevention of late-onset pre-eclampsia: a systematic review / A. Baylis, W. Zhou, E. Menkhorst, E. Dimitriadis // Frontiers in Medicine (Lausanne). – 2024. – Vol. 11. – P. 1459289. – URL : <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1459289>

221. Prediction of preeclampsia- related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine / L. A. Dröge, H. Perschel, N. Stütz [et al.] // Hypertension. – 2021. – Vol. 77. – № 2. – P. 461–471. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146>

222. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35–37 weeks' gestation / A. Ciobanu, A. Rouvali, A. Syngelaki [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol. 220. – № 5. – P. 486.e1–486.e11. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.227>

223. Prediction of stillbirth: an umbrella review of evaluation of prognostic variables / R. Townsend, F. G. Sileo, J. Allotey [et al.] // BJOG. – 2021. – Vol. 128. – № 2. – P. 238–250. – URL : <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16510>

224. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374. – № 1. – P. 13–22. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195065>

225. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance / M. Wolf, C. A. Hubel, C. Lam [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 89. – № 12. – P. 6239–6243. – URL : <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0548>

226. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C. S. Kwok [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2017. – Vol. 10. – № 2. – P. e003497. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>

227. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis / L. Bellamy, J. P. Casas, A. D. Hingorani [et al.] // British Medical Journal. – 2007. – Vol. 335. – № 7627. – P. 974. – URL : <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.385301.BE>

228. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease / B. E. Viske, L. M. Irgens, T. Leivestad [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – № 8. – P. 800–809. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706790>
229. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study / D. S. Feig, B. R. Shah, L. L. Lipscombe [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10. – № 4. – P. e1001425. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001425>
230. Preeclampsia prevention by timed birth at term / L. A. Magee, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Hypertension.* – 2023. – Vol. 80. – № 5. – P. 969–978. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20565>
231. Preeclampsia: a renal perspective / S. A. Karumanchi, S. E. Maynard, I. E. Stillman [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – № 6. – P. 2101–2113. – URL : <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x>
232. Preeclampsia: an endothelial cell disorder / J. M. Roberts, R. N. Taylor, T. J. Musci [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1989. – Vol. 161. – № 5. – P. 1200–1204. – URL : [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90665-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90665-0)
233. Preeclampsia: pathophysiology, challenges and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger [et al.] // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1094–1112. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
234. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy / M. Beaufils, S. Uzan, R. Donsimoni [et al.] // *Lancet.* – 1985. – Vol. 1. – № 8433. – P. 840–842. – URL : [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92207-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92207-x)
235. Prognostic value of Angiogenic markers in pregnant women with chronic hyper-tension / J. Binder, P. Palmrich, E. Kalafat [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10. – № 17. – P. e020631. – URL : <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020631>
236. Prospective evaluation of cardiovascular risk 10 years after a hypertensive disorder of pregnancy / L. D. Levine, B. Ky, J. A. Chirinos [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2022. – Vol. 79. – № 24. – P. 2401–2411. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.383>
237. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension / M. Noori,

A. E. Donald, A. Angelakopoulou [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – № 5. – P. 478–487. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458>

238. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine Kinase-1 and soluble Endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction / K. Onda, S. Tong, S. Beard [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69. – № 3. – P. 457–468. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408>

239. Rana, S. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders / S. Rana, S. D. Burke, S. A. Karumanchi // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – S. 1019–S1034. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.022>

240. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE / A. S. Cerdeira, J. O'Sullivan, E. O. Ohuma [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74. – № 4. – P. 983–990. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739>

241. Real-world data on the clinical use of angiogenic factors in pregnancies with placental dysfunction / A. Dathan-Stumpf, V. Czarnowsky, V. Hein [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S1037–S1047.e2. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.028>

242. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia / Z. Li, Y. Zhang, M. Ying [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50. – № 4. – P. 686–692. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092098>

243. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemia-induced hypertension / J. S. Gilbert, J. Verzwylt, D. Colson [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – № 2. – P. 380–385. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141937>

244. Redman, C. W. Latest advances in understanding preeclampsia / C. W. Redman, I. L. Sargent // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – № 5728. – P. 1592–1594. – URL : <https://doi.org/10.1126/science.1111726>

245. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model / A. Bergmann, S. Ahmad, M. Cudmore [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2010. – Vol. 14. – № 6B. – P. 1857–1867. – URL : <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00820.x>

246. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 / Y. Bdolah, U. Elchalal, S. Natanson-Yaron [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2014. – Vol. 33. – № 2. – P. 250–259. – URL : <https://doi.org/10.3109/10641955.2013.858745>

247. Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia / R. Thadhani, H. Hagmann, W. Schaarschmidt [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol. 27. – № 3. – P. 903–913. – URL : <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020157>

248. Review: Does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia / C. W. Redman, D. S. Tannetta, R. A. Dragovic [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. – Suppl : S48–54. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.12.006>

249. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway / A. Engeland, T. Bjorge, A. K. Daltveit [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2011. – Vol. 26. – № 2. – P. 157–163. – URL : <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9527-4>

250. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia / A. A. Turanov, A. Lo, M. R. Hassler [et al.] // *Nat Biotechnol*. – 2018. – Vol. 19. – P. 10.1038/nbt.4297. – URL : <https://doi.org/10.1038/nbt.4297>

251. Roberge, S. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and metanalysis / S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 218. – № 3. – P. 287–293. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561>

252. Role of Antiplatelets and Anticoagulation Therapies in Pregnancy / K. A. Zachariah, S. Yuan, M. T. DeSancho [et al.] // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13. – № 24. – P. 7757. – URL : <https://doi.org/10.3390/jcm13247757>

253. Rosenberg, E. A. Update on Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy / E. A. Rosenberg, E. W. Seely // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2024. – Vol. 53. – № 3. – P. 377–389. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2024.05.012>
254. Rottenstreich, A. Controversies and Clarifications Regarding the Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: A Focused Review / A. Rottenstreich // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13. – № 15. – P. 4427. – URL : <https://doi.org/10.3390/jcm13154427>
255. Rule-in and rule-out of pre-eclampsia using DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 and sFlt-1: PlGF ratio / L. Bremner, C. Gill, P. T. Seed [et al.] // *Hypertense Pregnancy.* – 2022. – № 27. – P. 96–102. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.008>
256. Ruling out pre-eclampsia in the next 4 weeks using a soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio ≤ 38 : secondary analysis of the Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women with Suspected Preeclampsia / A. S. Cerdeira, J. O'Sullivan, E. O. Ohuma [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226. – № 3. – P. 443–445. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1345>
257. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers / F. Gaccioli, I. Aye, U. Sovio [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – № 2S. – P. S725–S737. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.002>
258. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study / F. Gaccioli, U. Sovio, E. Cook [et al.] // *Lancet Child and Adolescent Health.* – 2018. – Vol. 2. – № 8. – P. 569–581. – URL : [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30129-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30129-9)
259. 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 Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 52. – № 2. – P. 186–195. – URL : <https://doi.org/10.1002/uog.19112>
260. Sensitive objective markers for measuring aspirin responsiveness in pregnancy: An explorative scoping review / A. Al-Khulaifi, M. Khatib, G. Sayed

[et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2024. – № 166. – P. 104320. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104320>

261. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia / S. Rana, S. A. Karumanchi, R. J. Levine [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – № 1. – P. 137–142. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700>

262. sFlt-1 to PlGF ratio cut-offs to predict adverse pregnancy outcomes in early-onset FGR and SGA: a prospective observational study / E. Bonacina, M. Armengol-Alsina, I. Hurtado [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2022. – Vol. 42. – № 7. – P. 2840–2845. – URL : <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2109956>

263. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive marker in women with suspected preeclampsia: an economic evaluation from a Swiss perspective / M. P. Hodel, R. Blank, P. Marty [et al.] // Dis Markers. – 2019. – Vol. 2019. – P. 4096847. – URL : <https://doi.org/10.1155/2019/4096847>

264. sFlt-1/PlGF ratio for prediction of preeclampsia in clinical routine: a pragmatic real-world analysis of healthcare resource utilization / A. Dathan-Stumpf, A. Rieger, S. Verlohren [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17. – № 2. – P. e0263443. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263443>

265. sFlt-1/PlGF ratio test for preeclampsia: an economic assessment for the UK / M. Vatish, T. Strunz-McKendry, M. Hund [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 48. – № 6. – P. 765–771. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2025.101409>

266. Shafik, A. N. Magnesium sulfate versus esomeprazole impact on the neonates of preeclamptic rats / A. N. Shafik, M. A. Khattab, A. H. Osman // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – Vol. 225. – P. 236–242. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.004>

267. Shembrey, M. A. An instructive case of abdominal pregnancy / M. A. Shembrey, A. D. Noble // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 1995. – Vol. 35. – № 2. – P. 220–221. – URL : <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1995.tb01879.x>

268. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) / PlGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia / X. Bian, X. Biswas, X. Huang [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – P. 164–172. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760>

269. Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed pre-eclampsia in women with chronic hypertension? / J. Binder, E. Kalafat, P. Palmrich [et al.] // *Ultrasound Obstetric Gynecol.* – 2022. – Vol. 59. – № 2. – P. 192–201. – URL : <https://doi.org/10.1002/uog.23711>

270. Slowing of fetal growth and elevated maternal serum sFLT1:PlGF are associated with early term spontaneous labor / U. Sovio, F. Gaccioli, E. Cook [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225. – № 5. – P. 520.e1–520.e10. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.232>

271. Small interfering RNA: discovery, pharmacology and clinical development – an introductory review / P. Ranasinghe, M. L. Addison, J. W. Dear [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2023. – Vol. 180. – № 21. – P. 2697–2720. – URL : <https://doi.org/10.1111/bph.15972>

272. Smooth muscle mineralocorticoid receptor promotes hypertension after preeclampsia / L. A. Biwer, Q. Lu, J. Ibarrola [et al.] // *Circ Res.* – 2023. – Vol. 132. – № 6. – P. 674–689. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321228>

273. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia / R. J. Levine, C. Lam, C. Qian [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – № 10. – P. 992–1005. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055352>

274. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / G. Margioulas-Siarkou, S. Petousi, S. Petousis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 258. – P. 366–381. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.039>

275. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam [et al.] // *Nat Med.* – 2006. – Vol. 12. – № 6. – P. 642–649. – URL : <https://doi.org/10.1038/nm1429>
276. Soluble endoglin, transforming growth factor- Beta 1 and soluble tumor necrosis factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia / L. Perucci, K. B. Gomes, L. G. Freitas [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 5. – P. e97632. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097632>
277. Soluble fms-like tyrosine kinase-1- to placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine [et al.] // *Obstetrics Gynecology.* – 2016. – Vol. 128. – № 2. – P. 261–269. – URL : <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001525>
278. Soto-Wright, V. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy / V. Soto-Wright, M. Bernstein, D. P. Goldstein // *Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 86. – № 5. – P. 775–779. – URL : [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00268-V](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00268-V)
279. Specimen requirements for preeclampsia markers / I. Smith, A. S. Cerdeira, C. Thomas [et al.] // *J Appl Lab Med.* – 2020. – Vol. 5. – № 3. – P. 605–607. – URL : <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa010>
280. Sukmanee, J. Risk of future cardiovascular diseases in different years postpartum after hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis / J. Sukmanee, T. Liabsuetrakul // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101. – № 30. – P. e29646. – URL : <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029646>
281. Tarry-Adkins, J. L. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis / J. L. Tarry-Adkins, C. E. Aiken, S. E. Ozanne // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16. – № 8. – P. e1002848. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>
282. Thadhani, R. Translation of mechanistic advances in preeclampsia to the clinic: Long and winding road / R. Thadhani, A. S. Cerdeira, S. A. Karumanchi // *FASEB J.* – 2024. – Vol. 38. – № 3. – P. e23441. – URL : <https://doi.org/10.1096/fj.202301808R>

283. The 2021 International Society for the Study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice / L. A. Magee, M. A. Brown, D. R. Hall [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – Vol. 27. – P. 148–169, 175. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>

284. The additive role of angiogenic markers for women with confirmed preeclampsia / S. Suresh, E. Patel, A. Mueller [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228. – № 5. – P. 573.e1–573.e11. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.044>

285. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial / A. E. Caballero, A. Delgado, C. A. Aguilar-Salinas [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – № 8. – P. 3943–3948. – URL : <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0019>

286. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice / F. Lu, M. Longo, E. Tamayo [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 196. – № 4. – P. 396.e1-7. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.12.024>

287. The effects of nonspecific HIF1alpha inhibitors on development of castrate resistance and metastases in prostate cancer / W. K. Ranasinghe, S. Sengupta, S. Williams [et al.] // *Cancer Med.* – 2014. – Vol. 3. – № 2. – P. 245–251. – URL : <https://doi.org/10.1002/cam4.189>

288. The growth of siRNA-based therapeutics: updated clinical studies / M. M. Zhang, R. Bahal, T. P. Rasmussen [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2021. – Vol. 189. – P. 114432. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114432>

289. The prediction of fetal death with a simple maternal blood test at 20-24 weeks: a role for angiogenic index-1 (PlGF/sVEGFR-1 ratio) / T. Chaiworapongsa, R. Romero, O. Erez [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217. – № 6. – P. 682.e1–682.e13. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.001>

290. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlihren, I. Herraiz, O. Lapaire [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – № 1. – P. 58.e1–58.e8. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.037>

291. The sFlt1/PlGF ratio predicts faster fetal deterioration in early fetal growth restriction: a historical cohort study / C. R. Palma Dos Reis, S. Bras, T. Meneses [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2023. – Vol. 102. – № 5. – P. 635–643. – URL : <https://doi.org/10.1111/aogs.14546>

292. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome / B. R. Young, J. Levine, S. Salahuddin [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2010. – Vol. 23. – № 5. – P. 366–370. – URL : <https://doi.org/10.1080/14767050903184207>

293. Thomas, C. P. Intronic polyadenylation signal sequences and alternate splicing generate human soluble Flt1 variants and regulate the abundance of soluble Flt1 in the placenta / C. P. Thomas, J. I. Andrews, K. Z. Liu // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – № 14. – P. 3885–3895. – URL : <https://doi.org/10.1096/fj.07-8809com>

294. Total versus free placental growth factor levels in the pathogenesis of pre-eclampsia / E. Z. Lecarpentier, K. Zsengellér, S. Salahuddin // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76. – № 3. – P. 8759–883. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338>

295. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia / A. Rajakumar, A. S. Cerdeira, S. Rana [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 256–264. – URL : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182170>

296. Trends in state- level maternal mortality by racial and ethnic Group in the United States / L. G. Eleszar, A. S. Bryant, C. O. Johnson [et al.] // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330. – № 1. – P. 52–61. – URL : <https://doi.org/10.1001/jama.2023.9043>

297. Trophoblast deportation: just a waste disposal system or anti-gen sharing? / L. W. Chamley, Q. Chen, J. Ding [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2011. – Vol. 88. – № 2. – P. 99–105. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.01.002>

298. Twenty-four-hour blood pressure variability is associated with lower cognitive performance in young women with a recent history of preeclampsia / V. R. Nukols, A. K. Stroud, J. F. Hueser [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2021. – Vol. 34. – № 12. – P. 1291–1299. – URL : <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab112>

299. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? / Y. Bdolah, C. Lam, A. Rajakumar [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2008. – Vol. 198. – № 428. – P. 421–426. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.783>

300. Use of metformin to prolong gestation in preterm pre-eclampsia: randomized, double blind, placebo controlled trial / C. A. Cluver, R. Hiscock, E. H. Decloedt [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol. 374. – P. n2103. – URL : <https://doi.org/10.1136/bmj.n2103>

301. Use of the angiogenic biomarker profile to risk stratify patients with fetal growth restriction / G. A. Arenas, N. Y. Tang, A. Mueller [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* – 2021. – Vol. 3. – № 4. – P. 100394. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100394>

302. Van Oostwaard, M. F. The alarming rise in risk factors for hypertensive disorders of pregnancy / M. F. van Oostwaard // *BJOG.* – 2022. – Vol. 129. – № 7. – P. 1061. – URL : <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17091>

303. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia / R. McGinnis, V. Steinthorsdottir, N. O. Williams [et al.] // *Nature Genetic.* – 2017. – Vol. 49. – № 8. – P. 1255–1260. – URL : <https://doi.org/10.1038/ng.3895>

304. VEGF and soluble VEGF receptor-1 (sFlt-1) distributions in peripheral arterial disease: an in silico model / F. T. Wu, M. O. Stefanini, F. Mac Gabhann [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – № 6. – P. H2174–91. – URL : <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00365.2009>

305. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy / V. Eremina, J. A. Jefferson, J. Kowalewska [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – № 11. – P. 1129–1136. – URL : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707330>

306. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature / T. Kamba, B. Y. Tam, H. Hashizume [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2006. – Vol. 290. – № 2. – P. H560–576. – URL : <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00133.2005>

307. Verlohren, S. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia / S. Verlohren, L. A. Droge // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – S. 1048–S1058. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.046>

308. Wright, D. The competing risk approach for prediction of preeclampsia / D. Wright, A. Wright, K. H. Nicolaides // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 223. – № 1. – P. 12–23.e7. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1247>

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Дизайн исследования	42
Таблица 1. Общая характеристика обследованных групп пациенток в рамках проведенного исследования	43
Таблица 2. Факторы риска развития преэклампсии, используемые для распределения по сравниваемым группам	46
Таблица 3. Группы методов исследования, используемые в диссертационной работе	47
Таблица 4. Хронологические ключевые точки дополнительного обследования беременных, включенных в исследование	48
Таблица 5. Разведение первичных антител	51
Таблица 6. Селекция полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития акушерско-гинекологической патологии	52
Таблица 7. Характеристика однонуклеотидных генетических полиморфизмов, идентифицируемых у респондентов молекулярно- генетического исследования	53
Формула 1. Формула для расчета критерия Фишера	58
Таблица 8. Четырехпольная таблица сопряженности для сравнительного генетического исследования	59
Формула 2. Формула для расчета отношения шансов	59
Формула 3. Формула для расчета стандартной ошибки	59
Формула 4. Формула для расчета 95 % доверительного интервала для отношения шансов	59
Формула 5. Формула для расчета функции D при определении вероятности наступления события	61
Формула 6. Формула для расчета вероятности наступления события при помощи функции обратного логит-преобразования	61
Таблица 9. Возрастные параметры групп, включенных в исследование	62

Рисунок 2. Диаграмма возрастных показателей в группах	63
Таблица 10. Общая характеристика обследованных групп пациенток по ростовым показателям	63
Рисунок 3. Диаграмма ростовых показателей в группах	64
Таблица 11. Общая характеристика обследованных групп пациенток по весу на момент включения в исследование	64
Рисунок 4. Диаграмма показателей массы тела в группах	65
Рисунок 5. Диаграмма данных по индексу массы тела в группах	65
Таблица 12. Характеристика обследованных групп пациенток по паритету родов	67
Рисунок 6. Диаграмма данных по паритету родов в зависимости от их числа в группах	67
Рисунок 7. Диаграмма данных по паритету родов в группах	68
Таблица 13. Анамнестическая характеристика менструальной функции у беременных, включенных в исследование	68
Таблица 14. Приверженность контрацепции до планирования беременности	69
Таблица 15. Воспалительные заболевания мочеполовой системы в анамнезе	70
Таблица 16. Заболевания женской репродуктивной системы в анамнезе	71
Таблица 17. Распространенность некоторых острых и хронических заболеваний у беременных, включенных в исследование	72
Таблица 18. Тиреоидный статус и заболевания щитовидной железы у беременных, включенных в исследование	72
Таблица 19. Данные факторов риска у пациенток, включенных в исследование	73
Таблица 20. Распространенность вредных привычек у беременных	74
Таблица 21. Удельный вес преэклампсии в течение проспективного клинико-лабораторного наблюдения за беременными	76
Таблица 22. Удельный вес протеинурии в течение проспективного клинико-лабораторного наблюдения за беременными	76

Таблица 23. Показатели артериального давления у беременных проспективного этапа исследования	77
Таблица 24. Сравнительные данные гемодинамических показателей в артериях маточно-плодового кровотока у беременных групп проспективного исследования	77
Таблица 25. Распределение срока родов и варианта родоразрешения у беременных проспективного исследования	78
Таблица 26. Состояние новорожденных при рождении в группах проспективного наблюдения	79
Таблица 27. Данные лабораторного обследования уровней плацентарного фактора роста в первом триместре беременности у беременных обеих групп	81
Рисунок 8. Диаграмма уровней плацентарного фактора роста в первом триместре	81
Таблица 28. Данные лабораторного обследования уровней плацентарного фактора роста во втором триместре беременности и у беременных обеих групп	82
Рисунок 9. Диаграмма уровней плацентарного фактора роста во втором триместре	82
Таблица 29. Уровни рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа в первом триместре гестации у беременных обеих групп	83
Рисунок 10. Диаграмма уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа в первом триместре	84
Таблица 30. Уровни рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа во втором триместре беременности у беременных обеих групп	84
Рисунок 11. Коробчатая диаграмма уровней рецептора сосудисто- эндотелиального фактора роста 1-го типа во втором триместре	85

Таблица 31. Соотношение уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа / плацентарного фактора роста во втором триместре беременности у беременных обеих групп	86
Рисунок 12. Гистологическое исследование плаценты беременной с преэклампсией	87
Рисунок 13. Гистологическое исследование плаценты беременной без преэклампсии	88
Рисунок 14. Иммуногистохимическое исследование плаценты беременной с преэклампсией	89
Рисунок 15. Иммуногистохимическое исследование плаценты беременной без преэклампсии	90
Таблица 32. Патоморфологическое исследование плаценты	91
Таблица 33. Патоморфологическое исследование плаценты на антигены	91
Таблица 34. Ранговые корреляции между количественными признаками у пациенток основной группы	93
Таблица 35. Ранговые корреляции между количественными признаками у пациенток группы сравнения	94
Таблица 36. Ранговые корреляции между категориальными признаками у пациенток основной группы	95
Таблица 37. Ранговые корреляции между категориальными признаками у пациенток группы сравнения	96
Таблица 38. Ранговые корреляции между количественными и качественными признаками у пациенток основной группы	97
Таблица 39. Ранговые корреляции между количественными и качественными признаками у пациенток группы сравнения	98
Таблица 40. Ранговые корреляции Спирмена, используемые для построения нейросетевой модели	99
Рисунок 16. Архитектура нейронной сети MLP 33-16-2	101
Таблица 41. Параметры нейронной сети	102
Таблица 42. Результаты прогнозирования на обучающей выборке	103

Таблица 43. Результаты прогнозирования на контрольной выборке	103
Таблица 44. Результаты прогнозирования на тестовой выборке	103
Рисунок 17. Кривая Рок-анализа для тестовой выборки	104
Таблица 45. Чувствительность показателей	105
Рисунок 18. Пример расчета развития преэклампсии при помощи программного приложения	106
Таблица 46. Результат обучения моделей с регуляризацией	107
Таблица 47. Частота распределения полиморфизмов гена MTHFR в группах проспективного наблюдения	109
Таблица 48. Частота распределения полиморфизма A2756G (rs1805087) гена MTR в группах проспективного наблюдения	110
Таблица 49. Частота распределения полиморфизма G894T (rs1799983) гена NOS3 в группах проспективного наблюдения	110
Таблица 50. Частота распределения полиморфизма rs 1799768 гена SERPINE 1 (PAI-I) в группах проспективного наблюдения	111
Таблица 51. Частота распределения полиморфизма R577X гена ACTN3 в группах проспективного наблюдения	111
Таблица 52. Частота распределения Ff-полиморфизмов (rs2228570) гена VDR в группах проспективного наблюдения	112
Таблица 53. Частота распределения Nh-полиморфизма гена COL2A1 у женщин проспективного наблюдения	112
Таблица 54. Частота распределения полиморфизмов гена MTHFR в группах проспективного наблюдения	113
Таблица 55. Частота распределения полиморфизма A2756G (rs1805087) гена MTR в группах проспективного наблюдения	114
Таблица 56. Частота распределения полиморфизма G894T (rs1799983) гена NOS3 в группах проспективного наблюдения	115
Таблица 57. Частота распределения полиморфизма rs1799768 гена SERPINE 1 (PAI-I) у женщин с преэклампсией в анамнезе	116
Таблица 58. Частота распределения RX-полиморфизмов гена ACTN3 (rs1815739; R577X) у женщин с преэклампсией в анамнезе	117

Таблица 59. Частота распределения Ff-полиморфизмов (rs2228570) гена VDR у женщин с ПЭ в анамнезе	117
Таблица 60. Частота распределения Hh-полиморфизма гена COL2A1 у женщин с преэклампсией в анамнезе	118
Таблица 61. Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты в группах исследования	121
Рисунок 19. Селекция пациентов в клиническом исследовании на группы (с включением в модифицированный протокол лечения ацетилсалициловой кислоты и стандартный протокол)	122
Таблица 62. Корреляционные отношения между уровнями исследуемых серологических маркеров	123
Таблица 63. Корреляционные взаимоотношения между признаками у пациенток группы, принимающей ацетилсалициловую кислоту	124
Таблица 64. Данные лабораторного обследования уровней плацентарного фактора роста у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты	124
Таблица 65. Данные лабораторного обследования уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты	125
Таблица 66. Соотношение уровней рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1-го типа / плацентарного фактора роста у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты	126
Таблица 67. Удельный вес преэклампсии у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты	128
Таблица 68. Удельный вес протеинурии у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты	128
Таблица 69. Распределение срока родов и варианта родоразрешения у беременных, получающих препараты ацетилсалициловой кислоты	129
Таблица 70. Состояние новорожденных при рождении в группах проспективного наблюдения	130

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Акты внедрения

Утверждаю:

Главный врач



Тлехас Ф.М.

«10» октября 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения «Программа совершенствования скринингового исследования преэклампсии у беременных».

Автор предложения: Казанчи Ф.Б.

Предложение используется в женской консультации с октября 2025 г.

Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основой для практической работы врачей женской консультации. Разработанный метод диагностики позволит улучшить прогнозирование преэклампсии на ранних сроках беременности, что снизит частоту запоздалой диагностики у пациенток высокой группы риска и позволит своевременно провести профилактику преэклампсии и ее осложнений.

Заведующая женской консультацией

Сташ Л.Н.

Автор предложения

Казанчи Ф.Б.

Дата: 10 октября 2025г.

Утверждаю:

Главный врач



ФБУЗ «Центр акушерско-гинекологической помощи»

/ Тлехас Ф.М.

«10» октября 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

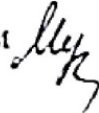
Наименование предложения «Совершенствование модификации скринингового исследования преэклампсии у беременных».

Автор предложения: Казанчи Ф.Б., Андреева М.Д.

Предложение используется в акушерско-гинекологическом отделении с октября 2025 г.

Эффективность предложения:

Данный способ модификации скринингового исследования преэклампсии заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основой для практической работы врачей женской консультации. Разработанный метод диагностики позволит улучшить прогнозирование преэклампсии, что снизит частоту запоздалой диагностики у пациенток высокой группы риска.

Заведующая акушерско-гинекологическим отделением  Гадагатель З.А.

Автор предложения



Казанчи Ф.Б.

Дата: 10 октября 2025г.

Утверждаю:

Зам. главного врача по
акушерско-гинекологической помощи
ГБУЗ «ККБ №2» МЗ Краснодарского края
Шаповалова О.А.
«12» ноября 2025г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения «Алгоритм совершенствования скринингового исследования преэклампсии у беременных».

Автор предложения: Андреева М.Д., Казанчи Ф.Б.

Предложение используется в женской консультации с ноября 2025 г.

Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основой для практической работы врачей женской консультации. Разработанный метод диагностики позволит улучшить прогнозирование преэклампсии на ранних сроках беременности, что снизит частоту запоздалой диагностики у пациенток высокой группы риска и позволит своевременно провести профилактику преэклампсии и ее осложнений.

Заведующая женской консультацией

Захарова Е.С.

Автор предложения

Андреева М.Д.

Дата: 12 ноября 2025г.

Утверждаю:

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России



Т.В. Гайворонская

«12» ноября 2025г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в образовательную работу

Наименование предложения «Совершенствование модификации скринингового исследования преэклампсии у беременных».

Автор предложения: Казанчи Ф.Б., Андреева М.Д.

Предложение используется в педагогическом процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 с 01 сентября 2025 г.

Эффективность предложения: Данный алгоритм заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основой для практической работы врачей акушерско-гинекологической службы. Разработанный метод диагностики позволит улучшить прогнозирование преэклампсии на ранних сроках беременности, что снизит частоту запоздалой диагностики у пациенток высокой группы риска и позволит своевременно провести профилактику преэклампсии и ее осложнений

Автор предложения

Казанчи Ф.Б.

Профессор кафедры,
д.м.н.

Андреева М.Д.

«12» ноября 2025 г.

Приложение Б.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023616976

**Программа прогнозирования нейронными сетями
развития преэклампсии беременных**

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный университет» (ФГБОУ ВО
«КубГУ») (RU)**

Авторы: **Акиньшина Вера Александровна (RU), Казанчи
Фатима Байзетовна (RU), Андреева Маргарита
Дарчоевна (RU), Халафян Алексан Альбертович (RU)**

Заявка № **2023615433**

Дата поступления **24 марта 2023 г.**

Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **04 апреля 2023 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 68b80077b14e30f0a94edbd24145d5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 28.11.2022 по 26.05.2023