

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУТУЕВА ФЛОРА РАФХАТОВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ  
БЕРЕМЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Беженарь Виталий Фёдорович

Санкт-Петербург  
2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	20
1.1 Преэклампсия: история вопроса и современный взгляд на проблему .....	20
1.2 Современные возможности прогнозирования преэклампсии .....	29
Параметры, характеризующие эндотелиальную дисфункцию и оксидантный стресс .....	38
Параметры, отражающие дисфункцию почек.....	39
Параметры, отражающие нарушения эндокринной функции фетоплацентарного комплекса .....	39
1.3 Использование систем оценки качества медицинской помощи в акушерской практике .....	44
1.4 Современные методы лечения и профилактики преэклампсии .....	51
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН .....	55
2.1 Ретроспективная оценка течения беременности у пациенток групп риска по развитию преэклампсии .....	55
2.2 Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи при течении беременности, осложненной преэклампсией.....	82
ГЛАВА 3. МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕЕ ПРЕДИКТОРОВ ...	87
3.1 Определение референсных значений маркеров плацентарной дисфункции у беременных .....	87
3.2 Использование маркера PlGF и маркера sFlt-1, как предикторов преэклампсии при беременности.....	90
3.3 Модель, построенная на основании анамнестических и клиничко-лабораторных показателей .....	105
3.4 Модель, построенная на основании соотношения маркеров sFlt-1/PlGF .....	108

ГЛАВА 4. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЁРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВИЧНОМ АКУШЕРСКО- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ ЗВЕНЕ.....	111
4.1 Расчет затрат на включение определения маркёров sFlt-1/PlGF в порядок оказания медицинской помощи беременным при угрозе развития преэклампсии.....	111
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	127
ВЫВОДЫ .....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	153

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Приоритетным направлением в работе женской консультации (ЖК) является наблюдение за беременными не только с точки зрения демографических показателей, профилактики акушерских осложнений, но и с целью сохранения здоровья женщин и детей. Именно поэтому в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» важнейшими критериями качества работы ЖК являются показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [<https://www.rosminzdrav.ru/>].

Проблемой, которая часто встречается в практике акушера-гинеколога, но до сих пор не поддается решению, является преэклампсия (ПЭ). Именно ПЭ является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные преэклампсии, она продолжает оставаться грозным осложнением беременности, родов и послеродового периода. Тенденции к снижению частоты ПЭ, особенно тяжелых ее форм, пока не наблюдается. Встречаемость этого осложнения беременности и родов по данным разных авторов колеблется от 3 до 8% всех беременностей и является причиной смерти около 70 тыс. женщин ежегодно во всем мире [1, 15, 64, 70, 80].

Согласно ежегодным данным Росстата и Минздрава России в последние годы отмечается тенденция к снижению показателя материнской смертности на 2,3% в 2013 году, на 7,8% в 2014 году, на 10% в 2015 году по отношению к предыдущим годам. Однако необходимо констатировать, что данная эпидемиологическая тенденция неустойчива [1, 4, 41, 71, 81, 85].

Кроме того, установлено, что в отсроченном будущем тяжелая ПЭ, возникшая во время беременности, является существенным фактором риска развития системных заболеваний (инсульт, хроническая гипертензия, ишемическая болезнь сердца, мигрень, заболевания почек, ожирение, сахарный диабет и пр.) не только у матери, но и у детей, родившихся от матерей с ПЭ [68, 71, 80].

Интегративный подход к вопросам профилактики, диагностики и лечения с учетом взаимовлияния гинекологической и экстрагенитальной патологии в наибольшей степени актуален для первичного звена оказания акушерско-гинекологической помощи, которым является женская консультация. Именно раннее выявление как факторов риска, так и развития самих патологических состояний в условиях ЖК позволяет добиваться улучшения основных показателей женского здоровья. Анализ тактических врачебных ошибок при разборе материнской смертности показывает, что усугубляют ситуацию несвоевременная диагностика ПЭ, недооценка тяжести ее течения, недостаточное обследование, несвоевременное родоразрешение, несоблюдение клинических протоколов [57, 77, 81]. При этом ранняя ПЭ осложняет не более 30% беременностей, тогда как на позднюю преэклампсию приходится 70–80% [12, 15, 28, 63, 82]. Именно поэтому поиски ранних предикторов ПЭ с целью формирования групп риска являются в настоящее время наиважнейшей задачей практического здравоохранения.

Несмотря на понимание, что этиология и патогенез ПЭ до конца не изучены, достоверно доказанными причинами считаются нарушения формирования плаценты с явлениями эндотелиальной дисфункции, которая и служит основой клинических проявлений, характерных для ПЭ. Доказано, что маркерами эндотелиальной дисфункции являются: растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) и плацентарный фактор роста (placental growth factor, PlGF), сосудистые клеточные молекулы адгезии (vascular cell adhesion molecule, VCAM), внутриклеточные молекулы адгезии (intracellular adhesion molecule, ICAM), фибронектин, тромбоксан, эндотелин 1-го типа, простаглицлин, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), гомоцистеин и др. [6, 39, 47, 63, 80, 82, 89, 112, 165].

На сегодняшний день, по мнению большинства исследователей, именно соотношение sFlt-1/PlGF является наиболее высокочувствительным и специфическим маркером ПЭ и позволяет определить риск ее развития у женщин на более ранних сроках беременности. Так, уменьшение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов преэклампсии [12, 19, 22, 39, 60, 78, 82, 93]. В ряде работ показано, что уровни sFlt-1, PlGF и их соотношение могут использоваться в качестве скрининга уже в конце I триместра беременности [39, 43, 60, 76, 124, 153].

Своевременность предикции ПЭ, как наиболее тяжелого осложнения беременности, на этапе наблюдения женщины в ЖК является принципиально важной. Сложность диагностики ПЭ заключается в том, в настоящее время диагностика ПЭ, согласно имеющимся протоколам, основана на клинических признаках: повышение артериального давления (АД), протеинурия. Данные признаки являются неспецифичными и имеют незначительную прогностическую ценность. В связи с этим внедрение в практику работы первичного звена акушерско-гинекологической службы инновационного теста определения маркеров sFlt-1 и PLGF и их соотношения позволит улучшить раннюю диагностику ПЭ.

### Степень разработанности темы

В настоящее время известно более 200 клинических и прогностических тестов для определения преэклампсии. Проведившиеся исследования показали эффективность комбинированного метода обследования беременных на ранних сроках, сочетая определение биомаркёров и доплерометрии маточных артерий на 11–13-й неделе при прогнозировании осложнений, связанных с нарушением плацентации [12, 17, 31, 42, 55, 76, 93, 102, 166].

На практике же в настоящее время наблюдается отсутствие системного подхода к тактике ведения беременных с угрозой развития ПЭ при очень ограниченном использовании наработанных методик [12, 17]. Проведенное исследование направлено на улучшение качества медицинской помощи и предикцию развития ПЭ, начиная с ранних сроков беременности, путем сочетанного применения автоматизированной технологии экспертизы качества медицинской помощи, определения сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции PlGF, sFlt-1 и их соотношения и разработкой модели прогнозирования ПЭ с целью своевременной коррекции состояния беременной на этапе наблюдения в ЖК.

### Цель исследования

Усовершенствовать методы прогнозирования преэклампсии с учетом значимости отдельных диагностических факторов и ценности анализа проангиогенных и антиангиогенных маркеров при комплексном амбулаторном обследовании беременных в сроки первого скрининга.

### Задачи исследования

1. Оценить значимость автоматизированной технологии экспертизы качества медицинской помощи, влияющие на своевременность и качество прогнозирования преэклампсии.
2. Уточнить референсные значения проангиогенных и антиангиогенных факторов в предикции преэклампсии в популяции беременных Санкт-Петербурга в конце I и начале II триместров беременности.
3. Определить ценность, чувствительность и специфичность PlGF и sFlt-1 в ранней предикции преэклампсии.

4. Показать роль воспалительных заболеваний верхних дыхательных и половых путей, возникающих на ранних сроках беременности, в оценке риска формирования преэклампсии.

5. Предложить алгоритм обследования беременных для наиболее раннего прогнозирования преэклампсии в условиях наблюдения в ЖК.

### Научная новизна исследования

Впервые показано, что применение автоматизированной технологии экспертизы качества медицинской помощи (АТЭ КМП) позволяет не только выявить системные ошибки при наблюдении беременных с ПЭ по учреждению в целом и конкретно по каждому случаю, но и определяет организационные мероприятия для своевременности предикции ПЭ и улучшения качества оказания помощи.

Впервые доказана высокая значимость инфекционных агентов воспаления верхних дыхательных и половых путей в формировании эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития ПЭ.

Впервые в условиях амбулаторной акушерско-гинекологической службы проведен популяционный контроль возможности ранней предикции ПЭ с использованием маркёров плацентарной дисфункции sFlt-1, PlGF и их соотношения.

На основании современного статистического анализа анамнестических показателей, показателей течения беременности и комплексного лабораторного обследования предложены математические модели определения вероятности развития ПЭ и ее тяжести.

Впервые предложен расчет стоимости ведения беременной в ЖК с включением определения маркёров плацентарной дисфункции sFlt-1, PlGF и их соотношения в группах риска с целью раннего прогнозирования ПЭ в условиях первичного звена оказания акушерско-гинекологической помощи.



## Теоретическая и практическая значимость работы

Регулярная и планомерная работа с автоматизированной технологией экспертизы качества медицинской помощи позволила определить алгоритмы, направленные на улучшение диагностики, ведения и лечения беременных на этапе наблюдения в женской консультации за счет ранней предикции ПЭ.

Уточнены доверительные коридоры, выход за которые уровней проангиогенных и антиангиогенных факторов позволяет осуществить предикцию ПЭ в популяции беременных в I — начале II триместров беременности в условиях ЖК с вероятностью 81,8% ( $p < 0,016$ ).

Рассчитана возможность практического использования определения PlGF и sFlt-1 в ранней комплексной предикции ПЭ. Впервые отмечена роль инфекционного фактора как триггера эндотелиальной дисфункции, приводящей к риску формирования синдрома комплекса преэклампсии.

На основе проведенного клинико-лабораторного и математического анализа разработан алгоритм, позволяющий оптимизировать раннюю предикцию ПЭ при комплексном амбулаторном обследовании беременных в I — начале II триместров.

## Методология и методы исследования

Работа выполнялась в период с 2009 по 2018 гг. На I этапе исследования в 2009 году был проведен анализ индивидуальных карт беременных, наблюдающихся в ГБУЗ СПб «Женская консультация № 22», беременность у которых была осложнена преэклампсией, методом автоматизированной технологией экспертизы качества медицинской помощи, внедренной в учреждении с 2007 года. С целью отработки референсных значений маркеров преэклампсии PlGF и маркеров sFlt-1 у женщин Санкт-Петербурга были

обследованы 92 беременные, которых обозначили, как «Контрольная» группа — II этап исследования. На III этапе с целью уточнения диагностической ценности PIGF, sFlt-1 и их соотношения, а также для оценки целесообразности дальнейшего внедрения данного метода исследования в рутинную практику врача ЖК была обследована 131 беременная, группа которых обозначена как «Основная».

Клинической базой для проведения настоящего исследования послужило государственное бюджетное учреждение здравоохранения (ГБУЗ) «Женская консультация № 22» (ЖК № 22), которая является одной из самых крупных женских консультаций г. Санкт-Петербурга, расположенная в Выборгском районе города, построенная по типовому проекту в 1984 году для обслуживания 30 тыс. женского населения. В настоящее время ЖК № 22 обслуживает 165 034 женщин, проживающих в Выборгском районе Санкт-Петербурга. В составе учреждения находятся два филиала. В 1994 году на базе женской консультации № 22 была открыта клинико-диагностическая лаборатория (КДЛ). В настоящее время КДЛ выполняет более 200 видов лабораторных исследований. Лаборатория оснащена современным отечественным и зарубежным лабораторным оборудованием. В учреждении организованы все службы, необходимые для качественной и своевременной диагностики, лечения и наблюдения за беременными и гинекологическими пациентами. Ежегодно на учете в ЖК состоит более 4000 беременных, из которых, согласно данным статистического отчета (2018 год), соматическую патологию имеют 78%, а каждая 7-я в тяжелой форме (таблица 1).

Учреждение является учебно-методической базой кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

Критерии включения в исследование:

- беременные в возрасте от 20 до 42 лет;
- спонтанно наступившая одноплодная беременность.

Критерии не включения: беременные моложе 20 и старше 42 лет, многоплодная беременность, острые инфекционные процессы, тяжелая

Таблица 1 — Экстрагенитальная заболеваемость у беременных, состоящих на учете в женской консультации № 22 в 2012 и 2018 гг.

		2012 г.	2018 г.
	Количество родов	3460	3271
	Количество женщин с экстрагенитальной патологией	2780/80,3%	2526/77,5%
1.	Сердечно-сосудистые заболевания	436/12,6%	519/15,9%
2.	Заболевание МПС	865/25,0%	679/20,8%
3.	Туберкулез легких	2/0,06%	3/0,1%
4.	Сахарный диабет	9/0,3%	24/1%
5.	Гестационный сахарный диабет	615/17,8%	713/21,8%
6.	Заболевания ЖКТ	669/19,3%	630/19,3%
7.	Заболевания щитовидной железы	444/12,8%	437/13,4%
8.	Анемия	1291/37,3%	1212/37,1%
9.	Гипертоническая болезнь	776/22,5%	878/26,9%

экстрагенитальная патология, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Клинико-лабораторные методы обследования. Все беременные были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2011 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Объективный статус беременных оценивался на основании: жалоб пациентки, оценки общего состояния, измерения АД, роста, массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ), наличием отеков. Статус плода оценивался по наружному осмотру и измерению живота, выслушиванием сердцебиения плода и после 28 недель, кардиотокографией (КТГ). Лабораторные

исследования включали: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение группы и резус-фактора крови, анализы крови на сифилис, ВИЧ-инфекцию, гепатиты группы В и С, краснуху, токсоплазмоз, глюкозотолерантный тест, общий анализ мочи, посев мочи, посевы из носа, зева, цервикального канала, влагалища. Обследование беременных было дополнено обследованием, которое не входит в приказ № 572н Минздрава России — на маркёры преэклампсии sFlt-1, PlGF и их соотношение, внедренное в учреждении в 2013 году с целью своевременного прогнозирования преэклампсии. На основании полученных анализов и объективных данных проводилась оценка состояния сердечно-сосудистой, мочевыводящей, нервной, эндокринной систем. После анализа этих данных беременная включалась в группу риска (низкая, средняя, высокая). Данные обследования, наблюдения вносились в обменную карту беременной.

Иммунохимические маркёры преэклампсии. В проводимом исследовании была проведена отработка референсных значений маркёров ангиогенеза ангиогенных факторов PlGF и sFlt-1, а также определяли диагностическую ценность и значимость изменения соотношения: плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 в конце I и начале II триместров беременности. Реактивы-иммунотесты для проведения данного исследования были предоставлены концерном «Ф. Хоффман Ля Рош» (Швейцария). Лабораторные исследования выполнялись в клинко-диагностической лаборатории ЖК № 22 (заведующая лабораторией — канд. мед. наук Е. Ю. Юабова) на иммунохимическом анализаторе «Elecsys 2010», с помощью иммунотестов для количественного *in vitro* определения плацентарного фактора роста человека (human placental growth factor) и растворимой формы тирозинкиназы 1-го типа (sFlt-1).

Гематологические исследования проводились на автоматическом анализаторе «Sysmex XS 1000i» (Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии. Определение биохимических аналитов в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas c111» (Швейцария) с использованием реактивов Roche Diagnostics GmbH (Германия).

У всех пациенток производился забор крови из вены предплечья утром натощак в условиях процедурного кабинета в пробирки «S-Monovette» SARSTEDT с активатором свертывания крови либо с антикоагулянтами (КзЭДТА, цитрат натрия 3,2%).

Общий анализ утренней порции мочи у беременных проводили методом «сухой химии» по 10 параметрам с использованием диагностических тест-полосок «Combur10 TestM» (Roche Diagnostics) на анализаторе мочи «Cobas u411» (Roche, Швейцария).

Ультразвуковое исследование. Согласно нормативным документам, которые регламентируют работу врача — акушера-гинеколога и определяют тактику обследования беременных и наблюдения за ними, проводились скрининговые ультразвуковые исследования (УЗИ) в 11–13 недель, 18–22 недели и в 32–34 недели. На УЗИ в сроке 11–13 недель проводилась совместная оценка состояние плода в сочетании с белком РаРР-А (Pregnancy-associated Plasma Protein-A — ассоциированный с беременностью протеин А плазмы). УЗИ проводились на ультразвуковом аппарате Samsung Medison 6.

Согласно приложению 5 «Этапность оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и послеродовом периоде» приказа Минздрава России № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» рекомендовано проведение УЗИ органов малого таза на сроках беременности 11–14 недель, скринингового УЗИ — в 18–21-ю неделю, и только в сроке 30–34-й недели при выполнении скринингового УЗИ рекомендовано проведение его с доплерометрией.

Допплерометрия без подсчета пульсационного индекса (ПИ) проводилась нами в конце II — начале III триместров. В настоящее время в женских консультациях, к сожалению, не проводится расчет ПИ. Связано это с рядом причин: отсутствием нормативно-правовых документов, времени, учитывая поток беременных, и, зачастую, отсутствием импульсно-волнового доплера.

Автоматизированные технологии экспертизы качества медицинской помощи. Качество медицинской помощи (КМП) — это совокупность характеристик, отражающих своевременность медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного» (Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» № 323-ФЗ от 21.11.2011). Данный закон устанавливает возможность проведения экспертизы качества медицинской помощи. Экспертиза КМП может производиться в целях выявления нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе:

- оценки своевременности оказания медицинской помощи;
- оценки правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации;
- оценки степени достижения запланированного результата.

Это следует из положений ч. 1 ст. 64 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011.

Внедрение для анализа своевременности постановки диагноза и качества ведения беременных с ПЭ в ЖК № 22 используется автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи (АТЭ КМП), применение которой позволяет выявить системные ошибки при наблюдении беременных, не только по учреждению, но и конкретно по каждому врачу, что в свою очередь позволяет конкретизировать мероприятия, направленные на улучшение качества диагностики и лечения. Именно АТЭ КМП дает возможность проводить статистический анализ совокупности всех случаев. Кроме того, АТЭ КМП помогает определить, с какими причинами — общими (обычными, системными) или особыми (случайными) — связано ненадлежащее КМП, а это позволяет ответить на вопросы: надо ли вмешиваться в процесс и какое решение следует принять? В таблице 2 представлена характеристика классов КМП. В зависимости от количества рисков оценивается качество оказываемой помощи.

Таблица 2 — Характеристика классов ненадлежащего качества медицинской помощи

Класс	Риск возникновения врачебных ошибок	Риск ухудшения состояния пациента	Риск социально значимого ухудшения состояния пациентов	Риск неоптимального использования ресурсов
I	>0	= 0	= 0	= 0
II	>0	= 0	= 0	>0
III	>0	>0	= 0	= 0
IV	>0	>0	= 0	>0
V	>0	>0	>0	= 0
VI	>0	>0	>0	>0

В соответствии с приведенной классификацией каждый случай оказания помощи, в котором выявлены врачебные ошибки, может быть отнесен к тому или иному классу. Данные КМП (в процентном соотношении) используются для характеристики совокупности случаев, а также анализа динамики состояния КМП и определения эффективности управленческих решений.

При анализе карт беременных с тяжелой ПЭ с помощью автоматизированной системы экспертизы качества медицинской помощи проводилась экспертная оценка по следующим параметрам:

- 1) полнота клинико-лабораторного обследования у беременных с начальными признаками токсикоза второй половины беременности: лабораторные ресурсы диагностики в учреждении (параметры гемостаза, повышение печеночных ферментов, изменения в анализе мочи, клиническом анализе крови и т.д.);

- 2) инструментальные методы диагностики (своевременность проведение УЗИ плода, КТГ плода, доплерометрия сосудов плода и плаценты);
- 3) врачебные ресурсы (оценка жалоб, своевременная оценка патологической прибавки массы тела беременной, отеков, повышение АД);
- 4) тактика лечащего врача (частота посещений, оценка состояния беременной, организация консилиума, направление в стационар);
- 5) фармакотерапия и ресурсы лечения;
- 6) своевременность постановки диагноза «преэклампсия»;
- 7) своевременность госпитализации в стационар;
- 8) выполнение внутреннего протокола при госпитализации беременной с диагнозом «преэклампсия» средней или тяжелой степени.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Системное использование АТЭ КМП в женской консультации позволяет своевременно осуществлять мероприятия по улучшению диагностики такого грозного осложнения беременности, как ПЭ и способствует его предикции.

2. Наиболее информативно определение PIGF и sFlt-1 в сроки первого скрининга при беременности, что особо ценно в ранней предикции ПЭ. Уровень соотношения маркеров sFlt-1/PLGF явилось высоко значимым по отношению ко второму триместру. Уровень значимости  $p < 0016$ . Среднее значение соотношения sFlt-1/PIGF в пределах от 22,5 до 34,7 в I триместре беременности у женщин определяет зону повышенного риска ПЭ.

3. Определение PIGF и sFlt-1 в сроке 11–13 недель беременности является не только объективным, но и экономически целесообразным способом предикции ПЭ при наблюдении беременной в ЖК, позволяющим своевременно проводить профилактику материнских и перинатальных потерь.



## Степень достоверности и апробация результатов работы

Анализ данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Office, SAS v9.4. База данных создавалась в программе Microsoft Excel. При проверке статистических гипотез уровень статистической значимости был принят равным 0,05 (5%).

Качественные данные представлены в виде частот и процентов от общего числа наблюдений. Количественные данные были проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. Все количественные данные представлены в виде средних значений со стандартной ошибкой ( $M \pm m$ ) или медианы с 25 и 75% квартилями в зависимости от нормальности распределения случайных величин.

Для анализа качественных данных применялись таблицы сопряженности и критерии хи-квадрат или точный двухсторонний критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для оценки взаимосвязи между количественными показателями вычислялся коэффициент корреляции Спирмена. При исследовании различий между группами в случае нормально распределенных данных использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, для post-hoc-анализа применялся критерий Тьюки. При исследовании различий между группами в случае распределения, отличного от нормального, применялись критерий Манна–Уитни (в случае сравнения двух групп) и критерий Краскела–Уоллиса (в случае трех групп).

Для оценки анамнестических и клинико-лабораторных показателей пациенток как предикторов прогнозируемого состояния применялась процедура дискриминантного анализа.

Для оценки вероятности преэклампсии и анализа предикторов заболевания использовался метод бинарной логистической регрессии. Предложена формула для прогнозирования преэклампсии. Вероятность преэклампсии у пациентки вычислялась по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где  $p$  — вероятность преэклампсии;  $e$  — основание натурального логарифма, равное 2,7182;  $z$  — логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n,$$

где  $b_0$  — константа;  $b_1, b_2, b_n$  — коэффициент регрессии;  $X_1, X_2, X_3$  — значения независимых переменных.

Прогностическая оценка полученных моделей проводилась при помощи ROC-анализа.

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: 9-м Региональном общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Версии и контраверсии» (Сочи, 10–13 сентября 2016 г.); III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 29–31 марта 2018 г.); XII научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь. От рождения до старости» (Санкт-Петербург, 2018 г.); VI International Congress in Gynecology and Obstetrics (Фукуока, Япония, 2018 г.); XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», (Москва, 2019 г.); 2-м научном конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2019 г.).

Обсуждение диссертации состоялось на совместной научной конференции сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России 20 ноября 2019 года (протокол № 6).

Автором лично были выполнены все разделы работы, за исключением лабораторных исследований, в том числе сбор материала, участие в статистической обработке материала, обзоре литературе.

Результаты исследования используются в работе СПбГБУЗ «Женская консультация № 22» и ее филиалах, а также в процессе преподавания на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии, кафедре акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад И. П. Павлова Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинической базы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, двух глав с расчетом математической модели предикции ПЭ и расчетом тарифа наблюдения за беременными группы риска по развитию ПЭ, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Список литературы включает 181 источник, из которых 97 принадлежат отечественным авторам. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами, 20 рисунками и 1 приложением.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Преэклампсия: история вопроса и современный взгляд на проблему

Оставаясь одной из ведущих причин материнской и младенческой патологии и смертности, преэклампсия даже в конце второй декады XXI века является одной из самых малоизученных акушерских патологий. Частота осложнения беременности по данным разных авторов колеблется от 8 до 26% (Россия — 8,4%, Африка — 9,1%, развивающиеся страны — 16,1%, Германия — от 2–4%). В структуре материнской смертности по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) преэклампсия занимает третье место и составляет от 11,8 до 14,8% [4]. Кроме того, от ПЭ погибает около 300–500 тыс. новорожденных в год [150].

Преэклампсия — грозное, жизнеугрожающее состояние как для матери, так и для плода, является индуктором преждевременных родов, может быть причиной мертворождения, задержки внутриутробного развития плода, бронхолегочной дисплазии, во многих случаях выступает причиной массивных кровотечений, гнойно-септических осложнений. В настоящее время для постановки диагноза ПЭ требуется сочетание как минимум двух признаков: повышение АД более 140/90 мм рт.ст. и протеинурия более 0,3 г/л. При запоздалой диагностике нетипично протекающей ПЭ развивается критическое состояние HELLP-синдром (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets — гемолиз, повышение уровня ферментов, низкий уровень тромбоцитов), синдром внутрисосудистого свертывания, инсульт и полиорганная недостаточность.

ПЭ является мультисистемным патологическим состоянием, возникающим во второй половине беременности (после 20 недель). Его суть заключается в полиорганной дисфункции, основополагающими факторами которой являются вазоконстрикция, нарушение перфузии, ишемия и гипоксия тканей жизненно

важных органов. ПЭ характеризуется артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с протеинурией, нередко отеками и появлением полиорганной недостаточности [71]. В связи с этим ПЭ следует рассматривать не как самостоятельное заболевание, а как синдром, обусловленный несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери в полной мере обеспечивать потребности развивающегося плода, нередко приводящий к развитию тяжелых осложнений как у матери, так и у ребенка [79]. Однако при этом не ясно, какой это процесс — воспалительный, инфекционный, иммунный, гемодинамический? Чем именно повреждаются эндотелиоциты? В чем характер повреждений [79]?

Причины возникновения ПЭ в настоящее время неизвестны, патогенез изучен недостаточно, выраженность клинко-лабораторных признаков не отражает истинной тяжести патологии. Лечение ПЭ ни патогенетически, ни этиологически не обосновано, доказательная профилактика отсутствует. На сегодняшний день единственным методом лечения тяжелой ПЭ считается родоразрешение по жизненным показаниям со стороны матери, независимо от срока гестации [63, 82].

Наряду с высокими цифрами материнской смертности от ПЭ, возникает вопрос о состоянии здоровья женщины после окончания беременности, осложненной ПЭ. В настоящее время установлено, что в отдаленном будущем ПЭ и гипертензивные расстройства, возникшие во время беременности, будут являться причиной различных заболеваний (инсульт, хроническая гипертензия, ишемическая болезнь сердца, мигрень, заболевания почек), в том числе со смертельным исходом.

Данные, полученные в 2008 году в Норвегии после проведенного крупного исследования в течение 40 лет, показали, что ПЭ способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном будущем, а рождение маловесных детей сопряжено с развитием терминальной почечной недостаточности спустя многие годы после родов у их матерей. Учитывая, что маловесные дети рождаются, как правило, при ПЭ, раннюю ПЭ можно

рассматривать в качестве фактора риска хронической болезни почек [45]. В группе женщин с умеренной ПЭ в анамнезе риск АГ выше в 3,6 раза, с тяжелой — в 6 раз. При наличии двух беременностей с ПЭ риск АГ повышен в 6 раз. Риск тромбоэмболии выше в 1,5–1,9 раза в зависимости от степени ПЭ. Но самое грозное последствие ранней ПЭ — это риск смерти в 20-кратном повышении от сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, накапливается все больше данных о том, что у детей, перенесших преэклампсию, в 2 раза выше риск инсульта во взрослом состоянии, чаще наблюдаются АГ и метаболические расстройства [48, 117, 140, 165, 167, 174].

Материнская смертность при тяжелой ПЭ связана с развитием полиорганной недостаточности, отека головного мозга, острым ДВС-синдромом, массивными кровотечениями, септическими осложнениями, а также сочетанными экстрагенитальными заболеваниями. Анализ случаев материнской смертности от ПЭ в Санкт-Петербурге позволил сделать несколько принципиальных выводов: тяжелые формы развиваются на неблагоприятном соматическом фоне (при болезнях почек со вторичной гипертензией, гипертонической болезни, нарушениях углеводного обмена) [1, 70]. Пролонгирование беременности на фоне срыва механизмов компенсации способствует быстрому развитию мультиорганных нарушений и высокому риску летальных исходов. Большое значение имеет выбор метода родоразрешения, он должен быть своевременным и наиболее бережным. В настоящее время принята более активная позиция при определении допустимости сохранения осложненной беременности, фактический отказ от нагрузки больного организма родами через естественные родовые пути [1].

О данной патологии беременности известно давно. Существуют сведения о знакомстве египтян в Древнем Египте с припадками эклампсии. В IV веке до н.э. Гиппократ описывал заболевание беременных, симптомы которого сравнивал с эпилепсией. Вплоть до начала XVIII века принято было считать, что эклампсия — это специфическая форма эпилепсии, возникающая во время беременности и родов. Революцией в изучении эклампсии выглядят исследования лондонского врача Левера, в работе которого, вышедшей в 1843 году, было показано, что

развитию судорожного синдрома в родах часто предшествуют отеки, протеинурия, пигментные пятна и головные боли. Эти клинические симптомы были описаны как предвестники эклампсии, и как раз тогда был впервые поставлен вопрос о возможности прогнозирования этого осложнения родов.

В России одним из первых к изучению этиологии и патогенеза эклампсии приступил Н. И. Пирогов. На заседании знаменитого Пироговского фрейера он доложил свою работу «Об альбуминурии при эклампсии». Измерение АД в практической медицине до начала XX века не выполнялось, поэтому клинические рассуждения основывались на диагностике альбуминурии и отеков. И только в 1913 году немецким акушером Вильгельмом Цангемейстером описана триада симптомов токсикоза беременных: АГ, протеинурия, отеки.

На протяжении многих лет преэклампсия неоднократно меняла свое название. Так, в 1886 году появился новый термин «нефропатия беременных», который ввел М. Н. Lohlein. Термин «преэклампсия» предложил С. Д. Михнов в 1898 году, описывая клинические предвестники эклампсии. В конце XIX века первое место занимала теория о нарастании специфических токсинов беременности, продуцируемых в плаценте. Суммируя данные литературы и проведя собственные исследования, в 1905 году J. V. DeLee сделал вывод, что эклампсия является результатом действия токсинов крови на нервные центры матери. Позже немецкий гинеколог W. A. Freund предложил термин «токсикоз», или «токсемия беременных». Поиск специфических токсинов не увенчался успехом, поэтому был предложен термин «гестоз» (от лат. *gestatio* — беременность) [83].

И несмотря на то что был предложен еще ряд терминов, Российская академия медицинских наук (РАМН) и Российской ассоциации акушеров-гинекологов в 1996 году на пленуме межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии приняли решение использовать термин «гестоз». В 1994 году вышла Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10), в которой термин «гестоз» заменен на «гипертензивные расстройства во время беременности», что наиболее полно отражает этиопатогенез преэклампсии/эклампсии.

Клинические проявления преэклампсии выражаются в многочисленных симптомах и симптомокомплексах. Со стороны центральной нервной системы: головная боль, фотопсии, парестезии, фибрилляции, судороги. Со стороны сердечно-сосудистой системы: АГ, сердечная недостаточность, гиповолемия. Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в эпигастральной области, изжога, тошнота, рвота. Со стороны системы крови: тромбоцитопения, нарушения гемостаза, гемолитическая анемия. Со стороны плода: задержка развития плода, внутриутробная гипоксия плода, антенатальная гибель плода. Для подтверждения диагноза и объективной оценки степени тяжести ПЭ необходимо комплексное клинико-лабораторное, функциональное и инструментальное обследование матери и плода. Поскольку нет единой точки зрения на этиологию данного осложнения беременности, то и отсутствует общепринятая тактика предупреждения и лечения ПЭ. Существует около 40 теорий этиологии и патогенеза, в связи с чем позднюю ПЭ называют «болезнью теорий». Экспериментальной модели на животных для данного заболевания создать не удалось, поскольку только у человека во время беременности может развиваться АГ. Именно поэтому большинство значимых изысканий в этой области представлены клиническими исследованиями, основанными на предположениях и теориях [71].

Этиология и патогенез ПЭ остаются до настоящего времени предметом дискуссий. Обратимся к многочисленным теориям этого заболевания. Являясь большим акушерским синдромом, ПЭ представляет собой сложное заболевание как результат воздействия генетических, биологических и внешних факторов. Поэтому оправданно комплексное изучение данной патологии. Среди множества теорий развития ПЭ существуют две основные концепции. Согласно первой, ПЭ развивается вследствие нарушения процессов формирования плаценты в ранние сроки беременности. Ряд авторов придерживаются второй концепции и считают, что ПЭ развиваются вследствие иммунологических изменений, происходящих в организме беременной и связанных с неадекватной реакцией материнского организма на антигены плода [59]. В последнее время в науке отмечается



значительный поворот в сторону постгеномных омиксных технологий, составляющих основу персонализированной медицины. OMICs — это большая шкала изучения завершенных биологических процессов, включающих в себя анализ генома человека, анализ транскриптов с геномом путем анализа всех мРНК, анализ конечных продуктов генов — белков, анализ метаболитов — продуктов распада белков. Интерпретация обширных комплексных данных позволяет более точно исследовать патогенез заболевания [48].

В патогенезе преэклампсии придают большое значение окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции. В результате эндотелиальной дисфункции развивается дисбаланс регуляторов ангиогенеза. Возникшая транзиторная гипоксия приводит к инициации комплекса метаболических и молекулярных изменений, вызывающих повышение продукции активных форм кислорода, которые генерируются специальными органеллами клеток — митохондриями [73, 145]. Современные тенденции в изучении ПЭ характеризуются привлечением внимания многочисленных исследователей к ранним срокам беременности. Обнаружение доклинических проявлений заболевания способствует расширению представлений о его патогенезе и определению роли эндотелиальной дисфункции как системного поражения сосудистой системы в развитии клинического симптомокомплекса ПЭ. К числу традиционных факторов риска развития ПЭ относят указание на первые роды, возраст старше 40 лет, семейный анамнез преэклампсии, тяжелую преэклампсию в период беременности, хроническую АГ, сахарный диабет, нефрит, многоплодную беременность, генетическую тромбофилию, антифосфолипидный синдром (АФС), неблагоприятный социальный статус, особенности питания, высокий ИМТ [68, 71]. Исходя из современных представлений о патогенезе преэклампсии, высока вероятность ассоциации этого осложнения с неблагоприятными вариантами генов, вовлеченных в сложный процесс регулирования многообразных функций эндотелия [31]. В соответствии со сложной патофизиологией преэклампсии существует список генов-кандидатов, предрасполагающих к повышенному тромбообразованию [31].

Изучение влияния полиморфизма генов системы детоксикации при обследовании 241 беременной показали, что полиморфизм rs4646903 гена *CYP1A1* ассоциирован с возможным развитием ранней и поздней ПЭ. Авторы предложили использовать генотипирование в расчете индивидуального риска развития ПЭ [32]. В последние годы широко изучается роль плацентарных нарушений в развитии многих акушерских синдромов. Основной акцент направлен на особенности формирования плаценты, начиная с ранних сроков беременности. Недостаточная гестационная перестройка спиральных артерий матки и ее связь с развитием преэклампсии были впервые описаны еще более 40 лет назад. Нарушение маточно-плацентарного кровотока с эпизодами нерегулярной плацентарной перфузии, сменой периодов гипоксии и реоксигенации приводит к развитию окислительного стресса, плацентарной дисфункции, повреждению эндоплазматического ретикулума, нарушению синтеза белков, митохондриальной дисфункции и, в конечном итоге, повреждению эндотелия сосудов матери с развитием эндотелиальной дисфункции. Открытие молекулярных механизмов тромботической микроангиопатии позволяет по-новому взглянуть на патогенез тромботических осложнений, связанных с беременностью, а также на патологию так называемых плацентарных акушерских осложнений, в том числе тяжелых форм ПЭ [79, 81, 95, 117, 120, 143].

Как показали исследования, инвазия трофобласта в децидуальную оболочку и миометрий контролируется главным образом иммунными механизмами [81, 106, 108, 131, 133, 147]. Иммунологический конфликт матери и плода является одной из концепций развития ПЭ. Имплантация плодного яйца и формирование плаценты находятся под иммунологическим контролем, а регуляция иммунных реакций осуществляется благодаря HLA (human leukocyte antigens) — главному комплексу гистосовместимости. Плод несет в себе отцовские гены, являющиеся антигенами для иммунной системы матери. Однако благодаря иммунологическому барьеру — плаценте, не происходит отторжение инородного плода из организма матери [59, 79, 128, 161]. Отсутствие иммунологической толерантности характеризуется нарушением адаптационных, компенсаторных и

регуляторных механизмов, обеспечивающих беременность, вследствие чего материнская аллоиммунная реакция на фетальный аллотрансплантат сопровождается выработкой различных антител и иммунных комплексов. Циркулирующие иммунные комплексы, накапливаясь в крови в различных тканях организма, приводят к запуску сложных иммунологических механизмов. При этом происходят активация эндотелиальных клеток, развитие острого эндотелиоза с последующей эндотелиальной дисфункцией [29, 59, 81, 79]. При изучении патоморфологических особенностей различных тканей и органов у женщин с ПЭ выявляются депозиты, содержащие иммуноглобулины и провоспалительные цитокины. В сосудах плаценты, печени, почек часто наблюдаются признаки иммунного васкулита [59, 95, 117]. Клубочковый эндотелиоз почек носит специфический характер тромботической микроангиопатии, которая характеризуется отеком эндотелия с потерей эндотелиальных отверстий и окклюзией просвета капилляров. Результаты многочисленных исследований подтверждают концепцию иммунологического конфликта с развитием синдрома системного воспалительного ответа [59, 161, 162]. Открытие молекулярных механизмов тромботической микроангиопатии позволяет по-новому взглянуть на патогенез тромботических осложнений, связанных с беременностью, а также на патологию так называемых плацентарных акушерских осложнений, в том числе тяжелых форм ПЭ. Беременность — один из важных триггерных факторов для развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). В 12–31% случаев ГУС/ТТП развивается во время беременности или в раннем послеродовом периоде. Причиной тому является физиологическое повышение фактора Виллебранда, активное потребление и истощение запасов ADAMTS 13, что усугубляет ранее скрытый дефицит этого фермента. Такие механизмы могут играть важную роль в патогенезе тяжелых плацентарных нарушений во время беременности, в том числе ПЭ, HELLP-синдроме, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты [37]. Так, в 1983 году Schmorl обнаружил клетки трофобласта в материнском легком при ПЭ [8, 11, 20, 73, 95, 117]. Так называемый «фетальный микрохемиризм» может способствовать развитию

материнской иммунологической дисфункции, наблюдаемой при ПЭ и сохраняющейся длительное время уже после завершения беременности [81]. Это является предметом активного изучения. Множество исследований указывает на дизрегуляцию активации комплемента как в материнской циркуляции, так и в плаценте у женщин с ПЭ. Данный факт позволяет обосновать терапевтическую возможность регуляции системы комплемента. Результаты ряда проведенных исследований показали, что возможной причиной преэклампсии может стать первичная плацентарная недостаточность, которая развивается на фоне угрозы прерывания беременности. Так, риск развития преэклампсии значительно ниже при приеме препаратов прогестерона при клинических проявлениях угрожающего аборта [31]. Исследования С. Dragosloveanu в 2014 году показали неблагоприятную роль вируса папилломы человека, который может повредить трофобласт и вызвать угрозу аборта, что также связывают с возможной причиной ПЭ.

С точки зрения подходов к профилактике и лечению преэклампсии важно учитывать существование двух фенотипических проявлений: ранней (плацентарная) и поздней (материнская) ПЭ. Так, ранняя преэклампсия ассоциирована с высокой степенью нарушения процессов инвазии вневорсинчатого трофобласта в спиральные артерии матки, недостаточностью волн цитотрофобластной инвазии, снижением маркеров ангиогенеза, гипотрофическими изменениями плаценты и плода. Осложнения ранней ПЭ ассоциированы с развитием синдрома задержки развития плода (СЗРП), преждевременными родами, антенатальной гибелью плода и относятся к группе «плацентарных расстройств» [9]. Для поздней ПЭ характерны частичное нарушение процессов инвазии трофобласта, недостаточное ремоделирование спиральных артерий и возможность компенсации и обратимости морфологических изменений [29, 176]. На основании проспективного когортного исследования 70 пациенток было показано, что важным клиническим отличием служит более раннее начало патологического процесса. Классические клинические проявления, такие как гипертензия и протеинурия, не являются ведущими для характеристики тяжести состояния. Чаще встречаются

плацентарная недостаточность, метаболические нарушения и чрезмерная активация гемостаза с потреблением форменных элементов крови, в первую очередь тромбоцитов. При ранней ПЭ наблюдается большое количество перинатальных неблагоприятных исходов [11, 126, 181]. Известно, что эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению проницаемости сосудов и системному воспалительному ответу, служит важнейшей составляющей патогенеза ПЭ. Вследствие формирования системного воспалительного ответа изменяется функциональная активность лейкоцитов, усиливается экспрессия молекул адгезии, стимулируется миграция клеток в зону воспаления. Исследования 150 беременных показало, что в группе с тяжелой ПЭ отмечено снижение CD62L + нейтрофилов, повышение содержания CX3C1 + моноциты и нейтрофилы и ДЭ по сравнению с контрольной группой и умеренной ПЭ [58].

Одним из прорывов в понимании природы ПЭ является обнаружение повышенной экспрессии растворимого тирозинкиназного рецептора (sFlt-1) в ишемизированной плаценте. Тирозинкиназный рецептор выступает антагонистом фактора роста плаценты (PlGF). При ПЭ повышенный синтез sFlt-1 приводит к снижению уровня свободно циркулирующего PlGF, что ассоциируется с дисфункцией эндотелиальных клеток. Дисфункция эндотелия реализуется в виде гипертензии, протеинурии и других проявлений ПЭ. В связи с этим sFlt-1 может играть ключевую роль в ограничении роста плаценты, задержке роста плода, АГ, протеинурии [59, 161, 162].

## 1.2 Современные возможности прогнозирования преэклампсии

Актуальность поиска возможности раннего прогнозирования ПЭ, заблаговременно до появления клинических признаков, остается на протяжении многих лет. Первичная профилактика возможна лишь тогда, когда известна и может быть устранена причина заболевания.

В настоящее время известно более 200 клинических и прогностических тестов для определения ПЭ беременных. Однако ни один из них не является

идеальным, обладающим высокой специфичностью и чувствительностью в качестве скрининг-теста в клинической практике, простотой исполнения и дешевизной. В последние годы активно идет поиск новых методов возможности раннего скрининга, ученые работают над попыткой сместить раннюю диагностику ПЭ в I триместр беременности.

Несмотря на успехи, достигнутые в фундаментальных научных дисциплинах, значительное число неблагоприятных исходов для матери и плода связывается с трудностями ранней доклинической диагностики гипертензивных осложнений и ПЭ [17]. Прогнозировать развитие ПЭ и исходы достаточно сложно, так как клинические симптомы не специфичны и могут скрываться под «маской других заболеваний». Прогнозирования ПЭ тесно связаны с накопившимися знаниями о патогенезе заболевания. Факторы риска ПЭ многочисленны. Но основными считаются возраст более 40 лет, низкий уровень образования, высокий ИМТ, первая беременность, многоплодие, хроническая АГ, гестационный сахарный диабет, заболевания почек и печени, тяжелая анемия, ПЭ у родственников первой линии, АФС. Существующие клинические и лабораторные изменения, такие как АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., протеинурия  $\geq 300$  мг/сут или протеин/креатинин  $\geq 30$  мг/ммоль, почечная недостаточность — креатинин плазмы  $\geq 90$  мкмоль/л или олигурия, повышение креатинина сыворотки крови, поражение печени или сильный болевой синдром в эпигастрии, неврологические нарушения, гематологические нарушения (тромбоцитопения, синдром ДВС, гемолиз), СЗРП, показывают симптомы уже развернувшегося заболевания [68, 71].

Традиционный скрининг ПЭ основан на оценке факторов риска со стороны матери: масса тела, курение, раса, методы контрацепции, наличие сахарного диабета, АГ, тромбофилии, отягощенный акушерско-гинекологического анамнеза (привычное невынашивание). Однако скрининг, основанный только на оценке факторов риска со стороны матери, отличается низкой чувствительностью и высокими показателями ложноотрицательных результатов. Наряду с генетической предрасположенностью к ПЭ выделяют ряд параметров, которые

могут быть выявлены задолго до клинических проявлений заболевания. Это особенности гемодинамики, нарушения сосудистого сопротивления, фетоплацентарного комплекса и почек, а также эндотелиальная дисфункция и оксидантный стресс [17]. Прогностические возможности измерения АД в отношении развития ПЭ у беременных были обобщены в систематическом обзоре, в который были включены 34 исследования, содержащие информацию о 60 599 пациентках, у 3341 из которых зарегистрирована ПЭ. В результате проведенного анализа установлено, что чувствительность определения диастолического АД и систолического АД (САД) в отношении развития ПЭ была одинаковой и составила 35%.

Начиная с 1980-х годов активное внедрение ультразвукового метода исследования плода, плаценты, фетоплацентарного кровообращения дало новые возможности диагностики в клинической практике.

Допплерография маточных сосудов. Ультразвуковое исследование, расширенное ультразвуковой доплерометрией, позволило изучить и оценить гемодинамические процессы в системе мать–плацента–плод [16, 23, 33, 42, 43]. Ультразвуковая доплерометрия плода, позволяющая на сроках 20–24 недели прогнозировать течение беременности и задержку развития плода, указывает на выраженную фетоплацентарную недостаточность (ФПН). У данного метода исследования есть недостаток — выявляемые нарушения кровотока, в том числе ФПН, выявляются и становятся значимыми, когда преэклампсия уже развилась.

Таким образом, теории скрининга, в основе которых лежит доплерометрия, строятся на изучении маточно-плацентарного кровообращения. Оценкой маточно-плацентарного кровообращения служит показатель кривых скоростей кровотока (КСК) маточных артерий. Диагностическими критериями КСК являются следующие индексы сосудистого сопротивления.

- ИР — индекс резистентности, предложенный в 1974 году Pourcelot. Это соотношение разницы между максимальной систолической (С) и конечной диастолической (Д) скоростями к максимальной систолической скорости кровотока (С):  $ИР = (С - Д)/С$ .

- ПИ — пульсационный индекс, предложенный Gosling и King в 1975 году. Индекс рассчитывается как соотношение разности максимальной систолической (С) и конечной диастолической (Д) скоростей к средней скорости кровотока (М):  $ПИ = (С - Д)/М$ .
- СДО — систоло-диастолическое отношение, предложенное Stuart и соавт. в 1980 году. СДО представляет собой отношение максимальной систолической (С) и конечной диастолической (Д) скорости кровотока.  $СДО = С/Д$ .
- ПК — плацентарный коэффициент, предложен в 1990 году А. П. Стрижаковым. ПК учитывает изменение как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровотока, который выявляет минимальные отклонения от нормативных значений параметров кровообращения в функциональной системе мать–плацента–плод.

$$ПК = 1/(СДО_{ма} + СДО_{ап}),$$

где  $СДО_{ма}$ ,  $СДО_{ап}$  — систоло-диастолическое отношение в маточной артерии и артерии пуповины соответственно.

Как показывает анализ результатов проведенных исследований по прогнозированию ПЭ, наибольшая перспектива для раннего прогнозирования принадлежит, помимо доплерометрии, ангиогенным факторам и факторам, указывающим на дисфункцию фетоплацентарного комплекса. Учеными была доказана зависимость между скоростью кровотока в аркуатных артериях в конце диастолы и неполноценностью инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии. Одним из глубоко исследованных за последние 40–50 лет методов попытки прогнозирования ПЭ во II и III триместрах является доплерометрия, позволяющая выявить гемодинамические изменения, которые происходят в плаценте, нарушение инвазии цитотрофобласта, изменение в маточных артериях, приводящие к нарушению нормального развития плода, СЗРП и развитие преэклампсии. При отсутствии физиологической трансформации спиральных артерий происходит повышение резистентности кровотока в них и в маточных артериях. Допплерометрия с целью раннего выявления нарушений в системе



мать–плацента–плод, приводящих к ПЭ, используется с 17–18-й недели беременности. Оценка возможностей доплерометрии для прогнозирования ПЭ была проведена в систематическом обзоре J. S. Crossen [17]. В исследование было включено 80 тыс. беременных, из которых у 2498 развилась ПЭ. Авторы показали, что прогностические возможности доплерометрии были менее точными в I триместре беременности по сравнению со II триместром. Пульсационный индекс (ПИ) изолированно (чувствительность составила 20–59%, специфичность — 56–100%) либо в комбинации с постоянной дикротической выемкой после 24 недель (чувствительность — 5–42%, специфичность — 97–100%) является более достоверным параметром доплерометрии для прогнозирования ПЭ [17, 143, 179, 180]. Метаанализ, проведенный Velaunthar и соавт. в 2014 году, включил 18 исследований с общей численностью беременных почти 56 тыс. Авторы оценили использование доплерометрии маточных артерий для прогнозирования ПЭ, СЗРП, мертворождения и отслойки плаценты в популяции низкого риска. Патологическим считался кровоток в маточных артериях (ПИ и индексом резистентности)  $\geq 90$  перцентилей. Тест продемонстрировал высокую специфичность (93,4%, 95% ДИ 88,6–94,6%), но низкую чувствительность (47,8% ДИ 39,0–56,8%) Использование трехмерной эхографии плаценты показало свою многообещающую перспективу, однако отсутствие крупномасштабных исследований не дает возможности валидирования данной методики [65].

По данным разных авторов, проводивших доплерометрический метод исследования в I и II триместрах на сроках 19–20, 23 недели, колебания чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов имеют достаточно широкие пределы. Признавая большую значимость определения характера кровотока в ранние сроки беременности, следует полагать, что при этом нарушается безопасность метода для данных сроков гестации. В литературе существуют противоречивые мнения об оптимальном сроке проведения доплеровского исследования для успешного выявления беременных группы риска по развитию преэклампсии.

А. Т. Papageorghiou в 2001 году показал, что чувствительность доплерометрии маточных артерий (значение ПИ >95 перцентиля) для прогнозирования ПЭ снижается, если исследование проводится в I триместре. Но М. В. Медведев и А. Ю. Блинов в своем проспективном сквозном обследовании 648 пациенток с одноплодной беременностью в сроки 11–40 недель разработали нормативные показатели ПИ кривых скоростей кровотока, которые могут быть использованы как в ранние сроки беременности для прогнозирования ПЭ и задержки внутриутробного роста плода, так и для оценки степени тяжести нарушений маточно-плацентарного и плодового кровотока в случае их появления в III триместре [42]. Недостатками данного метода исследования являются отсутствие ультразвукового оборудования экспертного класса во многих амбулаторных учреждениях, недостаточное количество специалистов, владеющих данным методом исследования, а также большой поток пациентов, требующих рутинного УЗИ.

В последние годы появляются работы, посвященные прогнозированию ПЭ в I триместре беременности. Сущность данного метода заключается в сочетании методов изучения кровотока в маточных артериях с биохимическими маркерами [49, 123]. Среди биохимических маркеров можно выделить маркеры фетоплацентарной недостаточности, такие как  $\beta$ -ХГЧ, ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (Pregnancy-associated Plasma Protein-A, PAPP-A),  $\alpha$ -фетопротеин, ингибин А. Биохимическое определение содержания эмбриональных маркерных белков в крови беременной используется для выявления женщин с высоким риском рождения детей с пороками развития и/или хромосомной патологией. В I триместре при сроке 11–14 недель беременности пренатальный скрининг включает свободную  $\beta$ -субъединицу хорионического гонадотропина и ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A). Низкое значение PAPP-A в 11–14 недель беременности определяется у женщин, у которых в последствие развилась ПЭ. Чувствительность метода (при PAPP-A <0,4 МоМ) для прогнозирования развития ПЭ составила 10%, специфичность — 94%, то есть только определение эмбрионального белка в крови является малоинформативным. Однако картина меняется, когда исследование

биохимических маркеров сочетается с доплерометрией. Комбинированное использование нескольких маркеров позволяет прогнозировать ПЭ с большей точностью [143]. Основоположником биохимического скрининга I триместра был К. Spencer, который посвятил много работ изучению PAPP-A изолировано и в сочетании с доплерометрией. В 2008 году К. Spencer доказал, что частота выявления ПЭ при сочетанном использовании биохимического маркера и доплерометрии составила 62,1%. Р. И. Шалина и соавт. в своей работе «Возможности прогнозирования и профилактики гестоза в I триместре беременности» указали на то, что с 1980-х годов было обследовано более 1000 беременных. У беременных на сроке 11–14 недель гестации исследовали кровотоки в маточных артериях и определяли биохимические маркеры (PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ,  $\alpha$ -фетопротеин). Данное исследование касалось изучения патогенеза, диагностики и профилактики преэклампсии. На ранних этапах работы диагностика ПЭ осуществлялась в основном в конце II и начале III триместров. В настоящее время акцент прогнозирования ПЭ смещается на I триместр беременности. По данным, полученным Р. И. Шалиной, О. В. Коноваловой, при прогнозировании преэклампсии в I триместре чувствительность составила от 27 до 89,9%, специфичность — от 56 до 85,1%, прогностическая ценность положительного результата — от 6,7 до 81%, отрицательного результата — от 63 до 99,5% [93].

В настоящее время накапливается опыт определения ингибитора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы буфадиенолидной природы — маринобуфогенин (МБГ). С. Н. Гайдуков, И. В. Аверина приводят данные обследования 15 беременных с ПЭ средней степени тяжести, в III триместре у которых определяли активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в эритроцитах. Развитие ПЭ сопровождалось увеличением в 2 раза уровня содержания МБГ в плазме крови по сравнению с концентрацией этого гормона у женщин с неосложненной беременностью [14, 24]. Существенная роль в развитии ПЭ принадлежит плаценте. В настоящее время предложен ряд гипотез роли плаценты в развитии эндотелиальной дисфункции. Однако достоверным морфологическим критерием ПЭ являются задержки первой (в 6–8 недель) и, что более существенно, второй (14–16 недель) волны инвазии цитотрофобласта в

стенки маточно-плацентарных артерий. Наиболее изученными оказались ангиогенные молекулы, которые необходимы для нормальной плацентации. Из всех изученных биохимических маркеров наиболее значимым оказался плацентарный фактор роста (PlGF). Преимущества оценки PlGF состоит в том, концентрация этого фактора роста отражает процессы плацентации, ангиогенеза, инвазии цитотрофобласта в материнские спиральные артерии, а также в том, что он может быть определен в ранних сроках гестации. Масштабные исследования эффективности пренатального скрининга ранней формы ПЭ и ЗВРП были проведены в рамках Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF) под руководством Kypros Nicolaides, в ходе которых изучена прогностическая ценность критериев оцениваемых факторов. Вывод этих исследований: PlGF является эффективным маркером ПЭ с ранним началом и рекомендованным FMF и может быть рекомендован как скрининг ПЭ в сочетании с материнскими анамнестическими факторами (раса, ИМТ, паритет, отягощенный акушерский анамнез, АД, ПИ в МА, уровень PAPP-A в материнской сыворотке, уровень PlGF в материнской сыворотке). Скрининг в такой комбинации достигает 90% выявленных случаев ПЭ у беременных, у которых начнется ПЭ с ранним началом и 45% с поздней ПЭ.

В настоящее время научным обществом признано, что причиной дисфункции эндотелия, составляющей основу патогенеза ПЭ, становятся ангиогенный дисбаланс и повреждающее действие растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), которая является растворимым рецептором сосудистого эндотелиального фактора роста-1 (sVEGFR1) [6, 80, 155, 175, 170]. В настоящее время доказано, что наиболее чувствительным и специфичным прогностическим показателем ПЭ является соотношение fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста: sFlt-1/PlGF. Чувствительность данного прогнозирования достигает 89%, а специфичность — 97% [39, 173]. Было показано, что снижение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются задолго до проявления клинических признаков ПЭ и могут быть скрининговыми тестами уже в I триместре беременности [39, 106, 173].

Материнские сывороточные маркеры являются минимальным инвазивным тестом плодовой и плацентарной эндокринной и эндотелиальной дисфункции. Из 7 маркеров наиболее прогностически значимыми являются плацентарный фактор роста (PlGF) и биохимический маркер (PAPP-A). Оба маркера продемонстрировали свою пользу при скрининге в 11–13 недель и являются частью платформы автоматического определения при скрининге I триместра. Тем не менее продолжается работы для выявления и оценки других сывороточных маркеров (матриксная металлопротеиназа, интерлейкин-1 $\beta$ , аполипротеин С II и С III). Эти исследования находятся в стадии разработки. Нуклеиновые кислоты в материнской плазме также требуют дальнейших исследований для подтверждения данных находок в других популяционных группах [65].

В последние годы все чаще для прогнозирования преэклампсии предлагаются некие математические модели. Одной из таких является модель с использованием в I триместре оценки ПИ маточных артерий при 3D-доплерографии. С появлением в 2004 году трехмерной энергетической доплеровской (3DPD) ангиографии стала возможной прямая количественная оценка васкуляризации плаценты и миометрия, изменения плацентарного ложа. А. М. Холин и З. С. Ходжаева в 2018 году в своем исследовании показали, что оценка васкуляризации плацентарного ложа в I триместре (на сроке с 11+0 по 13+6 недель беременности) с помощью 3D-энергетической доплерометрии обладает хорошим потенциалом по прогнозированию ПЭ в комбинированных моделях (сбор анамнеза, материнский фактор риска, данные среднего АД, плацентарный фактора роста (PlGF), плазменный протеина А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A)). Но в то же время исследователями сделано заключение о непреодолимой на данном этапе трудности: исследования должны выполняться только на одном ультразвуковом аппарате Voluson E8 Expert, так как встроенный алгоритм расчета индексов васкуляризации претерпевает изменения в различных поколениях машин, приводя к различным результатам на разных ультразвуковых аппаратах [65, 76]. Прогнозирование преэклампсии в I триместре осуществлялось на основе клиничко-анамнестических факторов, биомаркеров и

3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа [65, 76, 155, 170].

### Параметры, характеризующие эндотелиальную дисфункцию и оксидантный стресс

Маркерами развивающейся эндотелиальной дисфункции могут служить сосудистые клеточные молекулы адгезии, внутриклеточные молекулы адгезии, эндотелин-1, фибронектин, тромбоксан, простациклин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), специфический растворимый рецептор тирозинкиназы-1 (sFlt-1), гомоцистеин. В настоящее время хорошо известно нарушение баланса тромбоксан/простациклин в генезе сосудисто-тромбоцитарных нарушений, которые сопровождаются гиперагрегацией тромбоцитов при ПЭ. Соотношение простациклин/тромбоксан  $<3,0$  в сроке 22–26 недель беременности обладает высокой диагностической точностью для прогноза развития ПЭ до начала клинических проявлений. А. Hunter и соавт. в 2000 году сообщили о значительном возрастании концентрации VEGF в сыворотке за несколько недель до клинических проявлений ПЭ. Впервые у женщин с ПЭ снижение сывороточного уровня плацентарного фактора роста отмечено при сроке беременности менее 15 недель, что может быть использовано до клинических проявлений ПЭ. С. Lam и соавт. выявили высокий уровень специфического рецептора sFlt-1, который отмечен не только при развитии ПЭ, но и появляется в течение нескольких недель до ее развития. Повышение концентрации гомоцистеина в крови приводит к активации и повреждению эндотелиальных клеток. L. E. Magnini показал высокое содержание концентрации гомоцистеина у женщин с нормальными цифрами АД, в последствии у которых развилась ПЭ.

## Параметры, отражающие дисфункцию почек

Принимая во внимание, что вазодилататор калликреин оказывает паракринное воздействие на изменения АД, изучена его возможность для прогнозирования ПЭ. Так, у женщин с высоким АД и у беременных с ПЭ в последствии, значения калликреина в моче были существенно ниже, чем у беременных с нормальным АД. Соотношение калликреин/креатинин  $<200$  в 16–20 недель свидетельствует о риске развития ПЭ в III триместре беременности. В 2006 году J. S. Chossen в систематическом обзоре определил возможность использования мочевой кислоты в сыворотке крови для прогнозирования ПЭ. Однако анализ пяти публикаций показал, что повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в качестве теста для прогнозирования ПЭ имеет низкую чувствительность и специфичность.

## Параметры, отражающие нарушения эндокринной функции фетоплацентарного комплекса

Низкие значения PAPP-A (менее 0,4 МоМ) в 11–14 недель беременности определяют среди женщин, у которых в последствие развилась ПЭ. Чувствительность метода составила 10%, специфичность — 94%. Таким образом, изолированное определение белка обладает низкой прогностической ценностью. Повышение концентрации ХГЧ в крови при скрининге в 15–18 недель указывает на возможность возникновения ПЭ. Показатели АФП выше у женщин с ПЭ [78]. Результаты исследований также показали, что низкий уровень эстриола во II триместре способствует развитию ПЭ с чувствительностью 6–33% и специфичностью 75–96% [140]. Повышение ингибина А (1,55 МоМ) в группе женщин, у которых развилась ПЭ, достоверно выше, чем в контрольной группе. В последние годы опубликованы данные о возможности использования

плацентарного белка PP13 в качестве прогностического маркера ПЭ, а также сведения о значимости его снижение в I триместре [34, 47, 178, 148]. Принимая роль воспаления в эндотелиальной дисфункции, авторы обнаружили в сыворотке крови беременных с ПЭ повышенный уровень интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа. Уже с 8 недель отмечалось повышение концентрации интерлейкина-2. Далее авторы исследовали роль факторов роста в прогнозировании ПЭ и показали снижение плацентарного фактора роста (PlGF) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) у пациенток с ПЭ, а также у тех, которых далее развивалась ПЭ [48]. Кроме того, данные литературы о роли внеклеточной ДНК плода показали, что повышение уровня плодового ДНК в материнской крови может быть использовано в прогнозе больших акушерских синдромов, таких как ПЭ, ПР, СЗРП. Наиболее вероятным механизмом повышения ДНК в крови является усиление апоптотических, некротических воспалительных процессов в плаценте. В недавних работах было показано, что именно уровень внеклеточной ДНК плода достоверно отличает тяжелую ПЭ от HELLP-синдрома [25, 48, 174]. Проведенные данные молекулярно-генетического исследования выявили достоверное снижение уровня плацентарной экспрессии гена *PON2* у пациенток с ПЭ. При этом при тяжелой ПЭ данный показатель оказался ниже, чем у женщин с умеренной ПЭ. Полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень экспрессии *PON2* является возможным предиктором ПЭ [7].

В поисках неинвазивных предикторов ПЭ появились работы зарубежных (Buhimschi, Carty et. al) и отечественных исследователей о пептидоме мочи. Так, по данным авторов, фрагменты белка  $\alpha_1$ -антитрепсина и альбумина отмечаются в моче женщин до дебюта клинических симптомов ПЭ. Также обнаруживаются в 28 недель до симптомов ПЭ пептиды, которые образуются в процессе деградации продуктов фибриногена, коллагена, уромодулина. В плаценте женщин с ПЭ также отмечен повышенный уровень белков — предшественников амилоида, что косвенно может свидетельствовать о нарушенном процессе клиренса неверно свернутых белков. Таким образом, протеинурия во время беременности может



рассматриваться не только как результат нарушения целостности гломерулярного барьера, но и как дополнительный способ удаления агрегатов белка. Подобные результаты получены отечественными исследователями. Было показано, что фрагменты  $\alpha$ -цепей  $\alpha$ -антиприпсинаколлагенов типа I и III и уробилина специфичны для тяжелой ПЭ [48].

В настоящее время широко обсуждается роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в качестве важного механизма развития АГ и протеинурии у пациенток с ПЭ. Установлено, что в момент развития ПЭ наблюдается дефицит васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), вызванный циркулирующими рецепторами к VEGF, идентифицированными как растворимые fms-подобные тирозинкиназы-1, которую ишемизированная плацента начинает синтезировать за 5–6 недель до клинической манифестации ПЭ. Эти факторы ингибируют как VEGF, так и плацентарный фактор роста PlGF, который должен обеспечивать нормальное развитие и функционирование плаценты. Однако, циркулируя в кровотоке матери в большом количестве, они начинают вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ. Дефицит VEGF может лежать в основе системной эндотелиальной дисфункции, почечной ТМА, повреждения подоцитов с распластанием их ножек и, как следствие, вести к развитию АГ, нарушению функции почек и протеинурии [12, 19, 45, 101]. На сегодняшний день исследование маркеров ангиогенеза: плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), которые являются показателями рецепторного фактора роста эндотелия сосудов, показало связь с возникновением преэклампсии [19, 75]. Уменьшение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов ПЭ и могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности. В связи с этим обнаружение изменений в соотношении уровня PlGF и sFlt-1 в течение беременности может сыграть важную дополнительную роль для прогнозирования диагноза ПЭ (чувствительность тестов — 89%, специфичность — 97%). Это может явиться

инструментом для определения риска развития преэклампсии задолго до ее наступления. В рамках исследования PROGNOSIS в 30 клиниках разных регионов мира были собраны образцы и клинические данные у 1273 беременных с клиническими подозрениями на ПЭ, со сроком беременности с 24 недель до 36 недель + 6 дней. Был установлен единый уровень соотношения sFlt-1 и PlGF, равный 38. [31, 54]. Исследование Preos, проведенное E. Kleinc и соавт. в Германии, явилось первым исследованием, которое продемонстрировало влияние тестирования отношения sFlt-1/PlGF на принятие клинических решений врачей при ведении беременных с подозрением на ПЭ в повседневной клинической практике [31, 59]. В обследование были включены 118 пациенток в соответствии с протоколом. Для 16,9% пациенток соотношение sFlt-1/PlGF повлияло на решение врача об их госпитализации. Для 11,0% пациенток результат sFlt-1/PlGF повлиял на решение исследователя не госпитализировать пациента. Для 5,9% пациенток результат sFlt-1/PlGF повлиял на изменение тактики врача: исследователи госпитализировали пациентку после первоначального принятия решения не госпитализировать ее. Все изменения, касающиеся госпитализации, были оценены по мере необходимости независимым Комитетом. Измененные решения по госпитализации и применение других клинических процедур совпали с положительным исходом родоразрешения для матери и новорожденного. Таким образом, авторы показали, что тест может быть успешно использован не только для прогнозирования ПЭ, но и для принятия решения о госпитализации беременной в стационар [31]. При анализе маркеров ПЭ у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий было показано, что 90% полученных значений располагались в пределах референсных интервалов, рассчитанных для спонтанной неосложненной беременности. Кроме того, проводимые исследования установили наибольшую диагностическую значимость применения соотношения sFlt-1/PlGF не только для ПЭ, но и ее тяжести [31]. Данные, полученные отечественными исследователями (Т. В. Кирсанов и др.), показали, что у беременных с HELLP-синдромом соотношение sFlt-1/PlGF достоверно ниже, чем у пациенток с тяжелой ПЭ. По-видимому, ПЭ является

триггером для развития HELLP-синдрома, который надо рассматривать как комплемент-опосредованной ТМА [27]. Важно: АСОG в рекомендациях 2013 года указывает на возможность постановки диагноза «тяжелая преэклампсия» при наличии АГ и других признаков тяжелой преэклампсии даже при отсутствии протеинурии! Полиорганность поражения при преэклампсии определяет разнообразие клинических проявлений и осложнений. Любые клинические симптомы у беременной всегда необходимо рассматривать с точки зрения ПЭ, а уже затем с точки зрения экстрагенитальной патологии. В последние годы в литературе и клинической практике отмечается увеличение частоты «атипичной преэклампсии». Под этим термином принято считать ПЭ с гипертензией, но без протеинурии, или протеинурию без гипертензии при наличии следующих факторов (головная боль, не купирующаяся анальгетиками, нарушение зрения, тошнота и рвота, боли в правом подреберье и эпигастрии), снижение числа тромбоцитов менее  $100\ 000/\text{мм}^3$ , повышение АЛТ и АСТ, лактатдегидрогеназы в 2 раза, креатинин в сыворотке крови более 1,2 мг/дл. Также к атипичному течению относят гипертензию и протеинурию, появившуюся до 20 недель беременности, и преэклампсию, развившуюся в течение 48 часов после родов. Можно сказать, что «атипичная преэклампсия» — это диагноз, при котором классические оценки степени тяжести не соответствуют состоянию пациентки. В литературе описан «синдром задней обратимой энцефалопатии» (PRES), который диагностируется при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Клинически это головокружение, тошнота, нарушение сознания и зрения различной степени тяжести, которые имеют обратимые изменения при своевременной адекватной терапии.

HELLP-синдром остается одним из самых тяжелых осложнений беременности, сопровождается поражением печени и других органов. В некоторых случаях синдром может проявляться лабораторно только снижением функции тромбоцитов, что делает диагностику сложной и требует междисциплинарного подхода к акушерским пациентам; дает высокую материнскую (до 24%) и перинатальную (8–60%) летальность. В 70% случаев

развивается до родов, чаще с 27–37-й недели, в 10% случаев развивается до 27 недель беременности или после 37 недель. В 30% случаев проявляется после родов (48, реже — 72 часа), и тогда вероятность неблагоприятного исхода выше, так как чаще развиваются поражение почек и отек легких. Факторы риска — патологические прибавки массы тела, отеки (у 50%) беременных. Начало, как правило, внезапное. Клинические симптомы: боли в правом верхнем квадранте живота, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, головная боль, реже — нарушение зрения. Лабораторные данные характеризуются тромбоцитопенией и повышением печеночных ферментов. Тяжесть состояния увеличивается от III класса к I. Классификация Mississippi: I класс — количество тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$ , гемолиз ЛДГ  $>600$  ЕД/л; II класс — количество тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$ , гемолиз ЛДГ  $>600$  ЕД/л и повышение уровня АСТ  $>70$  ЕД/л; III класс — количество тромбоцитов  $<150 \times 10^9/\text{л}$ , гемолиз ЛДГ  $>600$  ЕД/л и повышение уровня АСТ  $>40$  ЕД/л [27, 50].

### 1.3 Использование систем оценки качества медицинской помощи в акушерской практике

Одним из важных аспектов в диагностике и лечении преэклампсии является качество оказываемой медицинской помощи. Почти четвертая часть страховых медицинских организаций (СМО) в РФ для оценки КМП используют методы количественной экспертной оценки, к которым относится методика интегрированной оценки качества (МИОК) медицинской помощи и ее модификации. Эта методика была разработана задолго до создания в стране системы обязательного медицинского страхования (ОМС) и рекомендована к применению МЗ РСФСР в 1987 году. Она лежит в основе АТЭ КМП, которая имеет целый ряд преимуществ перед старой версией [26, 90, 91]. Представляемый метод экспертизы КМП создавался в два этапа.

На первом этапе (1984–1990) изучались сведения о причинах и следствиях врачебных ошибок, разрабатывалась и внедрялась в практику МИОК и анализировались перспективы ее дальнейшего применения и развития. Особое внимание в это время уделялось формированию перечня типичных выражений мнения экспертов при описании врачебных ошибок и их следствий, который в дальнейшем лег в основу формализованного языка экспертизы КМП.

На втором этапе (1991–1996) разрабатывалась АТЭ КМП, уточнялись программы и возможности обучения врачей ее применению в практике, выполнялась работа по созданию понятийного аппарата, готовилась инструктивно-методическая документация по организации и проведению экспертизы КМП. В это же время была обоснована возможность использования результатов экспертизы для улучшения КМП [26, 90, 91].

За основу построения дефиниции КМП были взяты рекомендации экспертной группы Европейского регионального бюро ВОЗ «Принципы обеспечения качества». Согласно этим рекомендациям, при формировании индивидуальных и общих программ качества необходимо учитывать и оценивать четыре следующих компонента:

- 1) соблюдение медицинских технологий (выполнение врачебного процесса);
- 2) оптимальность использования ресурсов;
- 3) риск травм и заболеваний в результате медицинского вмешательства;
- 4) удовлетворенность потребителя (пациента) медицинским обслуживанием.

Перечисленные компоненты присутствуют и могут оцениваться при каждом случае взаимодействия врача и пациента (то есть по каждому конкретному случаю ведения пациента), и следовательно, должны лежать в основе определения КМП. На этой основе разработано согласованное с практическими врачами и руководителями здравоохранения определение, согласно которому качество медицинской помощи — это свойство процесса взаимодействия врача и пациента, определяемое состоянием его существенных признаков: выполнением

медицинских технологий, риском прогрессирования имеющегося у пациента заболевания и возникновения нового патологического процесса; оптимальностью использования ресурсов здравоохранения; удовлетворенностью потребителей медицинской помощи.

Данное определение соответствует представлению о том, что качество как свойство медицинской помощи, прежде всего, создается в ходе лечебно-диагностического процесса врачом (группой врачей), располагающим определенными видами ресурсов (диагностики, лечения, финансовыми) и использующим их в соответствии со своей квалификацией [90, 91].

На состояние КМП влияет множество факторов, как внутренних (квалификация врача, тяжесть заболевания, взаимоотношения с пациентом и др.), так и внешних (наличие диагностических и лекарственных ресурсов, организация медицинской помощи и др.). Основным управляемым фактором, находящимся в пределах компетенции руководителя любого медицинского учреждения и влияющим на состояние качества процесса медицинской помощи, являются ошибки врачей, оказывающие негативное влияние на компоненты КМП [90, 91].

До настоящего времени среди врачей, юристов и других потребителей медицинской помощи, включая пациентов и представителей страховых медицинских организаций, нет согласованного представления о том, что такое врачебная ошибка. Их часто путают с медицинскими ошибками (неправильными действиями или бездействием, которые привели к неблагоприятным следствиям, но зависели не от врачей, а от условий оказания помощи), ятрогениями (то есть ухудшением состояния пациента вследствие медицинского вмешательства) и даже с преступлениями, хотя ни в уголовном, ни в гражданском законодательстве РФ термина «врачебная ошибка» нет. Так что все-таки следует понимать под врачебной ошибкой? Согласно одному из самых известных определений врачебной ошибки — это неправильное действие (бездействие) врача, имеющее в своей основе несовершенство современной науки, объективные условия работы, незнание или неспособность применять имеющиеся знания в практике. В приведенном определении объединены причины ошибок, которые отечественные

авторы традиционно разделяли на объективные и субъективные. В управлении качеством существует выражение «стабильная система по производству брака», которое вполне применимо и к медицинской помощи. Для того чтобы более точно оценить состояние КМП, следует использовать и данные о значениях количественных показателей состояния компонентов КМП, и показатели структуры КМП.

Показатели структуры КМП — это соотношение долей случаев надлежащего и разных классов ненадлежащего КМП в анализируемой совокупности, которое характеризует его состояние. Данные о структуре КМП позволяют кроме сопоставления его состояния в разных совокупностях оценивать динамику КМП в различные периоды времени [90, 91].

Операциональность определения КМП позволила разработать не только «показатели и классификации», характеризующие состояние КМП, но и определить требования к специалистам, занятым этим видом деятельности, которые нашли отражение в определениях «эксперт» и «организатор экспертизы КМП».

Эксперт КМП — это высококвалифицированный врач, обладающий специальными знаниями по медицине и экспертизе КМП, владеющий методами сбора информации о состоянии КМП, способный подготовить мотивированное заключение по результатам исследования КМП в отдельном случае.

Организатор экспертизы КМП — это специалист с высшим медицинским образованием, обладающий специальными знаниями по организации статистического исследования, владеющий методами и методическими приемами планирования, организации и обобщения результатов экспертизы КМП в статистической совокупности для получения количественных показателей КМП [26, 90, 91].

Автоматизированная технология экспертизы КМП включает основные понятия и формализованный язык экспертизы КМП, количественные показатели КМП, комплекс правил, методов, методических приемов организации, проведения статистического анализа экспертных данных.

Для оценки состояния одного из существенных показателей КМП используется показатель риска возникновения врачебных ошибок, который представляет собой количество врачебных ошибок в расчете на 1 случай оказания помощи. Для оценки состояния второго признака — риск для пациента от медицинского вмешательства — используются два показателя: риск ухудшения состояния пациентов в расчете на 1 случай оказания помощи и риск социально значимого ухудшения состояния пациентов, который определяется количеством следствий врачебных ошибок для социальных ресурсов в расчете на 1 случай оказания помощи. Для оценки состояния третьего признака — оптимального использования ресурсов медицины — применяется показатель «риск неоптимального использования ресурсов», который представляет собой количество следствий врачебных ошибок для ресурсов здравоохранения в расчете на 1 случай оказания помощи. Данные о структуре врачебных ошибок и их негативное влияние на оказание медицинской помощи помогают в создании управленческих решений и разработке конкретных рекомендаций для улучшения КМП [90, 91].

Количественные показатели состояния отдельных компонентов КМП является основой для отнесения того ли иного случая оказания помощи к определенному классу ненадлежащего качества и определения структуры КМП.

Данные Российского аудита 34 случаев материнской смертности в 2013 году показали высокую частоту перинатальных потерь (25–30%), в 88% случаев отмечалось раннее начало ПЭ, а самое главное, что у каждой четвертой беременной лидировал только один симптом — отеки. Ведущим недостатком, выявленным при аудите, стала поздняя диагностика заболевания. Проведенный аудит за период 2013–2015 гг. 270 пациенток, из которых 97 умерли от ПЭ, показал, что у 89% выявлена сочетанная патология: заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, нейрообменных нарушений, приобретенных и генетических тромбофилий. У 92,1% умерших была ранняя ПЭ с появлением ранних симптомов до 30–34 недель. Современной особенностью тяжелой ПЭ является ее неклассическая клиническая картина на фоне применения



многочисленных лекарственных препаратов, зачастую не имеющих доказательной базы. Ошибки диагностики на основании нетипичного течения ПЭ послужили причиной несвоевременной госпитализации в акушерские стационары и связанное с этим запоздалое родоразрешение. Так, при развитии HELLP-синдрома ставился диагноз «холецистит, гепатит, пищевая токсикоинфекция». Следует отметить, что гистологический портрет «гестационного деструктивного эндотелиоза» при ПЭ во многом схож с тромботической микроангиопатией. Анализ тактических врачебных ошибок в группе умерших показал, что имеют место несвоевременная диагностика тяжелой ПЭ, недооценка тяжести, недостаточное и/или несвоевременное обследование, запоздалое родоразрешение, прекращение терапии, в том числе и магнезиальной во время и после родоразрешения, несоблюдение клинических протоколов [81, 82]. Именно поэтому поиски ранних предикторов преэклампсии с целью формирования групп риска являются столь актуальными.

Наряду с генетической предрасположенностью к ПЭ выделяют ряд параметров, которые могут быть выявлены задолго до клинических проявлений заболевания. Это особенности гемодинамики, нарушения сосудистого сопротивления, фетоплацентарного комплекса и почек, а также эндотелиальная дисфункция и оксидантный стресс [17]. Прогностические возможности измерения АД в отношении развития ПЭ у беременных были обобщены в систематическом обзоре, в который были включены 34 исследования, содержащие информацию о 60 599 пациентках, у 3341 из которых зарегистрирована ПЭ. В результате проведенного анализа установлено, что чувствительность определения диастолического АД и систолического АД (САД) в отношении развития ПЭ была одинаковой и составила 35%. Оценка САД позволяет более точно прогнозировать ПЭ в сравнении с измерением систолического и диастолического АД. Оценка возможностей использования доплерометрии для прогнозирования ПЭ была проведена в систематическом обзоре J. S. Chossen. Было проанализировано 74 исследования, в которых участвовали 80 тыс. беременных, из них у 2498 развилась ПЭ. Авторы показали, что прогностические возможности

доплерометрии были менее точными в I триместре по сравнению со II триместром. Пульсационный индекс изолированно или в комбинации с постоянной дикротической выемкой после 24 недель беременности является наиболее достоверным параметром доплерометрии для прогнозирования ПЭ. Проспективное когортное исследование 150 беременных группы риска развития ПЭ на основании многофакторного сравнительного анализа клинических, анамнестических функциональных особенностей, позволил выявить группы с развитием ранней и поздней преэклампсии. В исследовании прослеживаются динамика биомаркеров эндотелиальной, плацентарной дисфункции и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Таким образом, авторы показали, что патофизиологические изменения выявляются при ПЭ уже с I триместра. Прогноз ставится на основании анамнестических данных (ПЭ в семейном анамнезе, осложненное течение предыдущих беременностей, плацентарная недостаточность, невынашивание), соматический статус (хронический активный гепатит, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, врожденные и приобретенные тромбофилии), наличие плацентарного дисморфогенеза, ангиогенного дисбаланса и эндотелиальной дисфункции (соотношения PlGF/sFlt-1), ПИ в маточных артериях, вариабельность АД, степень ночного снижения АД. При учете перечисленных критериев точность прогноза составляет 91,3%, для ранней ПЭ — 95,3%, для поздней — 91,7% [78]. В 1959 году впервые А. И. Корниловой было введено понятие «претоксикоз», к которому относили изменения сосудистых и биохимических реакций, предшествующих развитию ПЭ. В ее исследовании выявление первых клинических симптомов заболевания и профилактических мероприятий на этом этапе способствовало снижению тяжелых форм гестоза в 2 раза. Позже, в 1980-х годах появилась возможность определения доклинической стадии на основе иммуноцитохимических, иммуногистологических и коагуляционных свойств крови. Большое количество работ по выявлению ранних признаков ПЭ основано на изучении реологических свойств крови. В 1990-х годах для диагностики ПЭ использовались комплексные исследования, но все они осуществлялись во II и III триместрах беременности.

Выявление изменений реологических и коагуляционных свойств крови было одним из методов диагностики доклинической стадии преэклампсии. Появление нескольких признаков нарушения реологических свойств крови, таких как прогрессирующее снижение тромбоцитов, повышение агрегации тромбоцитов, снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), гиперфибриногенемия, свидетельствует о высокой степени риска развития ПЭ у беременной.

#### 1.4 Современные методы лечения и профилактики преэклампсии

Практически до конца XIX века специалисты не знали, как лечить эту патологию, в связи с чем смертность женщин во время беременности и родов от ПЭ приближалась к 100%. До XX века основными методами лечения ПЭ были кровопускание, морфин, хлороформ, диуретики, трибромэтанол. Наиболее эффективным методом лечения ПЭ считалось прерывание беременности. Существенного сдвига в лечении преэклампсии добился профессор В. В. Строганов. В 1898–1914 годах он опубликовал 26 научных работ, в которых приводил опыт лечения эклампсии. Материнскую смертность от эклампсии ему удалось снизить до 2,7%. Предложен алгоритм лечения эклампсии: создание лечебно-охранительного режима для устранения внешних раздражителей; понижение раздражительности, предупреждение и устранение припадков эклампсии (посредством насыщения организма наркотическими средствами — морфином и хлоралгидратом); ускоренное и бережное родоразрешение; поддержание и регуляция функций жизненно важных органов, в первую очередь снижение АД и нормализация кислотно-основного состояния крови. В 1937 году Г. Г. Гентер писал, что наилучшим средством для лечения ПЭ является магния сульфат. В 1934 году Д. П. Бровкиным предложена магниальная терапия тяжелых форм токсикоза беременных с целью подготовки к родоразрешению. Магниальная терапия до сих пор остается основным патогенетическим методом

лечения токсикоза. До настоящего времени ученые не могут объяснить действие магния сульфата на молекулярном уровне. Исследование, проведенное Т. Eshkoli и соавт., показало, что перфузия магния сульфата через ткани плаценты в течение 6 часов не изменяет антиангиогенное состояние, характерное для ПЭ, и не влияет на секрецию основного антиангиогенного фактора (sFlt-1). Представленные данные гематологического центра при роддоме № 6 им проф. В. В. Снигерева на основании обследования и лечения 190 беременных показали, что системная энзимотерапия может быть применима как самостоятельный и как сочетанный метод лечения легких и среднетяжелых форм ПЭ. Назначение препаратов системной энзимотерапии задерживает процессы активации гемостатического потенциала и, следовательно, инициацию развития синдрома ДВС через блокаду функциональной активности тромбоцитарного звена [69].

Систематический Кохрэйновской обзор, в который были включены 4650 беременных с тяжелой ПЭ до 24 недель, показал высокую перинатальную заболеваемость и смертность. ВОЗ рекомендовала прерывание беременности у женщин с тяжелой ПЭ и гестационным сроком до 24 недель. В 34–36 недель беременности и жизнеспособном плоде рекомендована выжидательная тактика при условии отсутствия неконтролируемой АГ, полиорганной недостаточности у матери и дистресса плода [68]. Возможность первичной профилактики ПЭ является предметом активного исследования. Результаты 114 мультицентровых исследований показали, что так называемый режим «bedrest», ограничение употребления соли до 2–5 г/сут достоверно не влияют на частоту развития эклампсии. Ежедневное применение 1,5–2,0 г кальция (объем исследования — 15 730 беременных группы риска ПЭ) показал снижение риска развития ПЭ только у пациенток с нутриентным дефицитом. Применение витамина D в дозе 800–1200 мкг/сут (общее число обследованных — 1023 пациентки) и антиоксидантов — витаминов E и C (число обследованных — 22 359 пациенток) достоверно не влияет на частоту возникновения ПЭ, поэтому они не рекомендованы ВОЗ для профилактики ПЭ [38, 68, 71]. С начала 90-х годов XX века проводились исследования по применению антиагрегантов с целью

профилактики. Однако в 1997 году J. Ваг и соавт. опубликовали исследования, в которых сравнивали эффективность ацетилсалициловой кислоты и плацебо, и сделали вывод, что низкие дозы аспирина не улучшают маточно-плацентарно-плодовый кровоток.

Кохрэйновский систематический обзор исследований, посвященных применению антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л) для профилактики ПЭ (объем исследования — 37 720 пациенток), показал отсутствие достоверной разницы в частоте ПЭ в группах умеренного риска. Согласно результатам исследований и рекомендациям ВОЗ, ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 75 мг для профилактики ПЭ рекомендуется только женщинам группы высокого риска с I триместра беременности [68].

Последние данные рандомизированных контролируемых испытаний и метаанализы представляют надежные доказательства эффективности приема аспирина у женщин групп риска по развитию ПЭ и ассоциированных плацентарных расстройств: СЗРП, преждевременные роды. Анализ приоритетных публикаций продемонстрировал преимущества вечернего приема (перед сном) низких доз аспирина (80–150 мг) с 16 и до 36 недель беременности [9]. Исследование 2017 года, слепое плацебоконтролируемое ASPRE у 26 941 женщины с одноплодной беременностью, показало снижение частоты развития ранней ПЭ на 82% [9].

Поскольку этиология и патогенез преэклампсии до конца не раскрыты, в настоящее время не существует эффективных методов профилактики и лечения. Главным этиопатогенетическим методом лечения тяжелой ПЭ и эклампсии остается своевременное родоразрешение. У беременной с клинической картиной преэклампсии любой степени тяжести любое ухудшение состояния определяет показания к экстренному родоразрешению. Срочное (часы) родоразрешение требуется при СЗРП II–III степени, выраженном маловодии, нарушении состояния плода, зафиксированном по данным КТГ, УЗИ, количестве тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и прогрессирующем его снижении, прогрессирующем ухудшении функции печени и/или почек, постоянной головной боли и зрительных

проявлениях, постоянной эпигастральной боли, тошноте или рвоте, эклампсии, АГ, не поддающейся коррекции [1, 3, 5, 68, 70].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных ПЭ и эклампсии, патогенез заболевания окончательно не изучен. Исследования в этом направлении продолжаются, что имеет существенное значение в совершенствовании профилактики, снижении материнской и перинатальной смертности.

«Сама по себе преэклампсия не поддается лечению, но четкая стратификация рисков может дать импульс для конкретных действий, например пристального наблюдения за матерью и плодом, а также направления в специализированный родильный дом с реанимационным отделением» (проф. Хольгер Штепан, Лейпцигский университет, Германия). «Понятны сложности, связанные с выведением больного из критического состояния, очевидна меньшая эффективность лечения тяжелого осложнения по сравнению с его профилактикой. Гестоз в полной мере относится к состояниям, при которых своевременный диагноз и помощь защищают от развития критической ситуации» (М. А. Репина).

Желание не только своевременно поставить диагноз, но и по возможности предупредить это грозное осложнение, побуждает к проведению исследований в этом направлении.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИК ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

### 2.1 Ретроспективная оценка течения беременности у пациенток групп риска по развитию преэклампсии

Проведенное исследование основано на результатах ретроспективного анализа «Индивидуальной карты беременной и родильницы» (форма № 111у) беременных, состоявших на диспансерном наблюдении в ЖК № 22 Санкт-Петербурга с 2013 по 2014 гг. На II этапе исследования было начато определение референсных значений маркеров плацентарной дисфункции sFlt и PlGF у 92 беременных, состоявших на учете в ЖК № 22 в 2013 году. Группа была обозначена как «Контрольная». Из 92 беременных у 74 (80,4%) беременность протекала без преэклампсии. У 18 беременных (18,6%) — с ПЭ. После отработки референсных значений был проведен ретроспективный анализ 131 индивидуальной карты группы беременных, состоявших на учете в ЖК, обозначенной нами как «Основная», которая в свою очередь была разделена на три подгруппы в зависимости от наличия и степени тяжести преэклампсии:

- подгруппа «без ПЭ» — 66 пациенток, что составило 50,4% общего количества пациенток;
- подгруппа 1 (умеренная ПЭ) — 22 пациентки (16,8%);
- подгруппа 2 (тяжелая ПЭ) — 43 пациентки (32,8%).

Средний возраст пациенток в «Контрольной» группе составил  $30,50 \pm 4,69$  лет, в том числе у 74 беременных без ПЭ —  $30,50 \pm 3,96$  лет, с умеренной ПЭ у 14 беременных —  $30,58 \pm 5,82$  лет, у 4 беременных с тяжелой ПЭ —  $32,72 \pm 4,99$  лет. Распределение возраста в «Контрольной» группе представлено на рисунке 1.

Возраст пациенток «Основной» группы составил в среднем  $30,90 \pm 0,44$  лет, в том числе в подгруппе «без ПЭ» —  $30,50 \pm 0,58$  лет, в подгруппе 1 —  $32,73 \pm 0,79$  лет, в подгруппе 2 —  $30,58 \pm 0,89$  лет. Подгруппы были однородны по возрасту ( $p = 0,17$ ). Данные по возрасту представлены на рисунке 2.

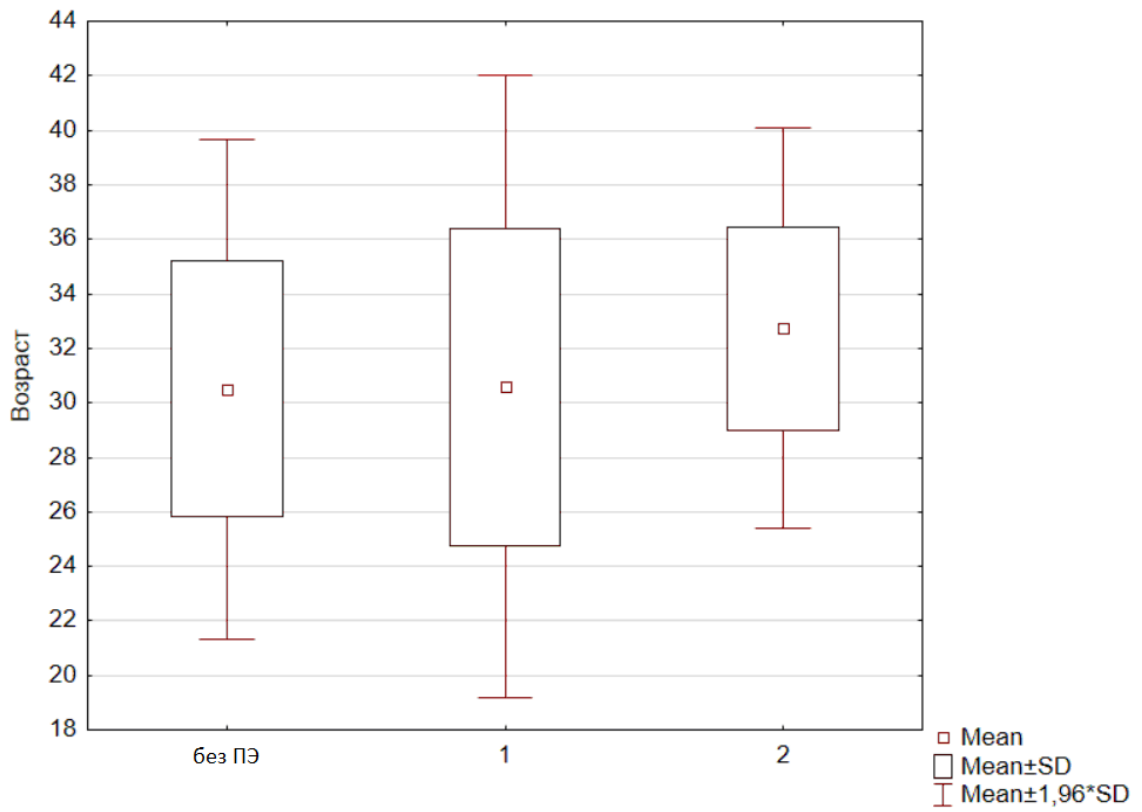


Рисунок 1 — Распределение по возрасту в «Контрольной» группе

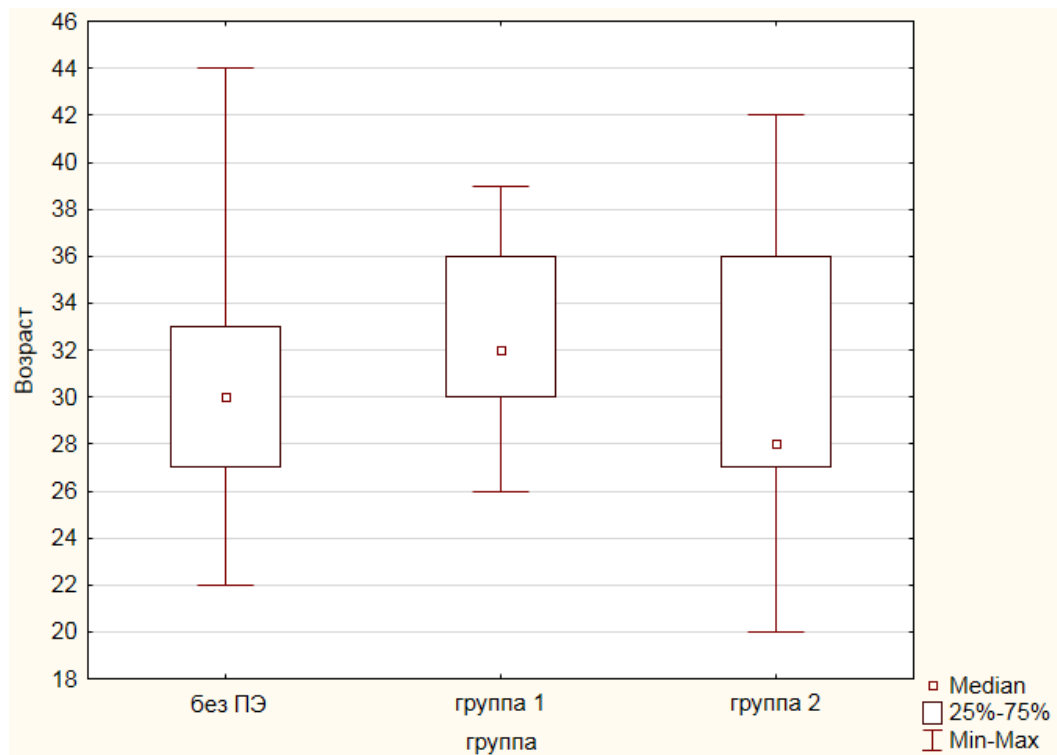


Рисунок 2 — Распределение беременных «Основной» группы по возрасту



В целом группы «Контроля» и «Основная» были сопоставимы по возрасту.

При ретроспективном анализе индивидуальных карт беременных «Основной» группы были проанализированы возраст пациенток, анамнестические, клинические, лабораторные данные, результаты УЗИ.

Также в данной группе пациенток проводилось обследование на ангиогенные маркеры: плацентарный фактор роста (PlGF), fms-подобную тирозинкиназу 1-го типа (sFlt-1) и их соотношения независимо от факторов, предрасполагающих к развитию ПЭ, с целью дифференцировки пациенток с ПЭ и нормально протекающей беременностью. Из 131 женщины 61 беременная (46,6%) были первобеременными, 73 — повторобеременными. Во всех случаях был прослежен наследственный, соматический и акушерский анамнез, проведена оценка течения беременности и лабораторных исследований.

При анализе наследственных факторов акцент был сделан на такие заболевания, как АГ, инсульт, онкологические заболевания, сахарный диабет, варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК), при наличии которых беременные включались в группу высокого риска по развитию АГ при беременности. Все заболевания относятся к качественным показателям, которые представлены в виде частот и процентов от общего числа наблюдений. Для анализа качественных данных применялись таблицы сопряженности и критерии хи-квадрат или точный двусторонний критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений).

У родственников пациенток в целом было зафиксировано 19 (14,5%) случаев инсульта: в подгруппе «без ПЭ» — у 7 беременных, у родственников пациенток с умеренной преэклампсией — у 9 пациентов, в подгруппе 2 — 3 случая. Группы статистически не различались по наличию инсульта у родственников ( $p = 0,32$ ). Данные представлены в таблице 3.

ВБВНК была зафиксирована у 19 (14,5%) родственников пациенток: в подгруппе «без ПЭ» ВБВНК встречалась у 8 (12,1%) родственников пациенток, в подгруппе 1 — у 6 (13,9%) родственников пациенток, в подгруппе 2 — у 5 (22,73%). Подгруппы были однородны по наличию ВБВНК у родственников ( $p = 0,47$ ) (таблица 4).

Таблица 3 — Распределение показателя «Инсульт у родственников»  
«Основной» группы по подгруппам

Показатель			Инсульт у родственников		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	59	7	66
		% в подгруппе	89,39	10,61	100,0
	1	Частота	34	9	43
		% в подгруппе	79,07	20,93	100,0
	2	Частота	19	3	22
		% в подгруппе	86,36	13,64	100,0
Итого		Частота	112	19	131
		% в подгруппах	85,5	14,5	100,0

Таблица 4 — Распределение показателя «ВБВНК у родственников»  
«Основной» группы по подгруппам

Показатель			ВБВНК у родственников		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	58	8	66
		% в подгруппе	87,88	12,12	100,0
	1	Частота	37	6	43
		% в подгруппе	86,05	13,95	100,0
	2	Частота	17	5	22
		% в подгруппе	77,27	22,73	100,0
Итого		Частота	112	19	131
		% в подгруппах	85,50	14,50	100,0

У родственников первой линии пациенток «Основной» группы в целом было 35 (26,7%) случаев гипертонической болезни (ГБ). Она значительно чаще встречалась у родственников беременных из подгруппы с тяжелой ПЭ — у 19 (44,19%),  $p = 0,02$ ; беременных с умеренной ПЭ — у 5 (22,73%). В подгруппе «без ПЭ» — у 11 (16,67%). Данные по распределению подгрупп по показателю ГБ у родственников представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение показателя «Гипертоническая болезнь у родственников» «Основной» группы по подгруппам

Показатель			ГБ у родственников		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	55	11	66
		% в подгруппе	83,33	16,67	100,00
	1	Частота	17	5	22
		% в подгруппе	77,27	22,73	100,00
	2	Частота	24	19*	43
		% в подгруппе	55,81	44,19	100,00
Итого		Частота	96	35	131
		% в группе	73,30	26,70	100,00

\*  $p = 0,02$ .

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) были зафиксированы у 12 (9,2%) родственников пациенток. В подгруппе «без ПЭ» заболевания ЩЖ наблюдались у 6 (9,09%) родственников пациенток, в подгруппе 1 — у 5 (11,6%) родственников, в подгруппе 2 — у 1 (4,6%). Подгруппы статистически не различались по наличию заболеваний ЩЖ у родственников ( $p = 0,64$ ). Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Распределение показателя «Заболевания щитовидной железы у родственников» «Основной» группы по подгруппам

Показатель		Заболевания ЩЖ у родственников		Итого	
		нет	есть		
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	60	6	66
		% в подгруппе	90,91	9,09	100,0%
	1	Частота	38	5	43
		% в подгруппе	88,37	11,63	100,0
	2	Частота	21	1	22
		% в группе	95,45	4,55	100,0
Итого		Частота	119	12	131
		% в подгруппе	90,84	9,16	100,0

Сахарный диабет зафиксирован у 20 (15,3%) родственников пациенток «Основной» группы. В подгруппе «без ПЭ» сахарный диабет отмечен у 7 (10,6%) родственников пациенток, в подгруппе 1 — у 1 (4,55%) родственников, в подгруппе 2 — у 12 (27,91%). Подгруппы были неоднородны по наличию сахарного диабета у родственников беременных. Подгруппа родственников беременных с тяжелой ПЭ значительно различалась от остальных подгрупп ( $p = 0,02$ ). Распределение показателя по подгруппам приведено в таблице 7.

Соматический анамнез беременных «Основной» группы включал оценку сердечно-сосудистой, мочевыводящей и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, органов эндокринной системы.

В ходе анализа было выявлено, что АГ, диагностированная либо до наступления беременности, либо в процессе, после 20 недель чаще имела место у беременных 2-й подгруппы ( $p = 0,001$ ). Данные по показателю АГ представлена в таблице 8.

Таблица 7 — Распределение показателя «Сахарный диабет у родственников»  
«Основной» группы по подгруппам

Показатель			СД у родственников		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	59	7	66
		% в подгруппе	89,39	10,61	100,00
	1	Частота	21	1	22
		% в подгруппе	95,45	4,55	100,00
	2	Частота	31	12*	43
		% в подгруппе	72,09	27,91	100,00
Итого		Частота	111	20	131
		% в группе	84,70	15,30	100,00

\*  $p = 0,02$ .

Таблица 8 — Распределение показателя «Артериальная гипертензия» у пациенток  
«Основной» группы

Показатель			АГ		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	62	4	66
		% в подгруппе	93,94	6,06	100,00
	1	Частота	21	1	22
		% в подгруппе	95,45	4,55	100,00
	2	Частота	26	17*	43
		% в подгруппе	60,47	39,53	100,00

Продолжение таблицы 8

Показатель		АГ		Итого
		нет	есть	
Итого	Частота	109	22	131
	% в группе	83,20	16,80	100,00

\*  $p = 0,001$ .

Такие соматические заболевания, как варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК), заболевание почек и мочевыводящих путей, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболеваний сердечно-сосудистой системы с одинаковой частотой встречаются у всех подгрупп «Основной» группы исследуемых беременных. Нами не было обнаружено статистически значимых различий между подгруппами в «Основной» группе по заболеванию ВБВНК ( $p = 0,07$ ), сахарным диабетом ( $p = 0,59$ ), почек и мочевыводящих путей ( $p = 0,96$ ), заболеванию щитовидной железы ( $p = 0,18$ ). Данные представлены в таблицах 9–12.

Таблица 9 — Распределение показателя ВБВНК у пациенток «Основной» группы

Показатель			ВБВНК		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	44	22	66
		% в подгруппе	66,67	33,33	100,00
	1	Частота	19	3	22
		% в подгруппе	86,36	13,64	100,00
	2	Частота	25	18	43
		% в подгруппе	58,14	41,86	100,00
Итого	Частота	88	43	131	
	% в группе	67,20	32,80	100,00	

Таблица 10 — Распределение показателя «Сахарный диабет» у пациенток «Основной» группы

Показатель			СД		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	63	3	66
		% в подгруппе	95,45	4,55	100,0
	1	Частота	41	2	43
		% в подгруппе	95,35	4,65	100,0
	2	Частота	22	0	22
		% в подгруппе	100,00	0,00	100,0
Итого		Частота	126	5	131
		% в группе	96,2	3,8	100,0

Таблица 11 — Распределения показателя «Заболевание почек и мочевыводящих путей» у пациенток «Основной» группы

Показатель			МВП		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	46	20	66
		% в подгруппе	69,70	30,30	100,0
	1	Частота	30	13	43
		% в подгруппе	69,77	30,23	100,0
	2	Частота	16	6	22
		% в подгруппе	72,73	27,27	100,0
Итого		Частота	92	39	131
		% в группе	70,2	29,8	100,0

Таблица 12 — Распределения показателя «Заболевания щитовидной железы» у пациенток «Основной» группы

Показатель		ЩЖ		Итого	
		нет	есть		
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	57	9	66
		% в подгруппе	86,36	13,64	100,0
	1	Частота	37	6	43
		% в подгруппе	86,05	13,95	100,0
	2	Частота	22	0	22
		% в подгруппе	100,00	0,00	100,0
Итого		Частота	116	15	131
		% в группе	88,5	11,5	100,0

Из проведенного анализа амбулаторных карт было выявлено, что у беременных «Основной» группы отмечалась манифестация воспалительных инфекционных заболеваний, таких как ОРВИ, острые риниты, бронхиты, гаймориты, а также выявлены инфекции, передаваемые половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, стрептококк группы В, сифилис и др.), начиная с ранних сроков беременности. Заболевания ОРВИ, острые риниты, бронхиты, гаймориты объединены в группу под названием ОВЗВДП — острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Инфекции, передаваемые половым путем обозначили как ИППП.

В ходе статистического анализа нами было выявлено значимое различие по наличию ОВЗВДП у пациенток «Основной» группы ( $p < 0,001$ ). В подгруппе 1 осложнений беременности наблюдалось больше, чем в подгруппах «без ПЭ» и 2. Распределение показателя по группам приведено в таблице 13.



Таблица 13 — Распределение показателя «Осложнения беременности» у беременных «Основной» группы

Показатель			Осложнения беременности		Итого	
			нет	есть		
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	60	6	66	
		% в подгруппе	90,91	9,09	100,00	
	1	Частота	15	28*	43	
		% в подгруппе	34,88	65,12	100,00	
	2	Частота	16	6	22	
		% в подгруппе	72,73	27,27	100,00	
	Итого		Частота	91	40	131
			% в группе	69,47	30,53	100,00

\*  $p < 0,001$ .

Также в результате статистического анализа данного показателя было отмечено, что подгруппы значимо различались по показателю ИППП ( $p < 0,001$ ). У пациенток с ПЭ тяжелой степени (подгруппа 2) число женщин, перенесших инфекцию, передаваемую половым путем, значимо больше, чем в подгруппе 1 с умеренной ПЭ и в подгруппе беременных «без ПЭ». Эти данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Распределение показателя «Перенесенная инфекция» у беременных в «Основной» группы

Показатель			Перенесенная инфекция		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	52	14	66
		% в подгруппе	78,79	21,21	100,00
	1	Частота	17	5	22
		% в подгруппе	77,27	22,73	100,00
	2	Частота	10	33*	43
		% в подгруппе	23,26	76,74	100,00
Итого		Частота	79	52	131
		% в группе	60,31	39,69	100,00

\*  $p < 0,001$ .

Полученные данные о большей частоте ОВЗВДП и ИППП, манифестирующих на ранних сроках гестации у беременных с развившейся в последующем ПЭ, подтверждают гипотезу о том, что воспалительные процессы, независимо от локализации, являются триггером эндотелиальной дисфункции.

При анализе акушерского анамнеза у пациенток «Основной» группы тщательно выяснялся исход предыдущих беременностей, в частности прерывание беременности. Артифициальные аборты, выкидыши, преждевременные роды с одинаковой частотой встречались во всех подгруппах у беременных «Основной» группы. Подгруппы значимо не различались по выкидышам ( $p = 0,23$ ), абортam ( $p = 0,06$ ), преждевременным родам ( $p = 0,22$ ). Данные представлены в таблицах 15–17.

Таблица 15 — Распределение показателя «Выкидыши» у беременных  
«Основной» группы

Показатель			Выкидыши			Итого
			0,0	1,0	2,0	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	60	6	0	66
		% в подгруппе	90,91	9,09	0,00	100,0
	1	Частота	37	4	2	43
		% в подгруппе	86,05	9,30	4,65	100,0
	2	Частота	17	4	1	22
		% в подгруппе	77,27	18,18	4,55	100,0
Итого		Частота	114	14	3	131
		% в группе	87,02	10,69	2,29	100,0

Таблица 16 — Распределение показателя «Артифициальные аборты»  
у беременных «Основной» группы

Показатель			Аборты						Итого
			0	1	2	3	4	5	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	46	17	1	2	0	0	66
		% в подгруппе	69,23	26,15	1,54	3,08	0,00	0,00	100,0
	1	Частота	35	5	2	1	0	0	43
		% в подгруппе	81,40	11,63	4,65	2,33	0,00	0,00	100,0
	2	Частота	12	6	1	1	1	1	22
		% в подгруппе	54,55	27,27	4,55	4,55	4,55	4,55	100,0
Итого		Частота		28	4	4	1	1	131
		% в группе		21,37	3,05	3,05	0,76	0,76	100,0

Таблица 17 — Распределение показателя «Преждевременные роды в анамнезе» у беременных «Основной» группы

Показатель			Преждевременные роды			Итого
			0,0	1,0	2,0	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	62	4	0	66
		% в подгруппе	93,94	6,06	0,00	100,0
	1	Частота	38	4	1	43
		% в подгруппе	88,37	9,30	2,33	100,0
	2	Частота	16	4	2	22
		% в подгруппе	72,73	18,18	9,09	100,0
Итого		Частота	116	12	3	131
		% в группе	88,55	9,16	2,29	100,0

Анализ текущей беременности показал, что подгруппы значимо не различались по паритету ( $p = 0,06$ ), который с одинаковой частотой встречаются у беременных «Основной» группы. Данные представлены в таблице 18.

Таблица 18 — Распределение показателя «Паритет» в «Основной» группе

Показатель		Паритет							Итого
		0	1	2	3	4	5	9	
Без ПЭ	Частота	27	28	6	3	1	1	0	66
	% в подгруппе	40,91	42,42	9,09	4,55	1,52	1,52	0,00	100,0
Подгруппа 1	Частота	27	11	3	1	0	1	0	43
	% в подгруппе	62,79	25,58	6,98	2,33	0,00	2,33	0,00	100,0

Продолжение таблицы 18

Показатель		Паритет							Итого
		0	1	2	3	4	5	9	
Подгруппа 2	Частота	9	6	3	2	1	0	1	22
	% в подгруппе	40,91	27,27	13,64	9,09	4,55	0,00	4,55	100,0
Итого	Частота	63	45	12	6	2	2	1	131
	% в группе	48,09	34,35	9,16	4,58	1,53	1,53	0,76	100,0

Особенности течения данной беременности у пациенток оценивались по наиболее часто встречаемым осложнениям, таким как:

- отеки, вызванные беременностью;
- хроническая плацентарная недостаточность (ХПН);
- прибавка массы тела;
- ожирение;
- гестационный сахарный диабет;
- анемия;
- антифосфолипидный синдром.

По данным проведенного статистического анализа наиболее существенными осложнениями явились отеки беременных. Несмотря на то что по данным ВОЗ преэклампсия диагностируется при возникновении АД >140/90 мм рт.ст. и протеинурии свыше 0,3 г/сут, тем не менее показатель «отеки, вызванные беременностью» явился значимым показателем. Так, в подгруппах «без ПЭ» и подгруппе с умеренной ПЭ  $p = 0,0054$ , в подгруппах «без ПЭ» и подгруппе 2 отеки встречались гораздо чаще, чем в подгруппе «без ПЭ» ( $p < 0,0001$ ). Также

было отмечено, что в подгруппах с умеренной ПЭ и тяжелой ПЭ значимых отличий не обнаружено ( $p = 0,09$ ). Данные представлены в таблице 19.

Такие показатели, как угрожающий аборт ( $p = 0,28$ ), прибавка массы тела ( $p = 0,10$ ), ожирение ( $p = 0,27$ ), гестационный сахарный диабет ( $p = 0,053$ ), анемия ( $p = 0,17$ ), АФС ( $p = 0,71$ ), одинаково встречаются у пациенток подгрупп «без ПЭ», 1 и 2; соответственно не обнаружено принципиально значимых статистических различий. Данные представлены в таблицах 20–25.

Таблица 19 — Распределение показателя «Отеки, вызванные беременностью» у пациенток «Основной» группы

Показатель			Отеки, вызванные беременностью		Итого
			нет	есть	
Подгруппа	Без ПЭ	Частота	46	20	66
		% в подгруппе	69,70	30,30	100,00
	1	Частота	8	14	22
		% в подгруппе	36,36	63,64	100,00
	2	Частота	7	36*	43
		% в подгруппе	16,28	83,72	100,00
Итого		Частота	61	70	131
		% в группе	46,56	53,44	100,00

\*  $p < 0,001$ .

Таблица 20 — Распределение по показателю «Угрожающий аборт» у пациенток «Основной» группы

Показатель			Угрожающий аборт		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	45	21	66
		% в подгруппе	68,18	31,82	100,00
	1	Частота	25	18	43
		% в подгруппе	58,14	41,86	100,00
	2	Частота	17	5	22
		% в подгруппе	77,27	22,73	100,00
Итого		Частота	87	44	131
		% в группе	66,41	33,59	100,00

Таблица 21 — Распределение по показателю «Прибавка массы тела» у пациенток «Основной» группы

Показатель			Прибавка массы тела		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	25	41	66
		% в подгруппе	37,88	62,12	100,00
	1	Частота	8	35	43
		% в подгруппе	18,60	81,40	100,00
	2	Частота	6	16	22
		% в подгруппе	27,27	72,73	100,00
Итого		Частота	39	92	131
		% в группе	29,77	70,23	100,00

Таблица 22 — Распределение по показателю «Ожирение» у пациенток «Основной» группы

Показатель			Ожирение		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	48	18	66
		% в подгруппе	72,73	27,27	100,00
	1	Частота	26	17	43
		% в подгруппе	60,47	39,53	100,00
	2	Частота	17	5	22
		% в подгруппе	77,27	22,73	100,00
Итого		Частота	91	40	131
		% в группе	69,47	30,53	100,00

Гестационный сахарный диабет ( $p = 0,053$ ) в равной степени встречался в подгруппах у пациенток «Основной» группы. Распределение показателя по группам приведено в таблице 23.

Группы были однородны по показателю анемия у пациенток ( $p = 0,17$ ). Распределение показателя по подгруппам приведено в таблице 24.

Группы были однородны по показателю АФС у пациенток ( $p = 0,71$ ). Распределение показателя по подгруппам приведено в таблице 25.



Таблица 23 — Распределение по показателю «Гестационный сахарный диабет» у пациенток «Основной» группы

Показатель			Гестационный сахарный диабет		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	55	11	66
		% в подгруппе	83,33	16,67	100,00
	1	Частота	27	16	43
		% в подгруппе	62,79	37,21	100,00
	2	Частота	17	5	22
		% в подгруппе	77,27	22,73	100,00
Итого		Частота	99	32	131
		% в группе	75,57	24,43	100,00

Таблица 24 — Распределение по показателю «Анемия» у пациенток «Основной» группы

Показатель			Анемия		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	34	32	66
		% в подгруппе	51,52	48,48	100,00
	1	Частота	27	16	43
		% в подгруппе	62,79	37,21	100,00
	2	Частота	16	6	22
		% в подгруппе	72,73	27,27	100,00
Итого		Частота	77	54	131
		% в группе	58,78	41,22	100,00

Таблица 25 — Распределение по показателю АФС у пациенток  
«Основной» группы

Показатель			АФС		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	без ПЭ	частота	65	1	66
		% в подгруппе	98,48	1,52	100,00
	1	частота	41	1	43
		% в подгруппе	97,62	2,38	100,00
	2	частота	21	1	22
		% в подгруппе	95,45	4,55	100,00
Итого		частота	127	3	131
		% в группе	96,95	2,29	100,00

Допплерометрические исследования кровотока в маточных артериях и артерии пуповины проводили во II и III триместрах беременности. Всего из 131 беременной были обследованы 58 (44,4%) женщин. В категорию обследованных попали беременные, у которых появились признаки ПЭ. В результате этого исследования была выявлена субкомпенсированная форма хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Причем в подгруппе «без ПЭ» у 8 беременных (12,12%), а в подгруппе с преэклампсией — у 27 (41,54%). Группы значительно различались по показателю «хроническая плацентарная недостаточность» (ХПН) у пациенток «Основной» группы, в подгруппе с ПЭ хроническая плацентарная недостаточность наблюдалась значительно чаще ( $p < 0,0002$ ), чем в подгруппах «без ПЭ». Распределение показателя по группам приведено в таблице 26.

Анализ текущей беременности показал статистическое различие по показателям «срочные роды», «преждевременные роды», «роды через естественные родовые пути» и «кесарева сечения».

Таблица 26 — Распределение по показателю ХПН у пациенток  
«Основной» группы

Показатель			ХПН		Итого
			нет	Есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	58	8	66
		% в подгруппе	87,88	12,12	100,00
	С ПЭ	Частота	38	27	65
		% в подгруппе	58,46	41,54	100,00
Итого		Частота	96	35	131
		% в группе	73,28	26,72	100,00

В таблице 27 показаны значимые различия между подгруппами, которые были выявлены при анализе по показателю «роды срочные» ( $p < 0,001$ ). Срочные роды чаще наблюдались в подгруппе «без ПЭ». Соответственно подгруппа «без ПЭ» значимо отличалась от подгрупп 1 и 2 по срокам родоразрешения.

Таблица 27 — Распределение показателя «Роды срочные» в «Основной» группе

Показатель			Срочные роды		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	6	60*	66
		% в подгруппе	9,09	90,91	100,00
	1	частота	8	14	22
		% в подгруппе	36,36	63,64	100,00
	2	Частота	33	10	43
		% в подгруппе	76,74	23,26	100,00

Продолжение таблицы 27

Показатель		Срочные роды		Итого
		нет	есть	
Итого	Частота	47	84	131
	% в группе	35,88	64,12	100,00

\*  $p < 0,001$ .

Подгруппы значимо различаются по показателю «Естественные родовые пути» ( $p < 0,001$ ). Этот показатель чаще наблюдался в подгруппе «без ПЭ». В таблице 28 представлены данные по подгруппам.

Таблица 28 — Распределение показателя «Естественные родовые пути» в «Основной» группе

Показатель			Естественные родовые пути		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	36	30*	66
		% в подгруппе	54,55	45,45	100,00
	1	Частота	18	4	22
		% в подгруппе	81,82	18,18	100,00
	2	Частота	42	1	43
		% в подгруппе	97,67	2,33	100,00
Итого		Частота	96	35	131
		% в группе	73,28	26,72	100,00

\*  $p < 0,001$ .

Подгруппы значимо различались по показателю «Кесарево сечение» ( $p < 0,001$ ). Подгруппа беременных с тяжелой ПЭ по показателю «Кесарево сечение» значимо отличалась от подгруппы «без ПЭ» и подгруппы с умеренной ПЭ. Данные по кесареву сечению отражены в таблице 29.

Таблица 29 — Распределение показателя «Кесарево сечение» по подгруппам у беременных «Основной» группы

Показатель			Кесарево сечение		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	42	24	66
		% в подгруппе	63,64	36,36	100,00
	1	Частота	13	9	22
		% в подгруппе	59,09	40,91	100,00
	2	Частота	2	41*	43
		% в подгруппе	4,65	95,35	100,00
Итого		Частота	57	74	131
		% в группе	43,51	56,49	100,00

\*  $p < 0,001$ .

Подгруппы значимо различались по показателю «Преждевременные роды»  $p < 0,001$ . В подгруппе с тяжелой ПЭ преждевременные роды наблюдались чаще, чем в подгруппах без ПЭ и с умеренной ПЭ. Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30 — Распределение показателя «Роды преждевременные» по подгруппам у беременных «Основной» группы

Показатель			Преждевременные роды		Итого
			нет	есть	
Подгруппы	Без ПЭ	Частота	66	0	66
		% в подгруппе	100,00	0,00	100,00
	1	Частота	17	5	22
		% в подгруппе	77,27	22,73	100,00
	2	Частота	10	33*	43
		% в подгруппе	23,26	76,74	100,00
Итого		Частота	93	38	131
		% в группе	70,99	29,01	100,00

\*  $p < 0,001$ .

Следствием нарушения маточно-плацентарного кровообращения в первую очередь была задержка развития плода, и как факт, рождение детей с малой массой тела. Масса новорожденных с тяжелой ПЭ колебалась от 550 г, 760 г до 2000 г. В подгруппе беременных «без ПЭ» не было преждевременных родов, а также не было отмечено рождение детей массой тела менее 2500 г. Соответственно, расчет проведенный в подгруппах 1 и 2, не выявил значимых различий ( $p = 0,44$ ) по массе при рождении. Как видно из таблицы 31, масса детей в группе «без ПЭ» была значительно выше, чем масса новорожденных детей, родившихся от матерей с тяжелой ПЭ.

Предыдущие беременности этих пациенток имели следующие осложнения: у 6 женщин присутствовала ПЭ, в 1 случае — эклампсия; у 2 — СЗРП; у 2 — антенатальная гибель плода. 8 женщин имели в анамнезе преждевременные роды, что составило 8,4%.

Таблица 31 — Описательная статистика показателя массы тела новорожденных в «Основной» группе (срочные роды)

Масса тела при рождении, г	Без ПЭ	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	<i>p</i> , уровень значимости
<i>M</i> ± <i>σ</i>	3425,9± ±444,0	3287,00± ±1028,6	3570,00± ±432,3	3419,09± ±545,3	0,44
Q25	3120,00	2300,00	3260,00	3120,00	
Медиана	3360,00	3185,00	3645,00	3360,00	
Q75	3700,00	3900,00	3950,00	3710,00	

Клинические анализы в I триместре оценивались по следующим показателям: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, АПТВ, ПТ по Квику, ПВ, фибриноген, D-димер, МНО, гомоцистеин, белок, удельный вес.

Показатель «эритроциты в I триместре»: в подгруппе «без ПЭ» — среднее значение показателя составило  $4,20 \pm 0,31$  ( $10^{12}/л$ ), в подгруппе 1 —  $4,22 \pm 0,32$  ( $10^{12}/л$ ), в подгруппе 2 —  $4,43 \pm 0,37$  ( $10^{12}/л$ ). Подгруппы в целом значимо различались ( $p = 0,017$ ) по данному показателю; последующий анализ показал, что значимо различаются подгруппа «без ПЭ» и подгруппа 2 с тяжелой ПЭ ( $p_{к,2} = 0,013$ ), подгруппы «без ПЭ» и 1-я с умеренной ПЭ, а также подгруппы 1 и 2 значимо не различались ( $p_{к,1} = 1,0$  и  $p_{1,2} = 0,45$  соответственно). Описательная статистика по показателям «эритроциты» и уровень значимости *p* проверки гипотезы об однородности подгрупп по каждому из показателей приведены на рисунке 3.

Гемоглобин: медианное значение показателя «гемоглобин» в I триместре в подгруппе «без ПЭ» составило 123 г/л (116; 129), в подгруппе 1 — 126 г/л

(122; 131), в подгруппе 2 — 129 г/л (120; 139); подгруппы в целом значимо различались ( $p = 0,017$ ). Последующий анализ показателя «гемоглобин» в I триместре показал, что значимо различаются подгруппа «без ПЭ» и подгруппа 2 ( $p_{к,2} = 0,014$ ), подгруппа «без ПЭ» и подгруппа 1, а также подгруппы 1 и 2 значимо не различались ( $p_{к,1} = 0,73$  и  $p_{1,2} = 0,98$  соответственно). Распределение представлено на рисунке 4.

АПТВ: медианное значение показателя АПТВ в I триместре в подгруппе «без ПЭ» составило 30,0 секунд (26,1; 31,7), в подгруппе 1 — 29,65 секунд (28,1; 31,3), в подгруппе 2 — 28,4 секунд (27,1; 28,6); подгруппы в целом значимо различались ( $p = 0,036$ ). Последующий анализ показал, что значимо различаются подгруппа «без ПЭ» и подгруппа 2 ( $p_{к,2} = 0,034$ ), подгруппы «без ПЭ» и 1, а также подгруппы 1 и 2 значимо не различались ( $p_{к,1} = 1,0$  и  $p_{1,2} = 0,27$  соответственно). Распределение представлено на рисунке 5.

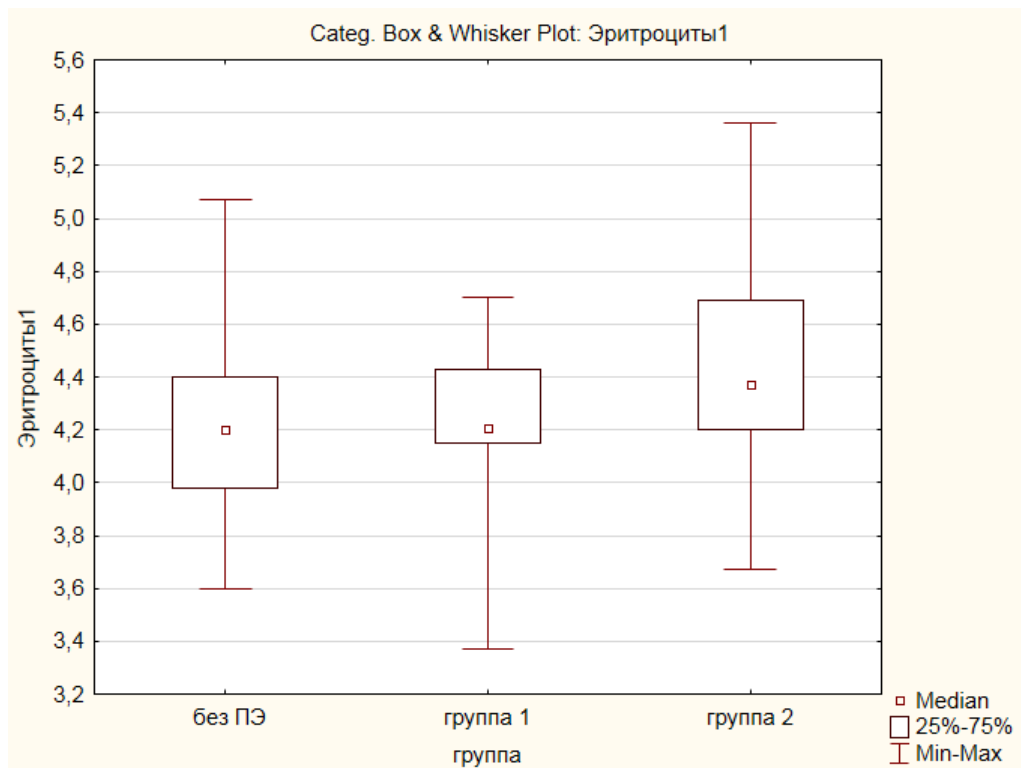


Рисунок 3 — Распределение показателя «Эритроциты» по подгруппам в I триместре у беременных «Основной» группы



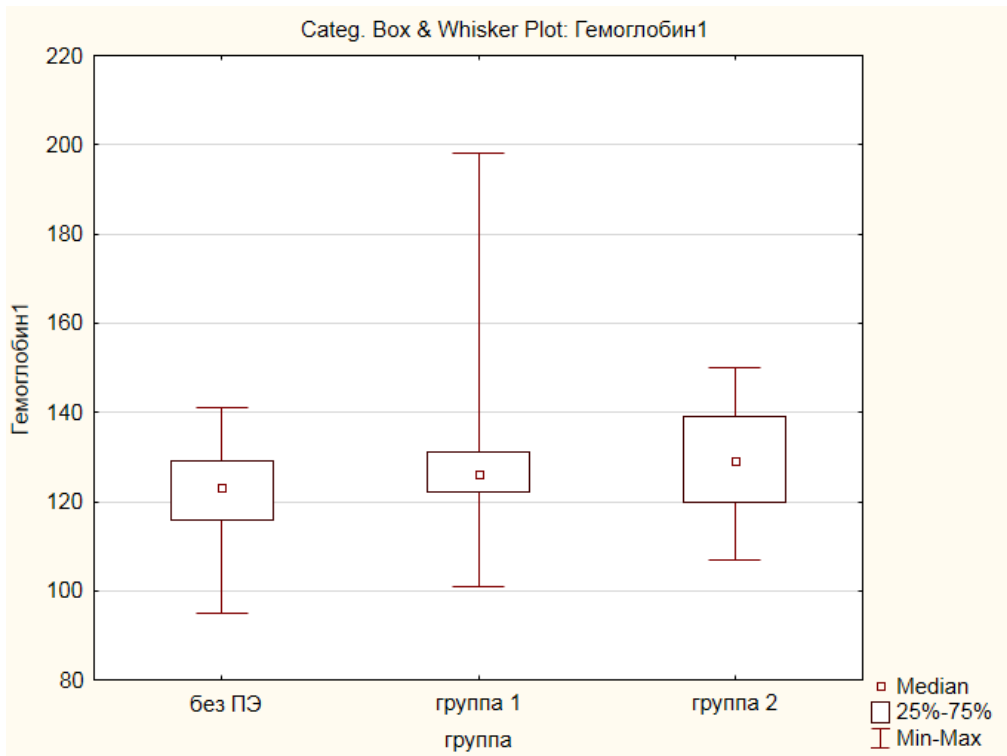


Рисунок 4 — Распределение показателя «Гемоглобин» по группам в I триместре у беременных «Основной» группы

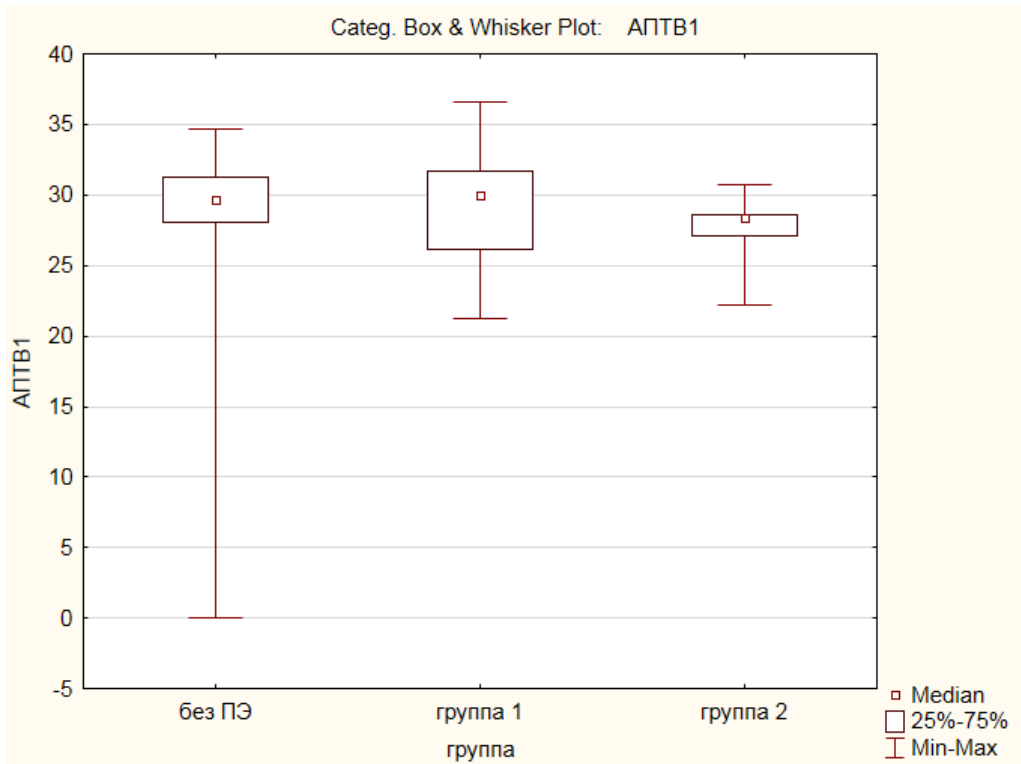


Рисунок 5 — Распределение показателя АПТВ по подгруппам в I триместре у беременных «Основной» группы

Значимых различий в результатах лабораторных анализов (за исключением маркёров эндотелиальной дисфункции) у пациенток «Основной» группы во всех подгруппах во II и III триместрах не отмечено.

В исходе настоящей беременности учитывали следующие показатели: роды преждевременные, срочные, запоздалые, через естественные родовые пути, путем кесарева сечения, масса детей при рождении (грамм), осложнения родов, осложнения после родового периода.

У 70,9% беременных из «Основной» группы роды закончились в срок, у 29,3% закончились преждевременно до 37-й недели беременности, в 0,7% случаев роды завершились на 43-й неделе беременности. В группе «без ПЭ» и в группе 1 масса детей при рождении составила от 3000 до 4500 г, тогда как в 1-й и во 2-й группах масса детей была значительно ниже (во 2-й группе двое детей родились с массой 550 и 565 г).

Таким образом, клиническая характеристика обследованных групп беременных по основным клинико-лабораторным показателям практически полностью совпадает с имеющимися на сегодняшний день представлениями о невозможности предсказать на их основании развитие ПЭ в ранние сроки беременности, за исключением фактора наличия воспалительных процессов верхних дыхательных и половых путей в I триместре беременности, как вероятного триггера формирования эндотелиальной дисфункции, в том числе в сосудах плаценты. А большая частота преждевременных родов, оперативного родоразрешения и других осложнений в родах у пациенток с ПЭ, особенно тяжелой ее формы, убеждает в необходимости более ранней коррекции состояния беременной с ПЭ.

## 2.2 Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи при течении беременности, осложненной преэклампсией

Автоматизированная экспертиза качества медицинской помощи проводится в учреждении с 2007 года. При помощи данной системы выполняется анализ

тактики обследования и лечения, а также диспансерного наблюдения не только беременных, но гинекологических пациентов. Анализ результатов акушерской экспертизы заставил заострить внимание на беременных с ПЭ. Использование системы АТЭ КМП в 2009 году показало, что более 70% оказания медицинской помощи при тяжелой ПЭ было ненадлежащего качества (рисунок 6).

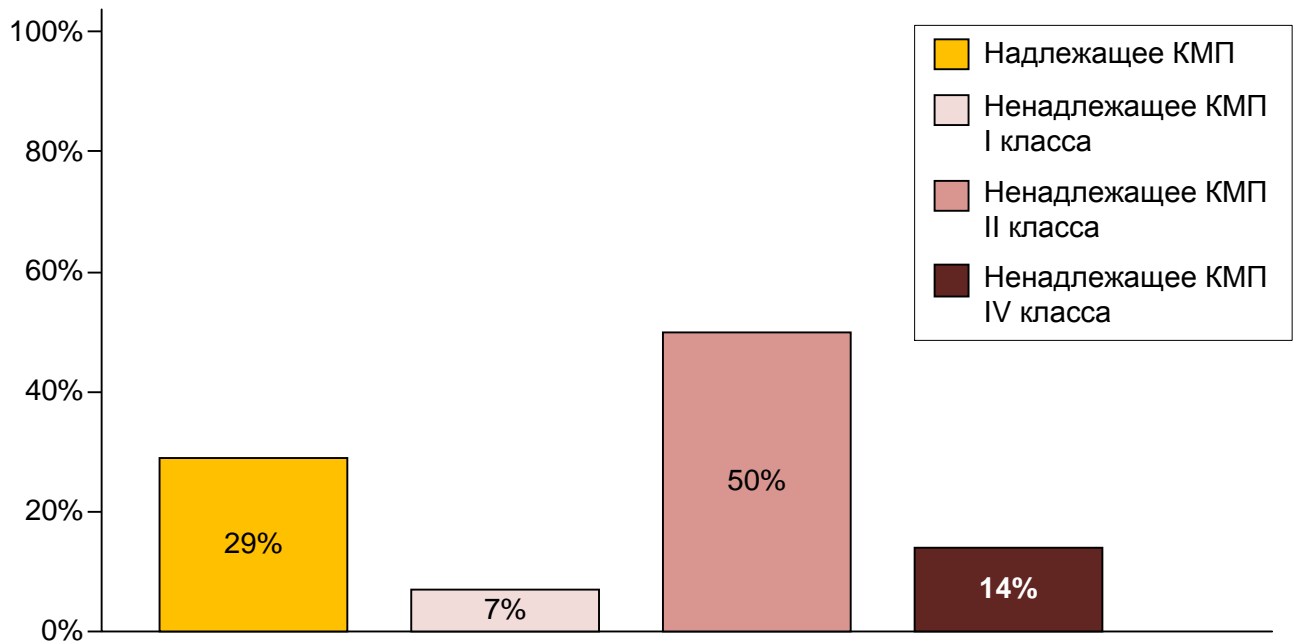


Рисунок 6 — Экспертиза качества оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии (2009 г.)

Было выявлено, что в 29% случаев оказания медицинской помощи не было совершено врачебных ошибок. В 57% случаев явилось нерациональное использование возможностей амбулаторного звена акушерско-гинекологической помощи. В 14% случаев выявлены врачебные ошибки, приведшие к ухудшению состояния беременных. При изучении структуры дефектов врачебного процесса было установлено, что среди врачебных ошибок преобладают ошибки сбора информации и лечения. Анализ ошибок позволил выявить типичные ошибки и их негативное влияние на качество медицинской помощи. Так, на этапах сбора информации было выявлено четыре типичных дефекта врачебного процесса.

Первый дефект: основным дефектом на этапе сбора информации (51%) было отмечено непроведение лабораторных исследований (отсутствовал посев из

цервикального канала, обследование на ИППП), в одном случае отсутствовала коагулограмма при проявлении признаков ПЭ, несвоевременно был взят на исследование биохимический анализ крови, в ряде случаев отсутствовало назначение на проведение теста толерантности к глюкозе, что затруднило своевременную постановку диагноза.

Второй дефект: в 37% случаев не были проведены отдельные инструментальные исследования (доплерометрия, КТГ плода), что затруднило оценку наличия/отсутствия гипоксии плода, функциональных нарушений у плода и влияло на лечение и дальнейшую тактику, а также на риск прогрессирования имеющихся отклонений и несвоевременность назначения лечения.

Третий дефект: в 10% случаев не проведены консультативные осмотры, что приводило к запоздалой диагностике и лечению.

Четвертый дефект: поздняя госпитализация отмечена в 2% случаев.

Перечисленные ошибки лабораторной, инструментальной диагностики и непосредственных исследований привели к неоптимальному использованию возможностей своевременной диагностики.

Анализ АТЭ КМП тяжелой преэклампсии показал, что основной системной ошибкой явилась поздняя диагностика. При повышении АД выше исходного уровня, наличие прибавки массы тела более 10 кг, динамическое снижение уровня тромбоцитов, изменение в плаценте ставится диагноз «отеки, патологическая прибавка веса». Вследствие неправильной диагностики не проводятся дополнительные функциональные методы обследования плода, отсутствует консультативная оценка состояния беременной и связанная с этим несвоевременная госпитализация в стационар.

По результатам анализа врачебных ошибок был предпринят ряд мер, направленных на систематизацию конкретных клинических рекомендаций и их исполнение по ведению беременных из групп риска по развитию ПЭ в конкретном лечебном учреждении (ЖК № 22), индивидуальные карты беременных с ПЭ были разобраны на врачебной конференции, проработаны клинические рекомендации. Также было принято решение о проведении

аттестации врачей. Проведенные мероприятия привели к увеличению ведения беременности при тяжелой ПЭ надлежащего качества до 46% в 2012 году. Данные представлены на рисунке 7.

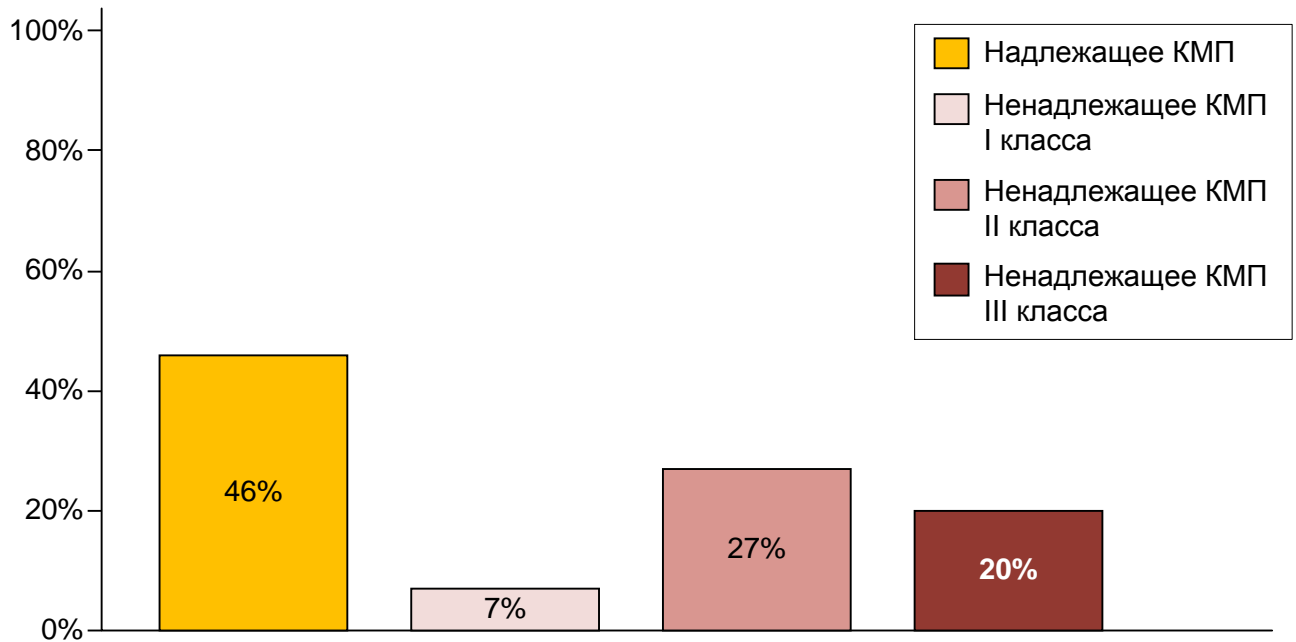


Рисунок 7 — Экспертиза качества оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии (2012 г.)

Дальнейшая работа по совершенствованию КМП привела к улучшению показателей до 63% в 2014 году и до 86% в 2018 году (рисунки 8, 17).

Таким образом, внедрение данной системы помогает своевременно получать обоснованную информацию о типичных систематических ошибках, допускаемых врачами при обследовании, установке диагноза, назначении лечения, а также о негативном следствии этих ошибок для состояния пациента. Основные компоненты АТЭ КМП позволили выявить правильность выполнения медицинских технологий, оценить риск для беременной, проверить оптимальное использование возможностей учреждения. При создании системы управления КМП стала возможной система мониторинга и непрерывного улучшения КМП у беременных с ПЭ с применением статистического управления качеством процесса.

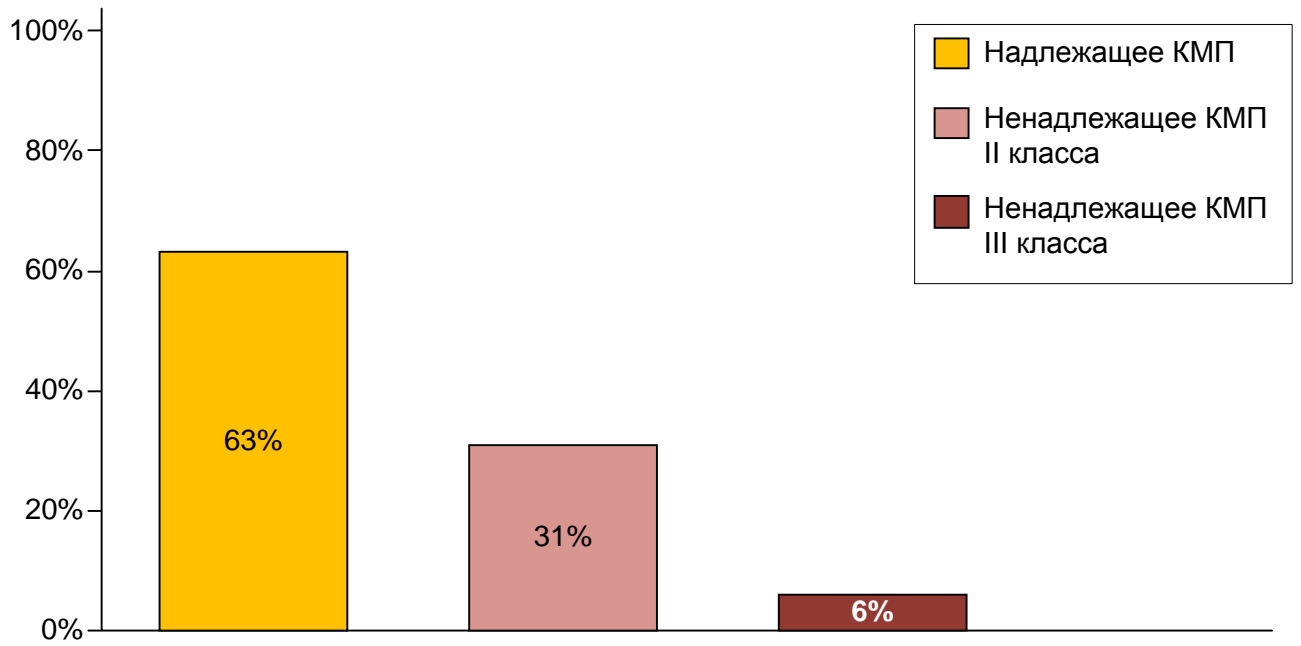


Рисунок 8 — Экспертиза качества оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии (2014 г.)

## ГЛАВА 3. МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕЕ ПРЕДИКТОРОВ

### 3.1 Определение референсных значений маркеров плацентарной дисфункции у беременных

В дополнение к основным клиническим проявлениям преэклампсии в виде повышения АД, отеков и белка в моче, которые по-прежнему рекомендуются в качестве основных диагностических критериев, имеющих положительную прогностическую ценность не более 20%, так как не являются строго специфичными только для ПЭ, в 2013 году в ЖК № 22 было внедрено обследование беременных на антиангиогенные факторы, такие как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа (sFlt-1) и проангиогенные — плацентарный фактор роста (PlGF). Повышение АД и появление белка в моче (хотя более четверти ПЭ протекают без протеинурии) говорят о запущенности процесса, тогда как снижение уровня PlGF начинается за 9–10 недель до проявления клинических признаков ПЭ, а повышение уровня sFlt-1 — за 5–6 недель. Таким образом, увеличение соотношения sFlt-1/PlGF происходит за несколько недель до манифестации ПЭ, что позволяет включить данную пациентку в группу риска по развитию преэклампсии и, соответственно, уделить ей пристальное внимание, а в случае необходимости решить вопрос о госпитализации в стационар.

С целью ранней диагностики ПЭ и оценки целесообразности использования определения маркёров плацентарной дисфункции в амбулаторной сети, в 2013 году после тщательного изучения существующих тестов было проведено обследование популяции беременных с использованием определения маркёров PlGF, sFlt-1 и их соотношения. Целью данного этапа исследования было

определение референсных значений, поскольку на момент начала исследования контрольные значения этих маркёров в РФ не применялись.

В исследование вошли 92 беременные в возрасте от 20 до 42 лет. Полученные данные по маркёрам PIGF, sFlt-1 и их соотношения анализировали в сравнении с клиническими проявлениями ПЭ в течение беременности. На основании наблюдения и по результатам родоразрешения симптомы ПЭ отсутствовали у 74 беременных. У 18 беременных отмечались признаки ПЭ разной степени тяжести. Преэклампсия легкой и средней степени тяжести развилась у 16 беременных, тяжелой степени — у 2.

Как видно из представленных данных, медиана соотношения sFlt-1/PIGF в I триместре беременности у женщин без признаков ПЭ составляла 23,4, среднее значение — 24,5. В результате исследования нами были получены данные, которые отражены в таблице 32.

Таблица 32 — Показатели концентрации PIGF, sFlt-1, соотношение уровня sFlt-1 и PIGF в I триместре беременности у женщин без признаков преэклампсии ( $n = 46$ ) по данным КДЛ женской консультации № 22

Статистический показатель	PIGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/PIGF
Медиана	51,1	1265,0	23,4
5-й百分иль	14,8	525,9	4,7
95-й百分иль	109,8	2079,2	44,0
Среднее значение	71,8	1250,9	24,5
Стандартное отклонение	81,7	487,1	14,4

Во II триместре медиана соответствовала 10,9, среднее значение — 12,4. Данные представлены в таблице 33.



Таблица 33 — Показатели концентрации PIGF, sFlt-1, соотношение уровня sFlt-1 и PIGF во II триместре беременности у женщин без признаков преэклампсии  
( $n = 28$ )

Статистический показатель	PIGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/PIGF
Медиана	131,8	1388,5	10,9
5-й процентиль	56,0	752,6	4,5
95-й процентиль	236,7	2442,7	20,7
Среднее значение	143,2	1461,2	12,4
Стандартное отклонение	70,4	553,3	6,5

Повышение соотношения sFlt-1/PIGF выше среднего уровня отмечено у беременных с наиболее тяжелыми формами ПЭ. Так, у двух беременных соотношение sFlt-1/PIGF оказались выше среднего уровня и составляло 51,8 уже в конце I триместра. Беременность у этих женщин осложнилась развитием тяжелой ПЭ, что потребовало впоследствии досрочного родоразрешения. Среднее значение соотношения sFlt-1/PIGF в I триместре у женщин с ПЭ составило 34,8. Во II триместре среднее значение составляло 37,5, что значительно выше, чем у беременных без симптомов ПЭ. Согласно полученным данным, повышение соотношения sFlt-1/PIGF более 34,0 в I триместре беременности и 37,5 во II триместре было принято в нашей лаборатории как референсные значения для предварительного прогноза развития ПЭ. Статистические данные представлены в таблице 34.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что повышение соотношения sFlt-1/PIGF в первом триместре от 24,5 до 34 может служить специфическим маркером неблагоприятия по возможности развития ПЭ.

Таблица 34 — Изменения показателей концентрации PIGF, sFlt-1, соотношение уровня sFlt-1 и PIGF (I и II триместры) у женщин с признаками преэклампсии разной степени тяжести ( $n = 18$ )

Статистический показатель	Срок беременности					
	10–14 неделя ( $n = 10$ )			15–19 неделя ( $n = 8$ )		
	PIGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/PIGF	PIGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/PIGF
Медиана	48	1321,5	33,8	97	1809	31
5-й процентиль	19,8	948,4	18,1	24,4	1003,1	5,6
95-й процентиль	75,8	2748,7	58	417,2	2311,3	80
Среднее значение	46,7	1565,2	34,8	150,4	1748,4	37,5
Стандартное отклонение	23,8	681,9	14	162	492,4	30,4

### 3.2 Использование маркера PIGF и маркера sFlt-1, как предикторов преэклампсии при беременности

С целью ранней диагностики ПЭ и оценки целесообразности использования определения маркеров плацентарной дисфункции в амбулаторной сети, в 2013 году после тщательного изучения существующих тестов было проведено обследование в популяции беременных Санкт-Петербурга с использованием определения ангиогенных маркеров: плацентарного фактора роста (PIGF), fms-подобной тирозинкиназы 1-го типа (sFlt-1) и их соотношения — с целью дифференцировки беременных с нормально протекающей беременностью и

преэклампсией. Концентрацию sFlt-1 и PlGF в сыворотке крови беременных определяли на сроке 11–13 недель беременности и во II триместре с 14-й до 24-й недели. Данные об исходах беременностей оценивали на основании анализа данных амбулаторных карт. Лабораторные исследования выполнялись в клинко-диагностической лаборатории ЖК на иммунохимическом анализаторе «Elecsys 2010» с помощью иммунотестов для количественного *in vitro* определения плацентарного фактора роста человека (human placental growth factor) и растворимой формы тироксиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови человека.

Концентрация PlGF и sFlt-1, а также значения их соотношения представлены в таблице 35. Концентрация PlGF в I триместре беременности значительно ниже, чем во II триместре беременности, а концентрация sFlt-1 в I и во II триместрах значительно не различаются. Соотношение sFlt-1/PlGF в I триместре беременности составило  $22,46 \pm 10,72$ , во II триместре —  $9,26 \pm 7,46$  у пациенток, у которых беременность протекала без ПЭ. У пациенток, у которых беременность протекала с ПЭ, уровни sFlt-1 в I триместре беременности незначительно отличались от sFlt-1 II триместра, тогда как концентрация PlGF, полученная в I триместре беременности, гораздо ниже показателей II триместра. Соотношение данных маркеров в I триместре составило  $53,13 \pm 28,70$ , и значительно ниже во II триместре —  $15,28 \pm 15,61$  (таблица 35).

В связи с малочисленностью подгруппы 1 (умеренная ПЭ) в дальнейшем пациентки с разными степенями ПЭ подгруппы 1 и 2 в I и II триместрах были объединены в одну группу (см. таблицу 35).

Результаты нашего исследования показали, что концентрация материнского сывороточного маркера PlGF в I триместре снижается у беременных, у которых в последующем развивается ПЭ, практически в 2 раза и более в зависимости от тяжести ее течения. Концентрация маркера fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), напротив, повышается.

Таблица 35 — Уровни маркеров PIGF и sFlt-1, а также их соотношения sFlt-1 и PIGF

Показатель		I триместр		II триместр		I и II триместры	
		без ПЭ	преэклампсия	без ПЭ	преэклампсия	без ПЭ	преэклампсия
sFlt-1, пг/мл	среднее	1420,63	1388,24	1720,21	1595,70	1635,53	1522,53
	ДИ 95%	896,91	1027,71	1442,05	1040,64	1405,21	1211,27
		1944,34	1748,76	1998,38	2150,76	1865,84	1833,79
	количество	8,00	8,00	41,00	11,00	49,00	20,00
	стандартное отклонение	626,44	431,24	881,28	826,22	801,84	665,06
	Q25	890,50	1069,00	1165,00	1116,00	1141,00	1177,00
	медиана	1239,00	1288,00	1540,00	1434,00	1425,00	1420,50
	Q75	1996,50	1794,00	2203,00	1801,00	2153,00	1796,50
	5-й процентиль	751,00	821,90	619,00	442,70	619,00	632,30
	95-й процентиль	2362,00	1982,00	3436,00	3645,00	3222,00	2974,00

Продолжение таблицы 35

Показатель		I триместр		II триместр		I и II триместры	
		без ПЭ	преэклампсия	без ПЭ	преэклампсия	без ПЭ	преэклампсия
PIGF, пг/мл	среднее	76,95	60,13	300,54	191,06	262,66	135,19
	ДИ 95%	42,55	-16,29	214,40	94,61	186,80	72,19
		111,35	136,54	386,68	287,52	338,51	198,18
	количество	8,00	8,00	41,00	11,00	49,00	20,00
	стандартное отклонение	41,15	91,40	272,91	143,58	264,07	134,60
	Q25	33,20	22,05	125,00	97,00	108,00	33,05
	медиана	88,50	24,95	189,00	148,00	173,00	105,00
	Q75	114,10	46,55	420,00	268,00	281,00	199,00
	5-й процентиль	23,00	9,90	92,00	54,00	27,40	15,10
	95-й процентиль	121,00	284,00	770,00	549,00	770,00	420,50

Продолжение таблицы 35

Показатель		I триместр		II триместр		I и II триместры	
		без ПЭ	преэклампсия	без ПЭ	преэклампсия	без ПЭ	преэклампсия
sFlt-1/PlGF	среднее	22,46	53,13	9,26	15,28	11,67	30,40
	ДИ 95%	13,50	29,13	6,91	4,80	8,77	17,21
		31,43	77,12	11,62	25,77	14,57	43,58
	количество	8,00	8,00	41,00	11,00	49,00	20,00
	стандартное отклонение	10,72	28,70	7,46	15,61	10,09	28,18
	Q25	14,80	33,40	4,30	5,30	4,40	7,55
	медиана	21,15	57,45	7,50	9,50	8,40	19,55
	Q75	29,00	78,40	12,30	24,30	14,80	54,00
	5-й процентиль	8,20	3,20	1,40	3,30	1,40	3,25
	95-й процентиль	41,60	83,30	23,50	56,20	32,70	83,15

В таблице 36 представлены сравнительные данные уровней маркеров PIGF и sFlt-1, а также их соотношения sFlt-1/PIGF в I и во II триместрах беременности. Как видно из таблицы, соотношение sFlt-1/PIGF в I триместре у здоровых беременных равно 24,15, в группах пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ отмечается рост соотношения sFlt-1/PIGF. Уровень значимости данного соотношения в I триместре, равный 0,016, является высоко значимым, по отношению ко II триместру. Также во II триместре данное соотношение у беременных «без ПЭ» составляет 8,3, у беременных с ПЭ соответственно отмечается рост данного соотношения. Полученные нами данные коррелируются с тем, что развитие ПЭ связано с нарушением плацентации.

Таблица 36 — Уровни значимости  $p$  проверки гипотезы об однородности подгрупп

Показатель	Группа беременных без преэклампсии	Группа пациенток с преэклампсией	Уровень значимости $p$
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
I триместр			
sFlt-1, пг/мл	1189,5 (979,0; 1696,5)	1281,0 (900,0; 1889,0)	0,676
PIGF, пг/мл	55,25 (39,4; 89,35)	26,0 (23,5; 53,0)	0,052
sFlt-1/PIGF	24,15 (15,1; 39,15)	51,8 (24,4; 73,8)	0,016*
II триместр			
sFlt-1, пг/мл	1625,0 (1165,00; 2203,0)	1532,5 (1382,0; 1801,0)	0,979
PIGF, пг/мл	181,0 (112,0; 297,0)	127,35 (78,7; 247,0)	0,057
sFlt-1/PIGF	8,3 (4,3; 13,7)	11,1 (6,5; 26,1)	0,079

\* Значимые различия между группами ( $p < 0,016$ ).

Также нужно отметить, что есть тенденция к различию групп в I триместре по показателю PlGF ( $p = 0,052$ ) и во II триместре по показателям PlGF ( $p = 0,057$ ) и sFlt-1/PlGF ( $p = 0,079$ ).

Сравнение подгрупп по уровням маркеров PlGF и sFlt-1, а также их соотношения sFlt-1/PlGF в I и II триместрах беременности представлено графически на диаграммах размаха (рисунки 9–14).

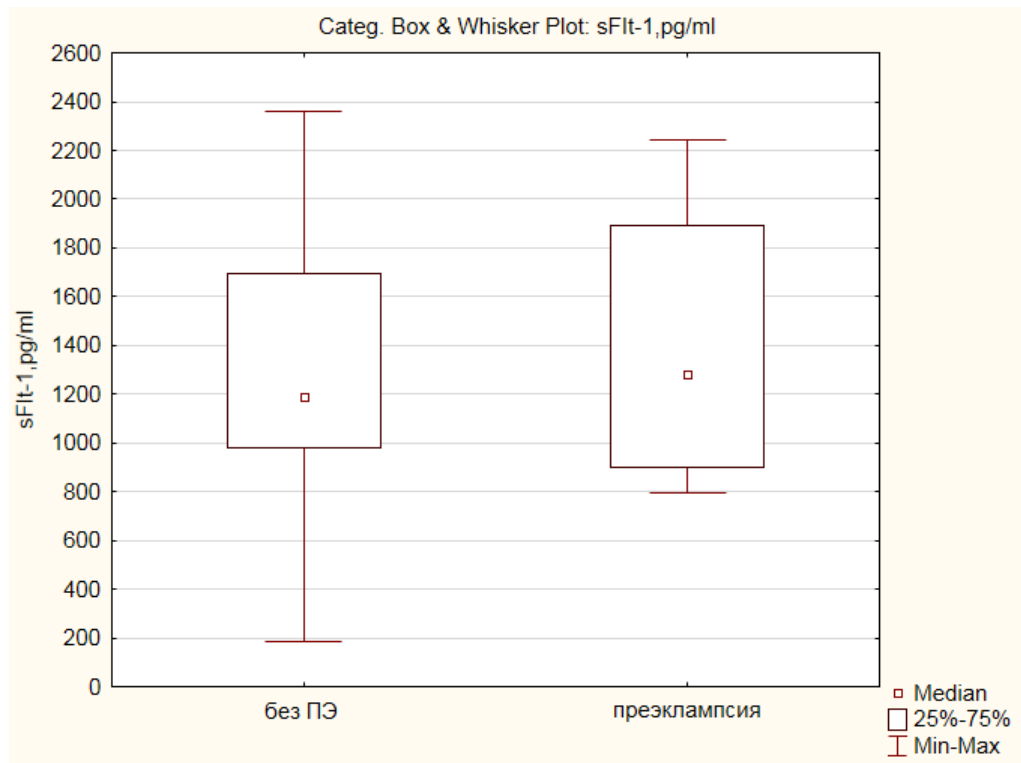


Рисунок 9 — Сравнение уровней показателя sFlt-1 по подгруппам в I триместре у беременных «Основной» группы

На рисунке 10 видно, что показатели sFlt-1 в подгруппе «без ПЭ» находятся в пределах нормы, тогда как у пациентов с возможностью развития ПЭ уровень sFlt-1 достоверно повышается. В свою очередь, повышение материнского сывороточного маркера sFlt-1 приводит к подавлению выработки PlGF (рисунок 10).



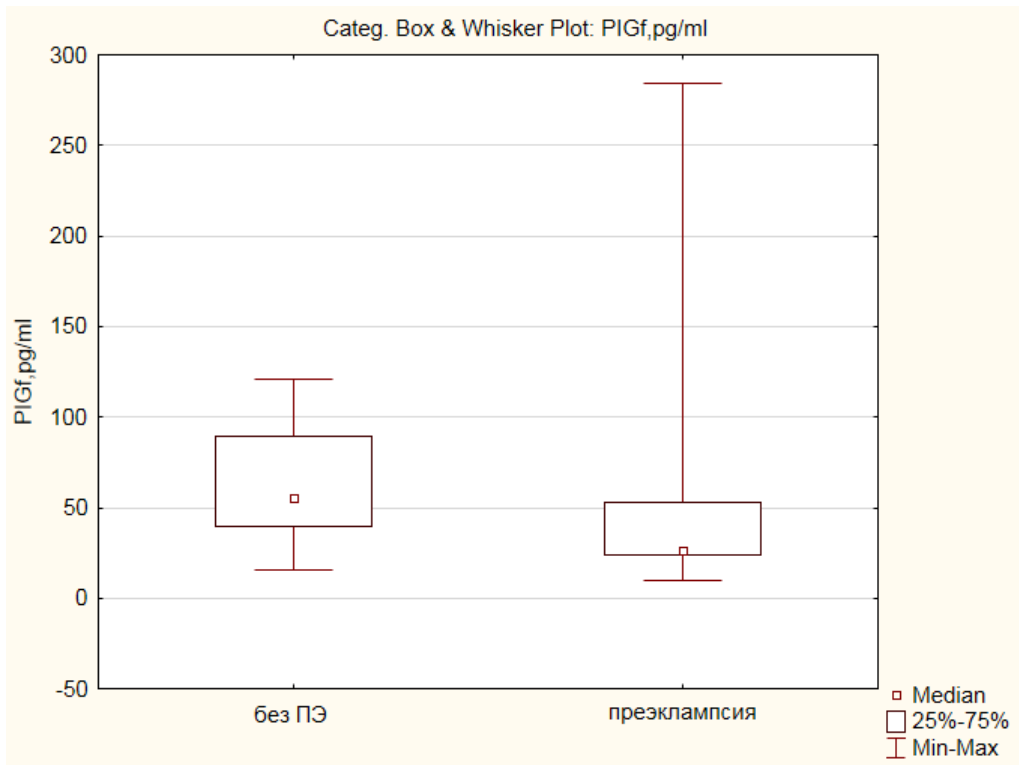


Рисунок 10 — Распределение показателя PIGF по подгруппам в I триместре у беременных «Основной» группы

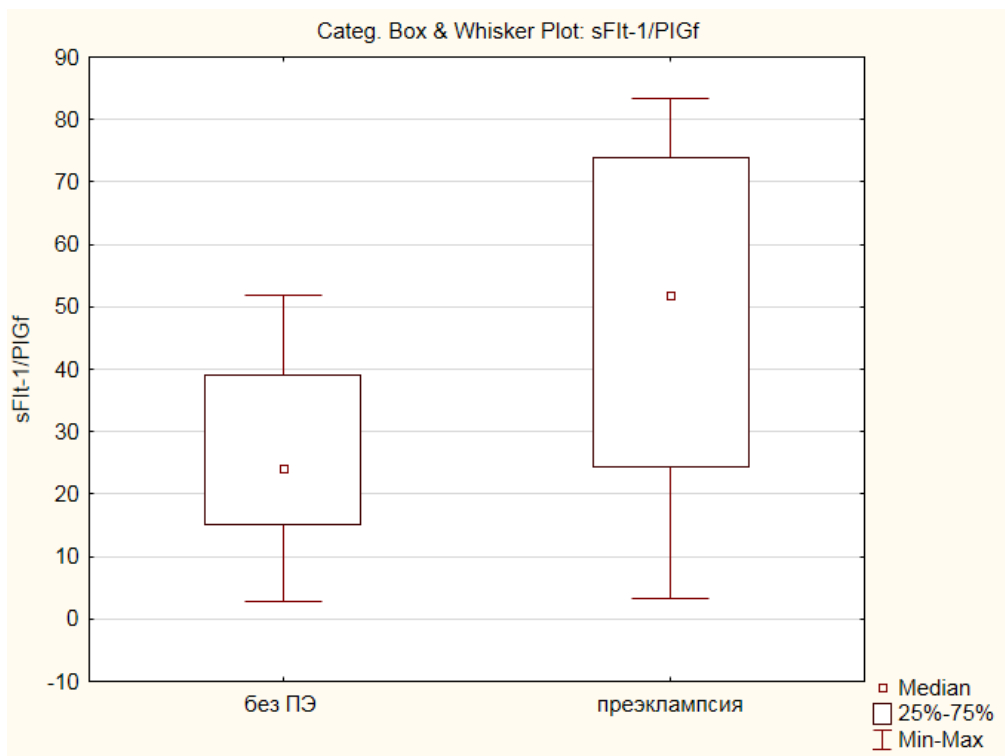


Рисунок 11 — Распределение показателя sFlt-1/PIGF по подгруппам в I триместре у беременных «Основной» группы

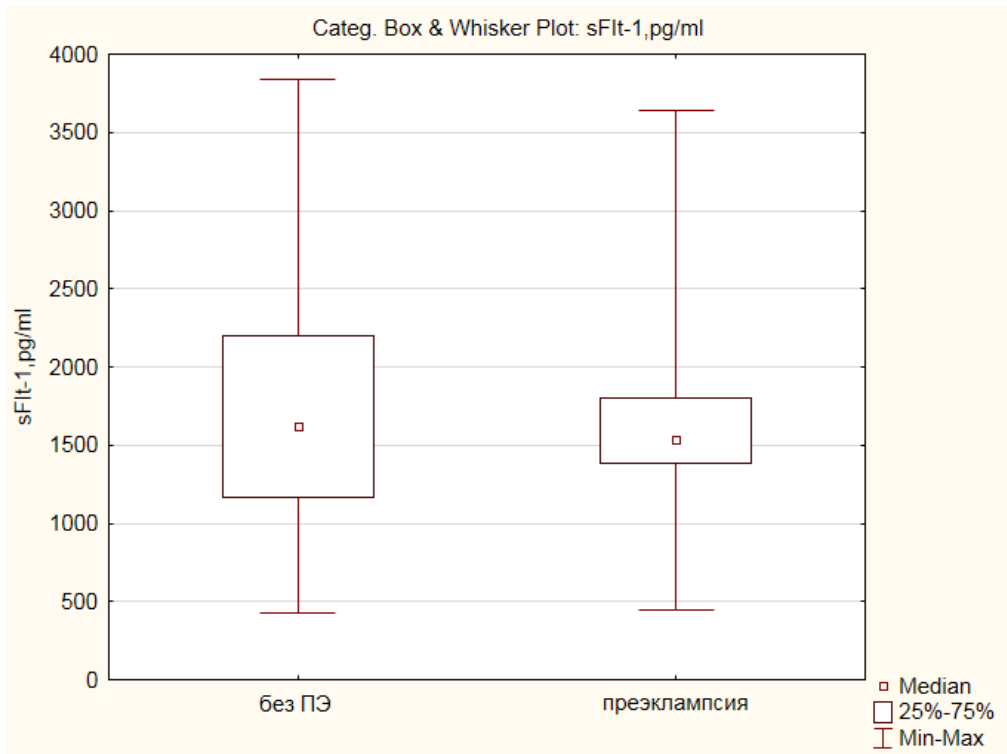


Рисунок 12 — Распределение показателя sFlt-1 по подгруппам во II триместре у беременных «Основной» группы

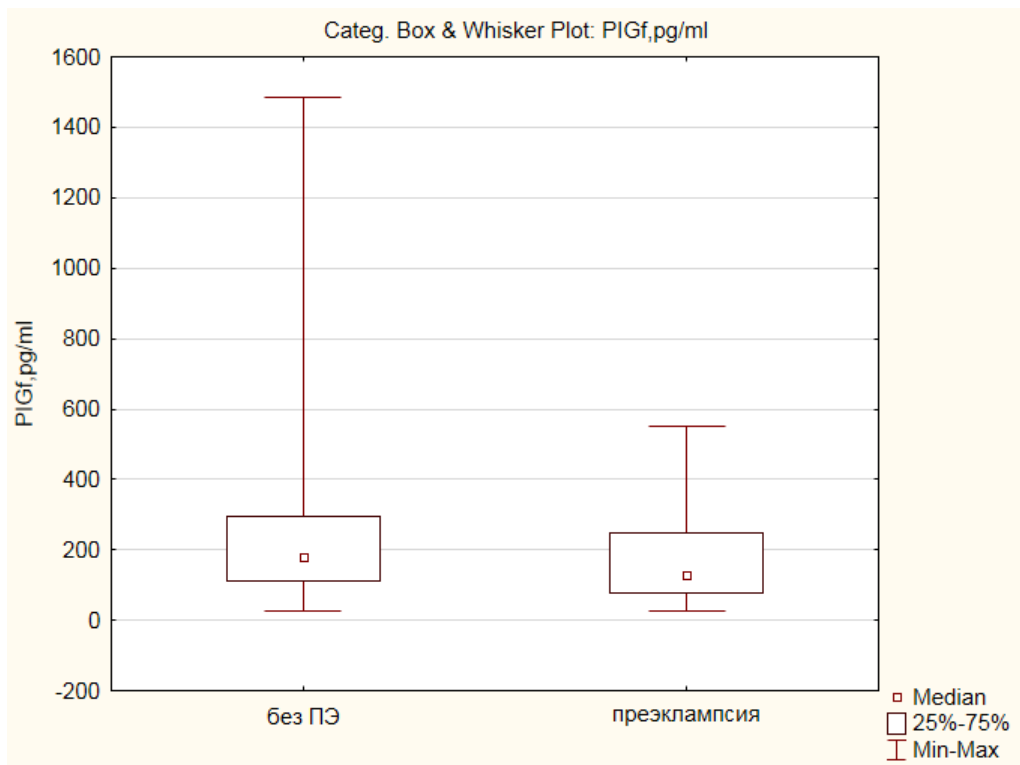


Рисунок 13 — Распределение показателя PlGF по подгруппам во II триместре у беременных «Основной» группы

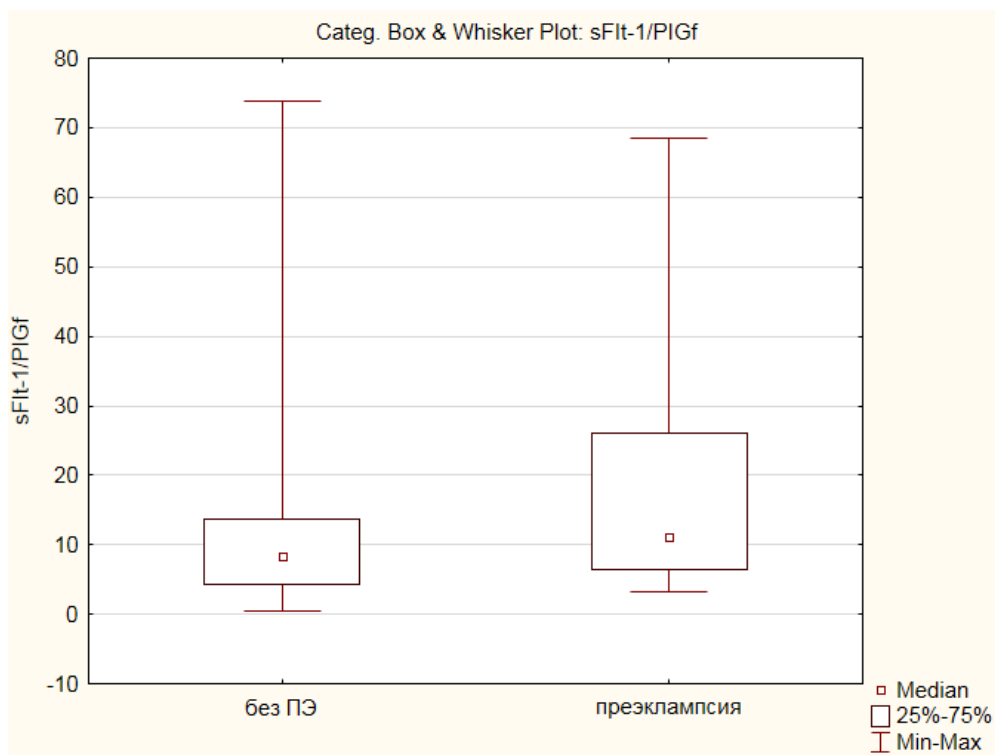


Рисунок 14 — Распределение показателя соотношения sFlt-1/PlGF по подгруппам во II триместре у беременных «Основной» группы

Таким образом, выявленные нами в ходе исследования увеличение концентрации sFlt-1 и уменьшение концентрации PlGF, а также дисбаланс в их соотношении sFlt-1/PlGF в I триместре (0,016) являются высоко значимыми по отношению ко II триместру (0,079) и могут служить в качестве скрининга для ранней предикции ПЭ.

Далее, для определения взаимосвязи тяжести заболевания, паритета и уровня маркеров PlGF и sFlt-1, а также их соотношения sFlt-1/PlGF вычислялся коэффициент корреляции Спирмена.

В I триместре между паритетом и уровнями маркеров PlGF и sFlt-1, а также их соотношением sFlt-1/PlGF значимых корреляций не обнаружено.

Во II триместре между паритетом и уровнем маркера PlGF обнаружена слабая отрицательная значимая корреляционная связь  $R_s = -0,27$ ,  $p = 0,04$ .

В I триместре между тяжестью заболевания и соотношением маркеров sFlt-1/PlGF обнаружена умеренная положительная значимая корреляционная связь  $R_s = 0,039$ ,  $p = 0,02$ .

Во II триместре между тяжестью заболевания и уровнем маркера PIGF обнаружена слабая отрицательная значимая корреляционная связь  $R_s = -0,26$ ,  $p = 0,045$ .

С целью оценки отношения маркеров sFlt-1/PIGF в I и II триместрах как предиктора преэклампсии проводился дискриминантный анализ.

В I триместре в качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная — наличие преэклампсии. В качестве классифицирующей переменной использовалось соотношение sFlt-1/PIGF.

В результате проведения процедуры дискриминантного анализа в I триместре получена следующая модель:

- 1) соотношение sFlt-1/PIGF является значимым предиктором преэклампсии ( $p = 0,0037$ );
- 2) дискриминантная функция имеет вид:

$$D = 0,054 \times (\text{sFlt-1/PIGF}) - 2,489;$$

таким образом, sFlt-1/PIGF = 45,44 является пороговым значением для классификации преэклампсии в I триместре;

- 3) точность модели классификации по соотношению маркеров sFlt-1/PIGF в I триместре — 81,8%, чувствительность — 61,5%, специфичность — 95,0%.

На рисунке 15 представлено соотношение sFlt-1/PIGF в I триместре: синим цветом отмечены значения соотношений sFlt-1/PIGF здоровых пациенток, красным — больных преэклампсией. Красной линией отмечено пороговое значение sFlt-1/PIGF = 45,44. Как видно из рисунка, превышение порогового значения 45,44 имеют не более 5% здоровых пациенток. Точность прогноза ПЭ по соотношению sFlt-1/PIGF составила 81,8%.

Таким образом, соотношение sFlt-1/PIGF является значимым предиктором ПЭ; полученные высокая точность, чувствительность и специфичность являются достаточными для адекватного прогнозирования ПЭ.

Во II триместре в качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная — наличие преэклампсии. В качестве классифицирующей переменной использовалось соотношение sFlt-1/PIGF.

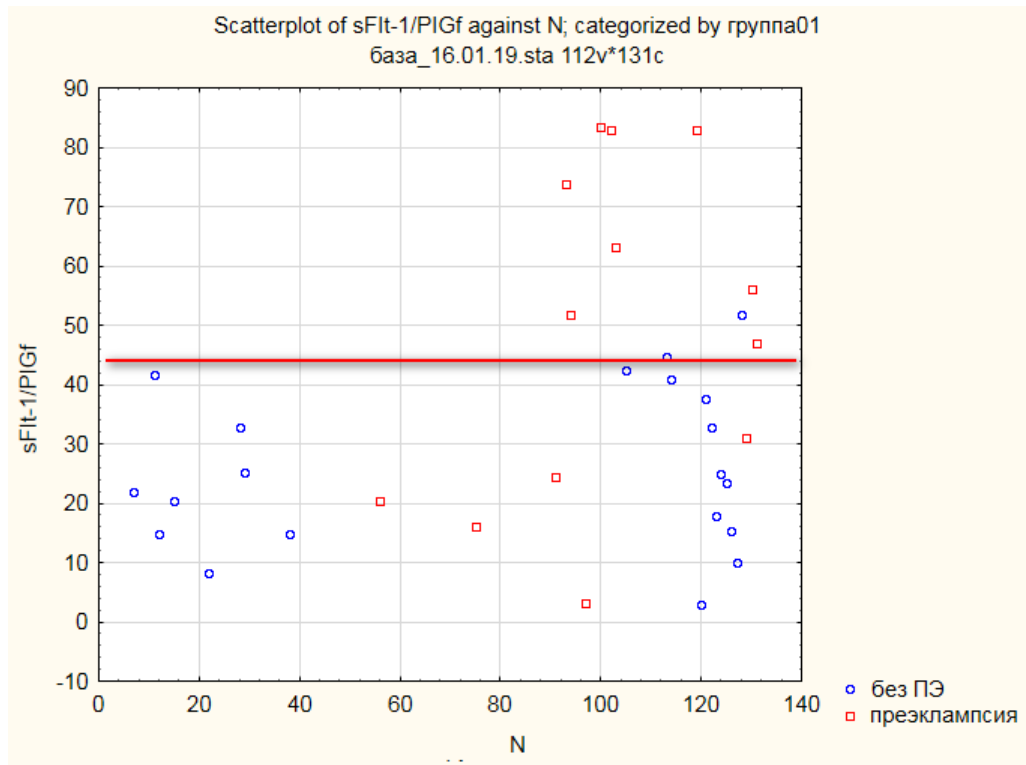


Рисунок 15 — Соотношение sFlt-1/PlGF в I триместре у беременных «Основной» группы

В результате проведения процедуры дискриминантного анализа во II триместре получена следующая модель:

- 1) соотношение sFlt-1/PlGF является значимым предиктором преэклампсии ( $p = 0,033$ );
- 2) дискриминантная функция во II триместре имеет вид:

$$D = 0,046 \times (\text{sFlt-1/PlGF}) - 1,899;$$

таким образом,  $\text{sFlt-1/PlGF} = 41,14$  является пороговым значением для классификации преэклампсии в I триместре;

- 3) во II триместре точность классификации по соотношению маркеров sFlt-1/PlGF — 77,9%, чувствительность — 14,3%, специфичность — 97,8%.

На рисунке 16 представлено соотношение sFlt-1/PlGF во II триместре: синим цветом отмечены значения соотношений sFlt-1/PlGF здоровых пациенток,

красным — больных преэклампсией. Красной линией отмечено пороговое значение  $sFlt-1/PlGF = 41,14$ . К сожалению, полученная модель обладает недостаточной чувствительностью (14,3%) для построения адекватного прогноза преэклампсии.

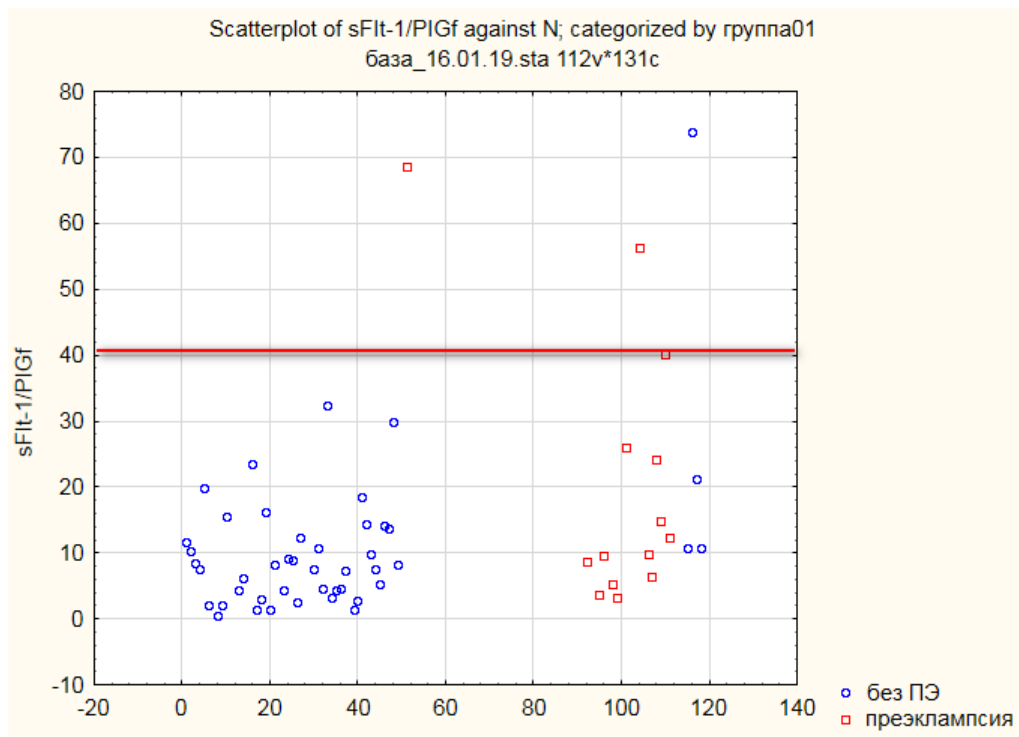


Рисунок 16 — Соотношение sFlt-1/PlGF во II триместре у беременных «Основной» группы

Проведенным исследованием доказано, что диагноз «преэклампсия» статистически значимо чаще был установлен у пациенток с соотношением  $sFlt-1/PlGF = 45,44$  и выше в I триместре беременности.

Сочетание определения факторов риска развития ПЭ на основе анамнестических и клинико-лабораторных методов с использованием АТЭ КМП и применением определения ангиогенных маркеров преэклампсии sFlt-1 и PlGF позволяет прогнозировать развитие ПЭ уже в конце I триместра беременности и провести необходимые мероприятия по предупреждению наиболее серьезных

осложнений со стороны матери и у плода. Так, внедрение АТЭ КМП в сочетании с инновационным тестом sFlt-1/PlGF значительно уменьшило количество врачебных ошибок, позволило врачам своевременно прогнозировать развитие ПЭ и проводить профилактические и лечебные мероприятия для улучшения исходов беременности. Данные по учреждению отражены на рисунке 17, из которого видно, что в 2018 году КМП надлежащего качества составило 86%.

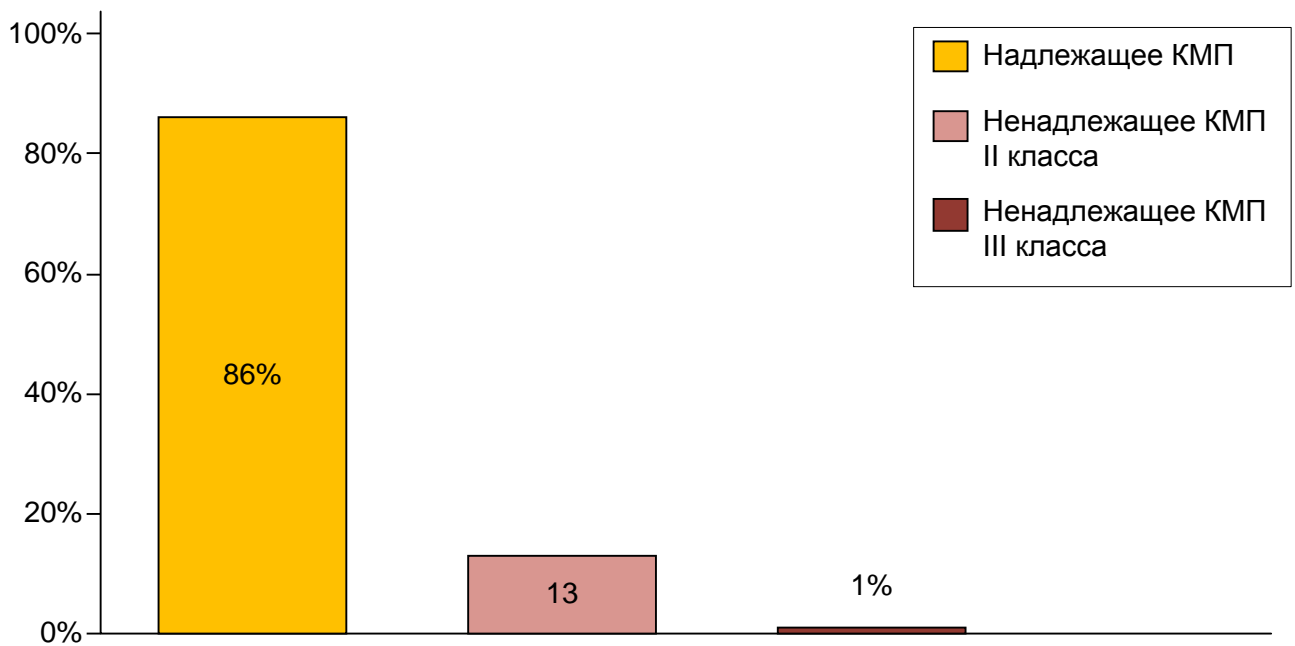


Рисунок 17 — Экспертиза качества оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии (2018 г.)

На рисунке 18 представлена диаграмма показателей умеренной и тяжелой ПЭ, на которой видно значительное снижение умеренной и стагнация тяжелой ПЭ.

На рисунке 19 показано, что показатели перинатальных потерь по учреждению ниже в сравнении с общегородскими. В «Основной» группе перинатальных потерь не было, что сопряжено с активным наблюдением пациенток с ПЭ и своевременной госпитализацией в стационар.

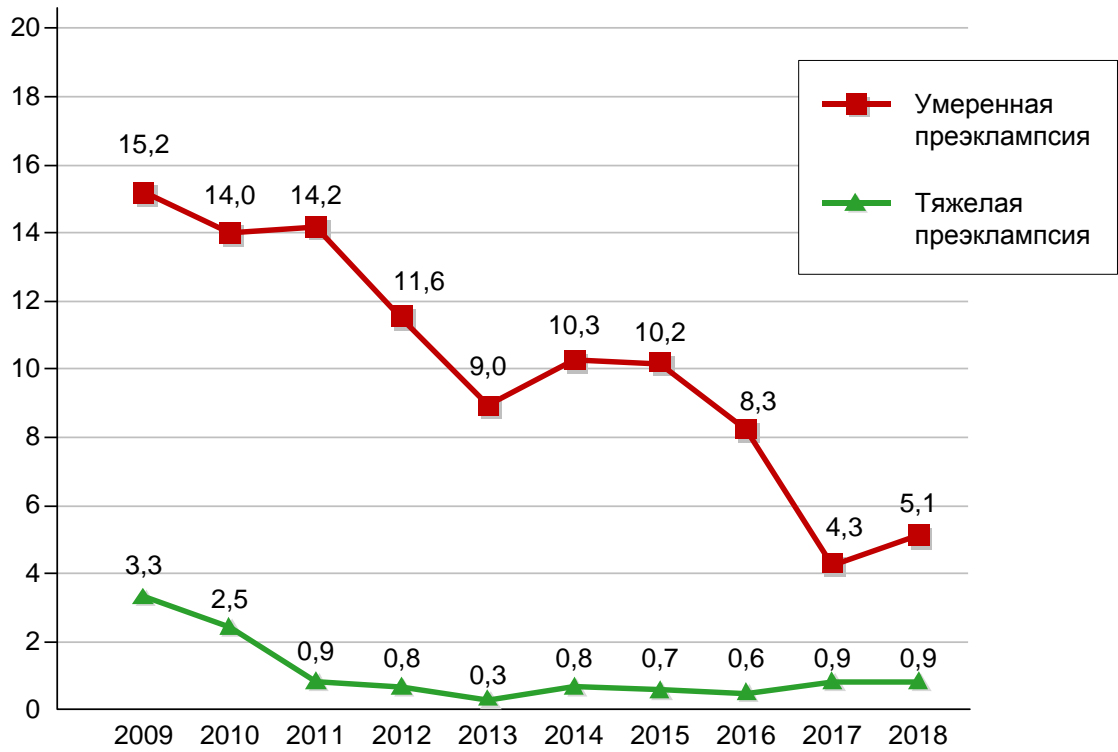


Рисунок 18 — Показатели умеренной и тяжелой преэклампсии по СПб ГБУЗ «Женская консультация № 22»

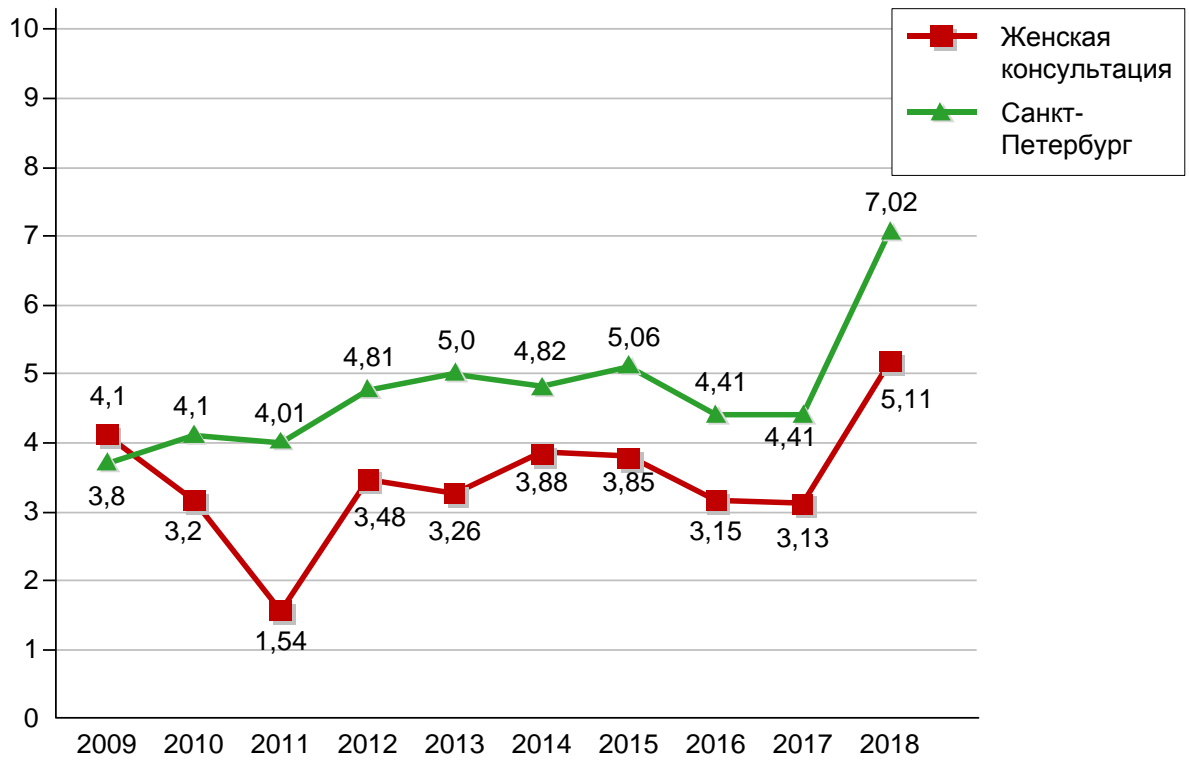


Рисунок 19 — Перинатальные потери в СПб ГБУЗ «Женская консультация № 22»



К сожалению, уменьшение показателей до нуля практически невозможно в связи с тем, что увеличивается количество женщин, встающих на учет по беременности в более старшем возрасте, а также с наличием целого ряда тяжелой экстрагенитальной патологии: онкологические заболевания (рак печени в сочетании с циррозом), наследственные нарушения системы гемостаза и многое другое. Однако совершенствование методов диагностики, мониторинга и терапии различных состояний позволяет надеяться на более благоприятные исходы.

### 3.3 Модель, построенная на основании анамнестических и клинико-лабораторных показателей

Для оценки вероятности ПЭ у пациентки на основании анамнестических показателей и показателей течения беременности использовался метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ с принудительным включением тех клинических показателей, которые были значимо связаны с ПЭ. В результате была выбрана та значимая модель ( $p < 0,0001$ ), которая обладала наиболее высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической точностью результата. В нее вошли следующие показатели: отеки, вызванные беременностью, перенесенная инфекция.

Результат проведенной логистической регрессии представлен в таблице 37.

Как видно из таблицы, наличие перенесенной инфекции увеличивает риск преэклампсии в 4,9 раза, осложнения беременности — в 8,1 раза, отеки, вызванные беременностью — в 7,8 раз.

Верхние пределы 95% интервалов этих показателей достаточно большие, что объясняется небольшим объемом выборки.

Таблица 37 — Взаимосвязь между преэклампсией и клиническими и показателями течения беременности  
«Основной» группы

Показатель	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Уровень значимости <i>p</i>	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ	
						нижняя	верхняя
Отёки, вызванные беременностью	2,055	0,478	18,472	<0,0001	7,804	3,058	19,919
ОВЗВДП	2,088	0,565	13,667	<0,0001	8,069	2,667	24,41
Инфекция, передаваемая половым путем	1,586	0,49	10,47	0,001	4,886	1,869	12,771
Константа	-2,289	0,449	26,041	0	0,101	—	—

Таким образом, была получена формула для вычисления вероятности преэклампсии:

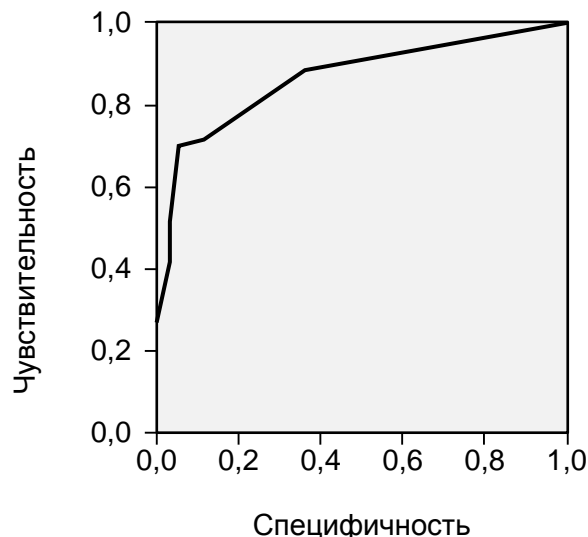
$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где  $p$  — вероятность преэклампсии;  $e$  — основание натурального логарифма;  $z$  — логит:

$$z = 2,055 \times (\text{отеки, вызываемые беременностью}) + 2,088 \times \\ \times (\text{другие осложн. беременности}) + 1,586 \times (\text{перенесенная инфекция}) - 2,289.$$

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности ПЭ у пациента. Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена адекватная математическая модель для оценки вероятности преэклампсии пациентки, а следовательно, и тяжести ее состояния. Уровень значимости данной модели  $p < 0,001$ , чувствительность — 69,2%, специфичность — 93,9%, точность — 81,7%.

Точность скрининга и оценка качества предложенной модели вычислялись с помощью анализа характеристической кривой (receiver-operating characteristics, ROC). ROC-кривая представлена на рисунке 20.



Диагональные сегменты формируются совпадениями

Рисунок 20 — ROC-кривая оценки вероятности преэклампсии у беременных «Основной» группы

Качество распознавания модели определялось площадью под характеристической ROC-кривой. При значениях 0,8–0,9 качество модели определяется как «очень хорошее». Площадь под кривой предложенной модели равна 0,86 согласно оценке Н. В. Трухачевой [87] говорит об «очень хорошем» качестве модели.

### 3.4 Модель, построенная на основании соотношения маркеров sFlt-1/PlGF

Для оценки вероятности ПЭ у пациентки на основании анамнестических показателей и показателей течения беременности использовался метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен регрессионный анализ с включением тех клинических показателей, которые были значимо связаны с ПЭ. В результате была выбрана та значимая модель ( $p < 0,001$ ), которая обладала наиболее высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической точностью результата. В нее вошли следующие показатели: соотношение sFlt-1/PlGF в I и II триместрах, отеки, вызванные беременностью, и выкидыши в анамнезе. Результат проведенной логистической регрессии представлен в таблице 38.

Как видно из таблицы, значимыми предикторами ПЭ являются отеки ( $p = 0,009$ ) и соотношение маркеров sFlt-1/PlGF ( $p = 0,016$ ) в I триместре. Отношение шансов, равное 1,052, для соотношения sFlt-1/PlGF означает, что увеличение соотношения маркеров на единицу приводит к увеличению риска ПЭ на 5,2%. Таким образом, была получена формула для вычисления вероятности преэклампсии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где  $p$  — вероятность преэклампсии;  $e$  — основание натурального логарифма;  $z$  — логит:

$$z = 0,05 \times (\text{sFlt-1/PlGF}) + 1,79 \times (\text{отеки, вызываемые беременностью}) - 2,93.$$

Таблица 38 — Взаимосвязь между преэклампсией и клиническими показателями

Показатель	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Уровень значимости <i>p</i>	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ	
						нижняя	верхняя
sFlt-1/PIGF (I и II триместры)	0,05	0,021	5,774	0,016	1,052	1,009	1,096
Отеки, вызванные беременностью	1,79	0,685	6,842	0,009	6,004	1,567	23,001
Выкидыши	2,05	1,329	2,387	0,122	7,800	0,576	105,593
Константа	-2,93	,654	20,100	0,000	0,053	—	—

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности ПЭ у пациента. Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена математическая модель для оценки вероятности преэклампсии пациентки. Уровень значимости данной модели  $p < 0,001$ , чувствительность — 55,0%, специфичность — 95,9%, точность — 84,1%.

Созданная математическая модель позволяет осуществить раннее прогнозирование ПЭ при использовании ее в качестве инструмента оценки данных клинической картины и лабораторных тестов.

## ГЛАВА 4. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЁРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВИЧНОМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОМ ЗВЕНЕ

### 4.1 Расчет затрат на включение определения маркёров sFlt-1/PlGF в порядок оказания медицинской помощи беременным при угрозе развития преэклампсии

Согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» при физиологическом течении беременности женщина должна посетить женскую консультацию, в том числе специалистов:

- врача — акушера-гинеколога — не менее 7 раз;
- врача-терапевта — не менее 2 раз;
- врача-стоматолога — не менее 2 раз;
- врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога — не менее 1 раза (не позднее 7–10 дней после первичного обращения в женскую консультацию);
- других врачей-специалистов — по показаниям с учетом сопутствующей патологии.

Инструментальные методы исследования матери и плода:

- Электрокардиография (в 12 отведениях) 6-канальным неавтоматизированным электрокардиографом.
- Ультразвуковые исследования, проводимые по триместрам беременности, направлены на раннее выявление патологии со стороны матери и плода. При сроке беременности 11–14 недель беременная направляется в медицинскую организацию, осуществляющую экспертный уровень пренатальной диагностики, для проведения комплексной дородовой

диагностики нарушений развития ребенка, включающей УЗИ врачами-специалистами, прошедшими специальную подготовку и имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингово обследования в I триместре, и определение материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина) с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией.

– Кардиотокография.

Лабораторные исследования включали следующие параметры:

- биохимический скрининг уровней сывороточных маркеров, связанный с беременностью (плазменный протеин А (РАРР-А) и свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина (бета-ХГТ)) в I триместре (и при первой явке (11–14 недель));
- обследование на группу крови и резус-фактор;
- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови;
- определение антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови;
- определение антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и вирусному гепатиту С в крови;
- микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов, ПЦР-анализ на хламидии;
- общий анализ крови (взятие крови из пальца);
- общий анализ мочи (исследование мочи на мочевом анализаторе).

Для обоснования внедрения инновационного теста в практику в НИЦ им. В. И. Кулакова было проведено финансово-экономическое исследование. Стоимость посещений врачей, проведения лабораторных анализов и диагностики была взята из тарифов на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы ОМС. Для каждого региона применяется отдельный тариф.



Стоимость посещений всех врачей согласно стандартам определялась по следующей формуле:

$$AP_{пв} = (K_{нфр} \times OC_{пв}) + (ИПР_{нс} + ЛПР_{нс} + ИПР_{ос} + ЛПР_{ос}) \times 4,$$

где  $AP_{пв}$  — амбулаторная помощь в контексте посещения врачей;

$K_{нфр}$  — количество пациенток с наличием факторов риска, связанных с ПЭ;

$OC_{пв}$  — общая стоимость по посещению всех врачей;

$ИПР_{нс}$  — истинноположительные результаты группы с наличием симптомов;

$ЛПР_{нс}$  — ложноположительный результат группы с наличием симптомов;

$ИПР_{ос}$  — истинно положительные результаты группы с отсутствием симптомов;

$ЛПР_{ос}$  — ложноположительный результат группы с отсутствием симптомов.

Данная формула применима к двум сценариям. Ложноположительные и истинноположительные результаты используют в расчетах, исходя из того, что на эти группы затрачиваются дополнительные средства на дополнительное посещение акушера-гинеколога (4 раза).

Затраты на лабораторные анализы и диагностику рассчитывались по формуле:

$$AP_{лад} = K_{нфр} \times OC_{лад},$$

где  $AP_{лад}$  — амбулаторная помощь: лабораторные анализы и диагностика;

$K_{нфр}$  — количество пациенток с наличием факторов риска, связанных с ПЭ;

$OC_{лад}$  — общая стоимость комплекса лабораторных анализов и диагностических мер.

Для расчета приемлемости использования определения маркёров sFlt-1/PlGF для предикции ПЭ в условиях женской консультации мы опирались на ставки по тарифам ОМС Санкт-Петербурга. В среднем стоимость наблюдения за физиологической беременностью согласно тарифам ОМС в Санкт-Петербурге на 2018 год составляла в I триместре 6283,60 руб.; во II триместре — 8639,90 руб.; в III триместре — 13 440,60 руб. Итого 28 328,1 руб.

Внедрение в рутинную практику теста для прогнозирования ПЭ увеличивает стоимость наблюдения за беременной на 2600 руб., то есть на сумму

реактивов, что в итоге повышает общую сумму по наблюдению за беременной до 30928,1 руб., но при этом позволяет своевременно диагностировать случаи ПЭ и купировать с максимальной эффективностью ее проявления, тем самым снижая тяжелые акушерские и пренатальные осложнения, а соответственно, и затраты на их лечение.

При использовании теста снижается частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов по выделению пациентов в группу ПЭ. Появление клинических симптомов ПЭ во II триместре беременности свидетельствует о развитии данного осложнения и требует дополнительных затрат на диагностику и лечение, в том числе в условиях дневного стационара, уже запущенного каскада реакций со стороны женщины и плода. Приблизительные проведенные расчеты свидетельствуют об увеличении стоимости наблюдения на этапе оказания амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в среднем на 40%. Так, стоимость II и III триместров стоит 22 080,5 руб., пребывание в дневном стационаре в течение 1 койко-дня стоит 1280 руб., в среднем 1 пациент пролечивается не менее 7 дней (курс лечения в условиях ЖК составляет 8900 руб.) с минимальной кратностью 2 раза.

Таким образом, согласно действующим тарифам ОМС по наблюдению за беременной в ЖК стоимость наблюдения в I, II и III триместрах составляет 28 328, руб. При дополнительном применении теста по определению маркеров ПЭ эта стоимость составит 30 928,1 руб. При проведении самого незатратного лечения в амбулаторных условиях эта стоимость возрастает до 48 728 руб.

ПЭ оказывает существенное влияние на здоровье матери и ребенка. При своевременном выявлении ПЭ с использованием инновационного теста снижается частота антенатальных осложнений, неизбежно влекущих за собой финансовые расходы. В ходе анализа данных показано, что использование инновационного теста по оценке вероятности развития ПЭ демонстрирует наилучшее соотношение затраты/эффективность, свидетельствующее о возможности существенной экономии средств бюджета здравоохранения с учетом достижения наибольшей эффективности оказания помощи.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование было посвящено актуальности ранней диагностики преэклампсии с помощью определения маркеров ангиогенеза: плацентарного фактора роста PlGF, растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1-го типа sFlt-1 и их соотношения.

Оставаясь одной из ведущих причин материнской и младенческой патологии и смертности, преэклампсия даже в конце XXI века является одной из самых малоизученных акушерских патологий [1, 15, 70, 83, 64]. Возможности раннего прогнозирования ПЭ до появления клинических признаков являются актуальной целью многих исследований последнего десятилетия. Тем не менее успехи, достигнутые в фундаментальных научных дисциплинах, значительное число неблагоприятных исходов для матери и плода связываются до сих пор с трудностями ранней доклинической диагностики гипертензивных осложнений и ПЭ [17]. Проявления преэклампсии клинические, тем более, что частота экстрагенитальной патологии у женщин репродуктивного возраста возрастает, не специфичны и могут скрываться под «маской других заболеваний». На сегодняшний день разработано более 200 клинических и прогностических тестов для определения ПЭ, однако ни один из них не является идеальным, обладающим высокой специфичностью и чувствительностью [93].

Необходимо отметить, что предикция ПЭ тесно связана с накопившимися знаниями о патогенезе заболевания. Факторы риска ПЭ многочисленны. Основными считаются возраст более 40 лет, низкий уровень образования, высокий ИМТ, первая беременность, многоплодие, хроническая АГ, гестационный сахарный диабет, заболевания почек и печени, тяжелая анемия, ПЭ у родственников первой линии, АФС. Существующие клинические и лабораторные изменения, такие как АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., протеинурия  $\geq 300$  мг/сут или протеин/креатинин  $\geq 30$  мг/ммоль, почечная недостаточность — креатинин плазмы  $\geq 90$  мкмоль/л или олигурия, повышение креатинина сыворотки

крови, поражение печени или сильный болевой синдром в эпигастрии, неврологические нарушения, гематологические нарушения (тромбоцитопения, синдром ДВС, гемолиз), СЗРП, показывают симптомы уже развернувшегося заболевания [68, 71].

Традиционный скрининг ПЭ основан на оценке факторов риска со стороны матери: масса тела, курение, раса, методы контрацепции, наличие сахарного диабета, АГ, тромбофилия, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Однако скрининг, основанный только на оценке факторов риска со стороны матери, отличается низкой чувствительностью и высокими показателями ложноотрицательных результатов.

С развитием ультразвуковой диагностики большое количество исследований было направлено на изучение маточно-плацентарного кровообращения, что в дальнейшем легло в основу теории скрининга методом доплерометрии. Оценка использования доплерометрии для прогнозирования ПЭ была проведена в систематическом обзоре J. S. Cnossen [17]. Авторы показали, что прогностические возможности доплерометрии были менее точными в I триместре беременности по сравнению со II триместром [17, 179, 180, 143]. В нашем исследовании мы проводили доплерометрию в конце II и в III триместрах без привязки к маркерам ангиогенеза и без подсчета пульсационного индекса. Это связано в первую очередь с тем, что на момент нашего исследования не было достаточной информации о возможности прогнозирования ПЭ с помощью доплерометрии.

В последние годы все чаще для прогнозирования преэклампсии предлагаются некие математические модели. Одной из них является модель с использованием в I триместре оценки ПИ маточных артерий при 3D-доплерографии. С появлением в 2004 году трехмерной энергетической доплеровской (3DPD) ангиографии стала возможной прямая количественная оценка васкуляризации плаценты и миометрия, изменения плацентарного ложа. А. М. Холин и З. С. Ходжаева в 2018 году в своем исследовании показали, что оценка васкуляризации плацентарного ложа в I триместре (в сроке с 11 + 0 по

13 + 6 недель беременности) с помощью 3D-энергетической доплерометрии обладает хорошим потенциалом по прогнозированию ПЭ в комбинированных моделях (сбор анамнеза, материнский фактор риска, данные среднего АД, плацентарный фактора роста (PIGF), плазменный протеина А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A)). В то же время исследователями сделано заключение, о непреодолимой на данном этапе трудности: исследования должны выполняться только на одном ультразвуковом аппарате Voluson E8 Expert, так как встроенный алгоритм расчета индексов васкуляризации претерпевает изменения в различных поколениях машин, приводя к разным результатам на различных ультразвуковых аппаратах [76, 65].

По данным разных авторов, проводивших доплерометрический метод исследования в I и II триместрах на сроках 19–20, 23 недели, колебания чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов имеют достаточно широкие пределы. Признавая большую значимость определения характера кровотока в ранние сроки беременности, следует полагать, что при этом нарушается безопасность метода для данных сроков гестации. В литературе существуют противоречивые мнения об оптимальном сроке проведения доплеровского исследования для успешного выявления беременных группы риска по развитию преэклампсии. А. Т. Parageorghiou в 2001 году показал, что чувствительность доплерометрии маточных артерий (значение ПИ >95 перцентиля) для прогнозирования ПЭ снижается, если исследование проводится в I триместре. Позже М. В. Медведев и А. Ю. Блинов в 2014–2016 гг. в своем проспективном сквозном обследовании 648 пациенток с одноплодной беременностью в сроки 11–40 недель разработали нормативные показатели ПИ кривых скоростей кровотока, которые могут быть использованы как в ранние сроки беременности для прогнозирования ПЭ и задержки внутриутробного роста плода, так и для оценки степени тяжести нарушений маточно-плацентарного и плодового кровотока в случае их появления в III триместре [55, 42, 43]. Недостатком данного метода исследования является отсутствие ультразвукового оборудования экспертного класса во многих

амбулаторных учреждениях, недостаточное количество специалистов, владеющих данным методом исследования, а также большой поток пациентов, требующих рутинного УЗИ.

Для улучшения качества своевременной диагностики преэклампсии и оценки целесообразности использования определения маркеров плацентарной дисфункции в амбулаторной сети, нами в 2013 году после тщательного изучения существующих тестов было обследовано 92 беременных с целью отработки референсных значений маркеров ангиогенеза плацентарного фактора роста PlGF и fms-подобной тирозинкиназы 1-го типа sFlt-1 и их соотношения в I и II триместрах беременности. Полученные нами данные, среднее значение соотношения sFlt-1/PlGF в I триместре 34,8 и 37,5 во II триместре, были приняты в нашей лаборатории как референсные значения для предварительного прогноза развития преэклампсии. Наши данные коррелируют с данными многоцентрового исследования PROGNOSIS, проведенного во всем мире в период с 2010 по 2014 гг., включившего 1270 беременных II триместра и показавшего, что соотношение  $sFlt-1/PlGF \leq 38$  являлось прогностическим фактором отсутствия преэклампсии в течение 1 недели.

Проведенное на базе ЖК № 22 в 2013–2018 гг. исследование дало возможность уточнить приоритет и значимость факторов, влияющих на результаты ведения беременных с ПЭ на этапе амбулаторного звена. Использование метода АТЭ КМП позволяет сформировать банк данных и проводить сравнительный анализ показателей КМП при оценке случаев тяжелой ПЭ. Подобная практика, осуществляемая в ЖК № 22 на протяжении 10 лет, дала положительные результаты. Мы получили обоснованную информацию о типичных систематических ошибках, допускаемых врачами при обследовании, установке диагноза, назначении лечения, а также о негативном следствии этих ошибок для состояния пациента. Основные компоненты АТЭ КМП позволили выявить правильность выполнения медицинских технологий, оценить риск для беременной, проверить оптимальное использование возможностей учреждения. При создании системы управления КМП стала возможной система

мониторирования и непрерывного улучшения КМП у беременных с преэклампсией с применением статистического управления качеством процесса. Для улучшения качества оказываемой медицинской помощи в учреждении в 2007 году была внедрена АТЭ КМП. При помощи данной системы проводился анализ тактики обследования и лечения, а также диспансерного наблюдения не только беременных, но гинекологических пациентов. Анализ результатов акушерской экспертизы заставил заострить внимание на беременных с преэклампсией. Использование системы АТЭ КМП в 2009 году показало, что более 70% оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии было ненадлежащего качества, а также, что основной системной ошибкой явилась поздняя диагностика. При повышении АД выше исходного уровня, наличие прибавки массы тела более 10 кг, динамическое снижение уровня тромбоцитов, изменение в плаценте ставится диагноз «отеки, патологическая прибавка веса». Вследствие неправильной диагностики не проводятся дополнительные функциональные методы обследования плода, отсутствует консультативная оценка состояния беременной и связанная с этим несвоевременная госпитализация в стационар. Результаты проведенного исследования показали его высокую клиническую значимость. Данный метод позволил увеличить процент оказания КМП при тяжелой преэклампсии с 43% в 2009 году до 63% в 2014 году и до 86% в 2018 году.

По результатам анализа врачебных ошибок был предпринят ряд мер, направленных на систематизацию конкретных клинических рекомендаций и их исполнение по ведению беременных из групп риска по развитию ПЭ в конкретном лечебном учреждении (ЖК № 22). Проведенные мероприятия привели к улучшению качества ведения беременности при тяжелой ПЭ.

Нами проведено ретроспективное исследование 131 индивидуальной карты беременной. Данная группа беременных была обозначена как «Основная». В этой группе у 66 (50,4%) женщин беременность протекала без ПЭ, у 22 (16,8%) женщин беременность протекала на фоне умеренной ПЭ, и у 43 (32,8%) пациенток беременность осложнилась тяжелой преэклампсией. Средний возраст пациенток составил  $30,90 \pm 0,44$  лет. Первобеременными была 61 женщина

(46,6%), повторнобеременными — 73 (53,4%). В данной группе мы проанализировали наследственность, частоту и структуру экстрагенитальной заболеваемости, акушерский анамнез, течение настоящей беременности и ее исход, а также клинико-лабораторные данные.

Анализ экстрагенитальной заболеваемости показал, что беременные в среднем имеют 2–3 заболевания соматической системы. М. А. Репина установила, что в среднем у каждой из погибших в связи с ПЭ женщин имелось по 2–3 соматических заболевания (сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), которые при жизни иногда оставались невыявленными.

Нами было установлено, что такие заболевания, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, наиболее часто встречались у беременных с тяжелой ПЭ. В ходе анализа экстрагенитальной патологии было выявлено, что АГ является высокозначимым фактором в развитии ПЭ. У беременных с тяжелой ПЭ варикозная болезнь вен нижних конечностей имела место в 41,86% случаев. Уровень значимости заболевания сахарным диабетом  $p = 0,59$  имеет пограничную значимость, и если бы группа пациентов была больше 100, этот показатель был бы гораздо выше. На основании анализа индивидуальных карт нами было выявлено, что манифестация на ранних сроках беременности инфекционных воспалительных заболеваний верхних дыхательных и половых путей подтверждает гипотезу о том, что воспалительные процессы независимо от локализации являются триггером эндотелиальной дисфункции. Среди инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей наиболее часто встречались ОРВИ, острые риниты, бронхиты, гаймориты. Инфекции половых путей наиболее часто вызывались микоплазмой, уреоплазмой, гарднереллой, стрептококком группы В, стафилококками. Уровень значимости  $p < 0,001$ .

М. А. Нецеевская (2013) в своей работе отметила значимость инфекционно-воспалительных процессов после искусственного прерывания беременности, которые в 56,4% приводят к развитию преэклампсии. Т. Ю. Пестрикова и соавт. (2012) указывали, что у 90,5% беременных с урогенитальной инфекцией выявили преэклампсию.



Анализ акушерского анамнеза показал, что у женщин с ПЭ при беременности заметно чаще отмечено преждевременное прерывание беременности в прошлом. Диагностика преэклампсии — вопрос достаточно сложный, так как доступные клиничко-лабораторные показатели не всегда отражают изменения, происходящие в системе мать—плацента-плод. Определение и поиск более точных маркеров, отражающих многосторонность патогенеза ПЭ, и значимых критериев ее оценки могут способствовать раннему прогнозированию и своевременному лечению.

В последние годы появляются работы, посвященные прогнозированию ПЭ в I триместре беременности. Сущность данного метода заключается в сочетании методов изучения кровотока в маточных артериях с биохимическими маркерами [49, 123]. Многочисленными исследованиями показано, что поиск универсальных специфических биомаркеров — предикторов ПЭ — является довольно непростой задачей. Ведущими, достоверно доказанными причинами считаются: нарушения формирования плаценты, неполноценное ремоделирование маточно-плацентарных артерий, ишемия плаценты, окислительный стресс, чрезмерный провоспалительный ответ, генетическая предрасположенность и иммунологическая нетолерантность между матерью и плодом. Целый каскад событий в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции, которая и является основой клинических проявлений, характерных для преэклампсии. Маркерами эндотелиальной дисфункции являются: растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа sFlt-1 и плацентарный фактор роста PlGF [12, 19, 39, 60, 76, 80, 121, 153, 173]. В настоящее время предложен ряд гипотез роли плаценты в развитии эндотелиальной дисфункции. Однако достоверным морфологическим критерием ПЭ являются задержки первой (в 6–8 недель) и, что более существенно, второй (14–16 недель) волны инвазии цитотрофобласта в стенки маточно-плацентарных артерий [12, 19, 31, 39, 60, 76, 80, 121, 153]. Из всех изученных биохимических маркеров наиболее значимым оказался плацентарный фактор роста (PlGF). Преимущество оценки PlGF состоит в том, что концентрация этого фактора роста отражает процессы плацентации, ангиогенеза, инвазии

цитотрофобласта в материнские спиральные артерии, а также в том, что он может быть определен на ранних сроках гестации. Масштабные исследования эффективности пренатального скрининга ранней формы ПЭ и ЗВРП были проведены в рамках Фонда медицины плода (FMF) под руководством Кургос Nicolaides, в ходе которых изучена прогностическая ценность критериев оцениваемых факторов. Вывод этих исследований: PlGF является эффективным маркером ПЭ с ранним началом и рекомендованным FMF и может быть рекомендован как скрининг ПЭ в сочетании с материнскими анамнестическими факторами (раса, ИМТ, паритет, отягощенный акушерский анамнез, АД, ПИ в МА, уровень PAPP-A в материнской сыворотке, уровень PlGF в материнской сыворотке). Скрининг в такой комбинации достигает 90% у беременных с ранним началом ПЭ и 45% с поздней ПЭ. Вторым немаловажным биохимическим маркером, участвующий в дисбалансе эндотелиальной дисфункции — растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа sFlt-1. Уменьшение концентрации PlGF под воздействием увеличения sFlt-1 регистрируется за несколько недель до проявления клинических симптомов преэклампсии и в связи с этим данные маркеры могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности [6, 80, 155, 175, 170]. В настоящее время доказано, что наиболее чувствительным и специфичным прогностическим показателем ПЭ является соотношение fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста PlGF. Чувствительность данного прогнозирования достигает 89%, а специфичность 97% [39, 173]. Использование трехмерной эхографии плаценты показало свою многообещающую перспективу, однако отсутствие крупномасштабных исследований не дает возможности валидирования данной методики [65]. Материнские сывороточные маркеры являются минимальным инвазивным тестом плодовой и плацентарной эндокринной и эндотелиальной дисфункции и в принципе могут работать без подсчета ПИ.

Отработанные в 2013 году референсные значения sFlt-1 и PlGF и их соотношения позволили внедрить данный метод исследования в практику акушера на амбулаторном этапе. Лабораторные исследования, выполненные в

клинико-диагностической лаборатории женской консультации на иммунохимическом анализаторе «Elecsys 2010» с помощью иммунотестов для количественного *in vitro* определения плацентарного фактора роста человека (human placental growth factor) и растворимой формы тироксиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови человека, показали результаты, сопоставимые с результатами исследований, проведенных в России и за рубежом.

Концентрация PlGF в I триместре беременности значительно ниже, чем во II триместре, а концентрации sFlt-1 в I и во II триместрах значительно не отличаются. Соотношение sFlt-1/PlGF в I триместре беременности составило  $22,46 \pm 10,72$ , во II триместре —  $9,26 \pm 7,46$  у пациенток, у которых беременность протекала без ПЭ. У пациенток, у которых беременность протекала с ПЭ, уровни sFlt-1 в I триместре беременности незначительно отличались от sFlt-1 II триместра, тогда как концентрация PlGF, полученная в I триместре беременности, гораздо ниже показателей II триместра. Соотношение данных маркеров в I триместре составило  $53,13 \pm 28,70$ , а во II триместре —  $15,28 \pm 15,61$ .

Результаты нашего исследования показали, что концентрация материнского сывороточного маркера PlGF в I триместре снижается у беременных, у которых в последующем развивается ПЭ, практически в 2 раза и более в зависимости от тяжести ее течения. Концентрация маркера fms-подобной тирозинкиназы 1-го типа (sFlt-1), напротив, повышается.

Соотношение sFlt-1/PlGF в I триместре у здоровых беременных равно 24,15, в группах пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ отмечается рост соотношения sFlt-1/PlGF. Уровень значимости данного соотношения в I триместре, равный 0,016, является высоко значимым по отношению ко II триместру. Также во II триместре данное соотношение у беременных «без ПЭ» составляет 8,3, у беременных с ПЭ соответственно отмечается рост этого соотношения. Полученные нами данные подтверждают, что развитие ПЭ связано с нарушением плацентации.

С целью оценки отношения маркеров sFlt-1/PlGF в I и во II триместрах как предиктора преэклампсии проводился дискриминантный анализ. В I триместре в

качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная — наличие преэклампсии. В качестве классифицирующей переменной использовалось соотношение sFlt-1/PlGF.

Данный анализ показал, что соотношение sFlt-1/PlGF является значимым предиктором преэклампсии ( $p = 0,0037$ ).

Дискриминантная функция имеет вид:

$$D = 0,054 \times (\text{sFlt-1/PlGF}) - 2,489.$$

Таким образом,  $\text{sFlt-1/PlGF} = 45,44$  является пороговым значением для классификации преэклампсии в I триместре. Точность модели классификации по соотношению маркеров sFlt-1/PlGF в I триместре — 81,8%, чувствительность — 61,5%, специфичность — 95,0%.

Таким образом, проведенным исследованием доказано, что диагноз «преэклампсия» статистически значимо чаще был установлен у пациенток с соотношением  $\text{sFlt-1/PlGF} = 45,44$  и выше в I триместре беременности.

Сочетание определения факторов риска развития ПЭ на основе анамнестических и клинико-лабораторных методов с использованием АТЭ КМП и применением определения ангиогенных маркеров преэклампсии sFlt-1 и PlGF позволяет прогнозировать развитие преэклампсии уже в конце I триместра беременности и провести необходимые мероприятия по предупреждению наиболее серьезных осложнений со стороны матери и у плода. Так, внедрение АТЭ КМП в сочетании с инновационным тестом sFlt-1/PlGF значительно уменьшило количество врачебных ошибок, позволило врачам своевременно прогнозировать развитие ПЭ и проводить профилактические и лечебные мероприятия для улучшения исходов беременности.

В результате нашего исследования получена та значимая модель, которая обладала наиболее высокой чувствительностью 69,2%, специфичностью 93,9% и прогностической точностью результата  $p < 0,0001$ . В нее вошли следующие показатели: отеки, вызванные беременностью, перенесенная инфекция.

Важным результатом проведенного исследования является статистически достоверное доказательство того, что перенесенные в раннем сроке беременности

инфекции как верхних дыхательных, так и половых путей увеличивают риск развития ПЭ соответственно в 8,1 и 4,9 раза, а отеки, вызванные беременностью, — в 7,8 раз.

Верхние пределы 95% интервалов этих показателей достаточно большие, что объясняется небольшим объемом выборки.

Таким образом, была получена формула для вычисления вероятности преэклампсии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где  $p$  — вероятность преэклампсии;  $e$  — основание натурального логарифма;  $z$  — логит:

$$z = 2,055 \times (\text{отеки, вызываемые беременностью}) + 2,088 \times \text{ОВЗВДП} + \\ + 1,586 \times \text{ИППП} - 2,289.$$

С помощью метода бинарной логистической регрессии была получена еще одна адекватная математическая модель для оценки вероятности преэклампсии пациентки, а следовательно, и тяжести ее состояния. Уровень значимости данной модели  $p < 0,001$ , чувствительность — 69,2%, специфичность — 93,9%, точность — 81,7%.

Точность скрининга и оценка качества предложенной модели оценивались с помощью анализа характеристической кривой (receiver-operating characteristics, ROC). Качество полученной модели в соответствии с предложенной в 2012 году Н. В. Трохачевой статистической оценкой свидетельствует о ее «хорошем качестве» с площадью под выведенной кривой, равной 0,86.

Таким образом, была достигнута цель нашего исследования — усовершенствовать методы прогнозирования преэклампсии с учетом значимости отдельных диагностических факторов и ценности анализа проангиогенных и антиангиогенных маркеров при комплексном амбулаторном обследовании беременных в сроки контрольного скрининга.

В отличие от других предполагаемых методов диагностики, при которых требуется использование дорогостоящего оборудования и специально

подготовленные кадры, таких как доплерография маточных сосудов, подсчет пульсационного индекса, предлагаемое определение соотношения sFLT-1/PlGF является экономически менее затратным и достаточно простым способом предикции ПЭ уже в конце I триместра беременности. Проведенный разновариантный статистический анализ и создание достоверных логистических моделей позволяют рекомендовать полученные в исследовании результаты для применения в условиях женских консультаций Санкт-Петербурга и не только.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что определение маркеров нарушения ангиогенеза маточно-плацентарного кровообращения, таких как sFlt-1 и PlGF, выполненное в 11–14 недель беременности, является достаточно информативным самостоятельным тестом для возможной предикции преэклампсии в I триместре.

Проделанная работа продемонстрировала, что хотя во II триместре соотношение sFlt-1/PlGF является значимым предиктором, однако полученная модель обладает недостаточной чувствительностью (14,3%) для построения адекватного прогноза преэклампсии. В то же время определена точность модели классификации по соотношению маркеров sFlt-1/PlGF в I триместре — 81,8%, чувствительность — 61,5%, специфичность — 95,0%. Следовательно, возрастает доказательная база целесообразности контроля маркеров преэклампсии — sFlt-1 и PlGF — в конце I триместра беременности в сроке первого скрининга.

Сочетание возможностей использования данных анамнеза, клинического течения беременности в построении модели логистической регрессии для оценки вероятности преэклампсии и определения ее предикторов вооружает врачей — акушеров-гинекологов еще одним инструментом своевременной коррекции этой патологии беременности. Среди проанализированных клинических и лабораторных показателей (согласно приказу Минздрава России № 572) наиболее значимые статистические различия отмечены по частоте перенесенной в ранние сроки беременности инфекции ОВЗДП и ИППП у пациенток с развившейся в последующем тяжелой формы ПЭ в сравнении с теми беременными, у которых была умеренно выраженная ПЭ или ее не было вовсе.

Наличие перенесенной в раннем сроке беременности инфекции половых путей увеличивает риск ПЭ в 4,9 раза, а острое воспаление верхних дыхательных путей — в 8,1 раза, отеки, вызванные беременностью — в 7,8 раз. Показательно, что наибольшей ценностью по ранней предикции развития ПЭ следует считать перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания, поскольку несмотря на

уровень значимости модели, ориентированной на эти показатели ( $p < 0,001$ , чувствительность — 69,2%, специфичность — 93,9%, точность — 81,7%), отеки нельзя отнести к ранним предикторам.

Проведенное исследование подтвердило, что именно контрольные значения маркеров преэклампсии — sFlt-1 и PlGF — и их соотношение в конце I триместра беременности являются наиболее важным ранним указанием на возможность развития ПЭ.

Понимая значимость компетентного УЗИ и достоверность такого показателя, как пульсационный индекс в предикции ПЭ, следует принять во внимания, что до настоящего времени врачи УЗ-диагностики в женских консультациях не применяют на практике расчеты ПИ и соответствующие программы расчета риска развития ПЭ в конце I — начале II триместров беременности в связи с отсутствием в большинстве из них необходимого для данного исследования ультразвуковых аппаратов экспертного класса и включения такого вида диагностики в перечень необходимых процедур при наблюдении за беременной.

Таким образом, ориентируясь на полученные результаты, можно уверенно рекомендовать применение маркеров преэклампсии вместе с полученной математической моделью для ранней предикции такой значимой патологии, как преэклампсия, в условиях рутинной практики врачей женской консультации.



## ВЫВОДЫ

1. Использование автоматизированной технологии экспертизы качества медицинской помощи (АТЭ КМП) в амбулаторной акушерско-гинекологической практике позволяет своевременно ориентировать врачей на соблюдение протокола ведения беременных с ПЭ, что способствует наиболее ранней диагностике этой патологии.

2. Проведенное популяционное исследование показало среднее значение соотношения sFlt-1/PlGF в I триместре у женщин с преэклампсией, равное 34,8, а во II триместре — 37,5, что значительно выше, чем у беременных без симптомов преэклампсии. Среднее значение соотношения sFlt-1/PlGF в I триместре беременности у женщин без признаков ПЭ составляла — 22,5, во II триместре — 12,5.

3. Самым ранним и наиболее чувствительным методом предикции ПЭ является определение соотношения плацентарных маркеров sFlt-1/PlGF в сроке 11–13 недель беременности.

4. Наибольший вклад в развитие ПЭ у беременных вносят манифестация на ранних сроках инфекционных воспалительных процессов, обозначенных нами как «ОВЗДП», включающих в себя ОРВИ, грипп, острые риниты, а также инфекции, передаваемые половым путем (частота 8,1 и 4,9 соответственно, превосходящая таковую у беременных без ПЭ), являющиеся триггером эндотелиальной дисфункции, что позволяет связать это с аутоимунным механизмом развития ПЭ.

5. Включение определения маркеров преэклампсии sFlt-1/PlGF и их соотношения в первый скрининг (11–13 недель) беременных способствует ранней предикции ПЭ для принятия необходимых мер по профилактике перинатальной и материнской заболеваемости.

6. Сочетание тщательного сбора анамнеза и лабораторной диагностики с использованием определения маркеров ПЭ позволяет улучшить критерии

оказания медицинской помощи беременным в условиях амбулаторного звена акушерско-гинекологической помощи.

7. Анализ финансовых затрат на оказание помощи матери и ребенку в связи с осложнениями ПЭ показывает, что они примерно сопоставимы с затратами на применение инновационного теста. При использовании теста в сравнении со стандартной практикой снижается частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов по выделению пациентов в группу ПЭ. Ценность инновационного теста на ПЭ заключается в его способности выявлять бессимптомно протекающую ПЭ, что в конечном счете позволяет избежать дополнительных расходов на оказание помощи беременным, у которых ПЭ, вероятнее всего, не разовьется.

8. При своевременном выявлении ПЭ с использованием инновационного теста снижается частота антенатальных осложнений, которые влекут за собой финансовые расходы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно широко использовать автоматизированную технологию экспертизы качества медицинской помощи в амбулаторной практике с целью выявления системных ошибок и улучшения качества оказания медицинской помощи, в том числе и при преэклампсии. Так, внедренная в работу автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи способствовала своевременному выявлению дефектов при наблюдении за беременной. Выявление системных ошибок не только по учреждению, но и конкретно по каждому врачу позволяет конкретизировать мероприятия, направленные на улучшение качества диагностики и лечения. Именно автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи дает возможность проводить статистический анализ совокупности всех случаев. Кроме того, автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи помогает определить, с какими причинами — общими (обычными, системными) или особыми (случайными) — связано ненадлежащее качество медицинской помощи, а это позволяет ответить на вопросы: надо ли вмешиваться в процесс и какое решение следует принять?

2. Использование определения маркеров sFlt-1/PlGF в конце I триместра беременности в практике амбулаторного наблюдения за беременными реально позволит снизить частоту перинатальных потерь и акушерских осложнений за счет своевременно проводимой коррекции состояния женщины и плода.

3. Комплексное и эффективное лечение инфекционных воспалительных заболеваний рекомендуется как профилактика развития ПЭ при беременности.

4. Широкое внедрение определения маркеров sFlt-1 и PlGF в рутинную практику экономически оправдано.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АТЭ КМП	— автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи
АФС	— антифосфолипидный синдром
ВБВНК	— варикозная болезнь вен нижних конечностей
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ЖК	— женская консультация
ИМТ	— индекс массы тела
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем
КМП	— качество медицинской помощи
КСК	— кривая скоростей кровотока
КТГ	— кардиотокография
МКБ-10	— Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра
ОВЗВДП	— острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей
ПИ	— пульсационный индекс
ПЭ	— преэклампсия
СЗРП	— синдром задержки развития плода
УЗИ	— ультразвуковое исследование
fms-1	— fms-подобная тирозинкиназа первого типа
HELLP	— Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets (гемолиз, повышение уровня ферментов, низкий уровень тромбоцитов)
PlGF	— placental growth factor (плацентарный фактор роста)
sFlt-1	— soluble fms-like tyrosine kinase-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа)
VEGF	— vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э. К. Материнская смертность вследствие эклампсии — чему можно научиться? / Э. К. Айламазян, М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 3–8.
2. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В. Ф. Долгушина, В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Синицын // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 10. — С. 33–39.
3. Акушерство : национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1200 с.
4. Акушерство и гинекология : клинические рекомендации / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 880 с.
5. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. — С. 285–331.
6. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Г. Н. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — № 17. — С. 7–12.
7. Антипова, Н. В. Уровень экспрессии генов в плаценте при физиологически протекающей беременности и при развитии преэклампсии / Н. В. Антипова // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 7. — С. 40–44.
8. Апоптоз и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии / Г. Т. Сухих, А. М. Красный, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 3. — С. 11–15.
9. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений / З. С. Ходжаева, А. Б. Холин, В. С. Чулков, К. Т. Муминова // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 8. — С. 12–18.

10. Барановская, Е. И. Преэклампсия в современных условиях / Е. Т. Барановская // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 11. — С. 5–9.
11. Влияние неинвазивной респираторной терапии у беременных с ранней тяжелой преэклампсией на уровни маркеров преэклампсии и митохондриальных DAMPS / Т. В. Сковородина, П. А. Вишнякова, Д. В. Цвиркун, Р. Г. Шмаков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 10. — С. 52–58.
12. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии / В. К. Наволоцкая, Е. С. Ляшко, Е. М. Шифман [и др.] // *Проблемы репродукции*. — 2019. — Т. 25, № 1. — С. 87–97.
13. Возможности ультразвукового определения срока беременности во II и III триместрах / В. Н. Демидов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 1989. — № 8. — С. 20–23.
14. Гайдуков, С. Н. Современные подходы к диагностике и прогнозированию гестоза у беременных / С. Н. Гайдуков, И. В. Аверина // *Казанский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 2, № 1. — С. 127–131.
15. Гипертензивные расстройства во время беременности, родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации. — М., Российское общество акушеров-гинекологов, 2016. — С. 7–11.
16. Горбунов, А. Л. Клиническое значение доплерометрии в оценке плодово-плацентарного кровообращения при неосложненной беременности и фетоплацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Горбунов А. Л. — М., 1988. — 23 с.
17. Гребенник, Т. К. Возможности прогнозирования преэклампсии / Т. К. Гребенник, С. В. Павлович // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 6. — С. 17–21.
18. Данные Федеральной службы государственной статистики. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/).

19. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии / Т. Ю. Иванец, М. Л. Алексеева, Н. Е. Кан [и др.] // Проблемы репродукции. — 2015. — № 21. — С. 129–133.
20. Диагностическая значимость преактивированных нейтрофилов при преэклампсии / Д. К. Харченко, Е. И. Асташкин, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 11. — С. 24–30.
21. Динамика изменений ренина, ангиотензина (1–7) и ангиотензина II при тяжелой и умеренной преэклампсии / Г. В. Хлестова, Н. В. Низяева, А. Ю. Романов [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 1. — С. 62–66.
22. Дубровина, С. О. Ранние предикторы преэклампсии / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 10. — С. 47–51.
23. Духина, Т. А. Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Духина Татьяна Александровна. — М., 2001. — 24 с.
24. Ишкарева, В. В. Роль маринобуфагенина в патогенезе гипертензионного синдрома преэклампсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ишкарева Валентина Владимировна. — СПб., 2018. — 18 с.
25. Карапетян, А. О. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов / А. О. Карапетян // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 4. — С. 10–15.
26. Качество медицинской помощи в родильных домах Санкт-Петербурга / М. А. Карачевцева, С. М. Михайлов, Н. М. Богушевич [и др.] / под ред. В. Ф. Чавпецова, А. С. Симаходского, Б. Н. Новикова. — СПб., 2006. — 156 с.
27. Кирсанова, Т. В. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза / Т. В. Кирсанова // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 7. — С. 46–55.

28. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии / З. С. Ходжаева, Р. Т. Шмаков, Е. А. Коган [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 4. — С. 25–31.
29. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З. С. Ходжаева, Е. А. Коган, Н. И. Клименченко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 1. — С. 12–17.
30. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р. С. Замалеева, Л. И. Мальцева, Н. А. Черепанова [и др.] // *Практич. медицина*. — 2009. — № 2 — С. 68–71.
31. Клиническое значение предикторов преэклампсии, возможности прогнозирования / А. Е. Николаева, И. А. Кайка, Е. Ю. Юабова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 11. — С. 30–36.
32. Комплексный подход к прогнозированию преэклампсии с учетом молекулярно-генетических и клинических факторов / Н. Е. Кан, Т. Н. Тютюнник, Л. А. Беднягин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 4. — С. 35–41.
33. Логвиненко, А. В. Применение доплерометрии для оценки состояния плода в III триместре беременности / А. В. Логвиненко // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1991. — № 10. — С. 41–45.
34. Лоскутова, Т. А. Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии / Т. А. Лоскутова // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 10. — С. 23–27.
35. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией / Р. И. Шалина, М. А. Курцер, М. А. Симухина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 1. — С. 68–73.
36. Макаров, О. В. Значение аутоантител в патогенезе преэклампсии / О. В. Макаров, Ю. А. Богатырев, Н. А. Осипова // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 4. — С. 16–21.



37. Макацария, А. Д. Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 4. — С. 21–26.
38. Мальцева, Л. И. Значение дефицита витамина D для развития тяжелых форм преэклампсии у женщин группы высокого риска / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 9. — С. 120–125.
39. Маркеры преэклампсии в I во II триместрах беременности / Т. Ю. Иванец, М. Л. Алексеева, Е. А. Гончарова [и др.] // *Проблемы репродукции*. — 2012. — № 3. — С. 83–87.
40. Марченко, Л. А. Клинико-лабораторная оценка овариального резерва с позиции репродуктолога / Л. А. Марченко, Р. И. Машаева // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 8. — С. 20–25.
41. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г. В. Хлестова, А. О. Карапетян, М. Н. Шакая [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 6. — С. 41–47.
42. Медведев, М. В. Допплерография в акушерстве / М. В. Медведев, А. Курьяк, Е. В. Юдина. — М. : Реальное время, 1999. — 160 с.
43. Медведев, М. В. Первый опыт прогнозирования в 11–14 недель беременности и предупреждения преэклампсии и задержки роста плода с использованием аспирина / М. В. Медведев, П. В. Князев // *Пренатальная диагностика*. — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 39–43.
44. Медведев, М. В. Пренатальная диагностика / М. В. Медведев, А. Ю. Блинов // *Пренатальная диагностика*. — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 49–51.
45. Меркушева, Л. И. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии / Л. И. Меркушева // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 8. — С. 12–16.
46. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году / Методическое письмо от 21.02.2011 № 15-4/10/2-1694. —

- [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=501879#06877912368376441>.
47. Михнов, С. Д. К вопросу об этиологии эклампсии на основании клинических данных / С. Д. Михнов. — СПб., 1899.
  48. Муминова, К. Т. Возможности неинвазивных постгеномных технологий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / К. Т. Муминова // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 5. — С. 5–10.
  49. Некрасова, Е. С. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы 4 года / Е. С. Некрасова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — № 1. — С. 28–34.
  50. «Нетипичный» HELLP-синдром или атипичный гемолитико-уремический синдром? / К. А. Калачин, А. В. Пырегов, Т. А. Федорова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 1. — С. 94–102.
  51. О возможностях использования некоторых аутоантител в диагностике преэклампсии / А. А. Мальсагова, С. Г. Цахилова, Д. Х. Сарахова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 4. — С. 27–32.
  52. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Электронный ресурс]: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (с изменениями и дополнениями). Доступ из справочно-правов. системы «ГАРАНТ».
  53. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) [Электронный ресурс]: приказ Минздрава России № 572н от 01.11.2012. — Режим доступа : <https://www.rosminzdrav.ru/>.
  54. Определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р. С. Замалеева, Н. А. Черепанова, С. В. Букатина, М. А. Нюхнин // Медицинский альманах. — 2008. — № 5. — С. 56–60.
  55. Особенности маточно-плацентарного кровообращения в ранние сроки беременности, осложнившиеся при дальнейшем течении преэклампсией /

- Б. И. Медведев, Е. Г. Синдюкова, С. Л. Сашенкова, М. С. Кирсанов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14, № 2. — С. 52–56.
56. Особенности некоторых вазоактивных гормонов и сосудистых факторов у женщин с метаболическим синдромом и их влияние на формирование акушерских осложнений / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. А. Линде [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 6. — С. 48–54.
57. Падруль, М. М. Неблагополучные материнские исход — анализ определений и показателей материнской и несостоявшейся материнской смертности: о чем говорят цифры? / М. М. Падруль, В. В. Скрыбина, С. Н. Берсенева // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 10. — С. 12–20.
58. Панова, И. А. Клиническое значение изменений трансмиграционной активности лейкоцитов в диагностике тяжелой преэклампсии / И. А. Панова // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 7. — С. 77–84.
59. Патогенетические аспекты преэклампсии / Д. А. Борис, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, П. А. Ховхаева // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 12. — С. 11–15.
60. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тироксиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности / Т. Ю. Иванец, М. Л. Алексеева, Н. С. Логинова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 8. — С. 14–17.
61. Полетаев, А. Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета. Или как концепция иммункулуза может стать основой профилактической медицины / А. Б. Полетаев // Медицина XXI век. — 2008. — № 11 (2). — С. 84–91.
62. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М. П. Шувалова, О. Г. Фролова, С. С. Ратушняк [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 8. — С. 81–87.
63. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году / И. С. Сидорова, О. С. Филиппов, Н. А. Никитина, Е. В. Гусева // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 4. — С. 15–18.

64. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, А. И. Давыдов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 5–11.
65. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции / А. М. Холин, К. Т. Муминова, И. С. Балашов [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 8. — С. 74–84.
66. Пролиферативная и миграционная активность клеток трофобласта при преэклампсии / К. Н. Фураева, О. И. Степанова, О. М. Овчинникова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 5. — С. 49–55.
67. Рациональный подход к ранней диагностике преэклампсии у беременных / В. Ф. Беженарь, Ф. Р. Кутуева, Г. Ф. Кутушева [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. — 2019. — № 10 (67). — С. 61–67. — Режим доступа: <https://euroasia-science.ru/zhurnaly/evrazijskij-soyuz-uchenых-67>.
68. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. — Всемирная организация здравоохранения, 2014. — 39 с.
69. Репина, М. А. Место системной энзимотерапии в выжидательном лечении беременных с гестозом / М. А. Репина, Т. М. Корзо // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64, № 1. — С. 76–82.
70. Репина, М. А. Эклампсия. Ошибки акушерской тактики / М. А. Репина. — М. : СИМК, 2014. — С. 248.
71. РОАГ. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде // Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения) / РОАГ, АААР. — М. : Минздрав России, 2016. — 73 с.
72. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Е. Ю. Лысюк [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 12. — С. 64–70.

73. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии / Е. В. Сковородина, П. А. Вишнякова, Р. Г. Шмаков, М. Ю. Высоких // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 6. — С. 5–9.
74. Роль полиморфизма генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в формировании ретрохориальной гематомы / И. О. Буштырева, А. Е. Донников, Н. Б. Кузнецова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 3. — С. 62–67.
75. Роль соотношения растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / Т. Ю. Иванец, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 3. — С. 37–42.
76. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, М. П. Шувалова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 2. — С. 52–58.
77. Сидоренко, В. Н. Амбулаторная диагностика и лечебно-профилактическая помощь при беременности, осложненной гестозом: методические рекомендации / В. Н. Сидоренко, Л. Ф. Можейко. — Мн. : БГМУ, 2007. — 14 с.
78. Сидорова, И. С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Акушерство и гинекология* — 2017. — № 3. — С. 55–61.
79. Сидорова, И. С. Обоснование современной концепции развития преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 4. — С. 26–33.
80. Сидорова, И. С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 1. — С. 72–73.

81. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности от преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. А. Унаян // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 1. — С. 107–112.
82. Сидорова, И. С. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 5. — С. 10–17.
83. Стокоз, К. Ю. История изучения преэклампсии и эклампсии в акушерстве / К. Ю. Стокоз, Д. С. Лысяк // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2016. — № 62. — С. 110–117.
84. Суточный мониторинг артериального давления при беременности и гестозе / Л. Е. Мурашко, М. С. Губарева, Т. Бадоева, Ф. С. Бадоева // *Акушерство и гинекология*. — 2008. — № 3. — С. 61–67.
85. Сухих, Г. Т. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 576 с.
86. Тимохина, Е. В. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии — мировой опыт / А. Н. Стрижаков, Н. В. Зафириди, Е. С. Губанова // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 5. — С. 5–9.
87. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 384 с.
88. Управление качеством медицинской помощи в Санкт-Петербурге. Материалы научно-практической конференции. СПб., 2009.
89. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 10. — С. 4–11.
90. Чавпецов, В. Ф. Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи: структура, результаты и перспективы применения / В. Ф. Чавпецов, С. М. Михайлов, М. А. Карачевцева. — СПб., 2007. — 65 с..
91. Чавпецов, В. Ф. Основы экспертизы качества медицинской помощи и автоматизированная технология его оценки : методическое пособие /

- В. Ф. Чавпецов, С. М. Михайлов, М. А. Карачевцева. — СПб., 2007. — 151 с.
92. Черепанова, Н. А. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Н. А. Черепанова, Р. С. Замалеева, А. Б. Полетаев // Казанский медицинский журнал. — 2007. — № 88 (2) — С. 150–153.
93. Шалина, Р. И. Возможности прогнозирования и профилактики гестоза в I триместре беременности / Р. И. Шалина, О. В. Коновалова, Т. О. Норматович // Практич. медицина. — 2010. — № 43. — С. 38–43.
94. Шетикова, О. В. Определение роли ангиогенных факторов в прогнозировании развития преэклампсии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Шетикова Ольга Владимировна. — М., 2009. — 83 с.
95. Щеголев, А. И. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, В. М. Ляпин // Гинекология. — 2018. — № 4 (20). — С. 12–18.
96. Эклампсия в современном акушерстве / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 63. — С. 4–9.
97. Юрченко, Т. В. Современные подходы к прогнозированию течения и оценке тяжести позднего гестоза : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Юрченко Татьяна Викторовна. — Воронеж, 2005. — 110 с.
98. A competing risks model in early screening for preeclampsia / D. Wright, R. Akolekar, L. C. Poon, K. H. Nicolaides // Fetal Diagn. Ther. — 2012. — Vol. 32, № 3. — P. 171–178.
99. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia / M. E. Chavarría, L. Lara-González, Y. García-Paleta [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2008. — Vol. 137. — P. 157–164.
100. Aksornphusitaphong, A. Risk factors of early and late onset preeclampsia / A. Aksornphusitaphong, V. Phupong // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 214, № 39. — P. 31–627.

101. Altered placental glutathione peroxidase mRNA expression in preeclampsia according to the presence or absence of labor / L. Roland-Zejly, V. Moisan, I. St.-Pierre, J. F. Altered // *Placenta*. — 2011. — Vol. 32, № 2. — P. 161–167.
102. An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome / J. Hoffmann, V. Ossada, M. Weber, H. Stepan // *Pregnancy Hypertens.* — 2017. — Vol. 10. — P. 165–170.
103. An, Y. Analysis of peptides by denaturing ultrafiltration and LC-MALDI-TOF-MS / Y. An, R. Goldman // *Methods Mol. Biol.* — 2013. — Vol. 1023. — P. 13–19.
104. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarming for preeclampsia / M. Tong, C. Johansson, F. Xiao [et al.] // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 16556.
105. 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.
106. Autoantibody-mediated complement C3a receptor activation contributes to pathogenesis of preeclampsia / W. Wang, R. A. Irani, Y. Zhang [et al.] // *Hypertension*. — 2012. — Vol. 60, № 3. — P. 712–721.
107. Bujold, E. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation / E. Bujold, S. Roberge, K. H. Nicolaides // *Prenat. Diagn.* — 2014. — Vol. 34, № 7. — P. 642–650.
108. Burwick, R. M. Eculizumab fails to inhibit generation of C5a in vivo / R. M. Burwick, N. R. Burwick, B. B. Feinberg // *Blood*. — 2014. — Vol. 124, № 23. — P. 3502–3503.
109. Burwick, R. M. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome / R. M. Burwick, B. B. Feinberg // *Placenta*. — 2013. — Vol. 34, № 2. — P. 201–203.
110. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary / L.A. Magee, A. Pels, M. Helewa, E. Rey // *J. Obstet. Gynecol. Can.* — 2014. — Vol. 36, № 5. — P. 416–441.



111. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review / E. F. Davis, M. Lazdam, A. J. Lewandowski [et al.] // *Pediatrics*. — 2012. — Vol. 129, № 6. — P. 1552–1561.
112. Clinical differences between early-onset and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome / J. Stubert, S. Ullmann, M. Dieterich, D. Diedrich // *J. Perinat. Med.* — 2014. — Vol. 42, № 5. — P. 617–627.
113. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia / R. Madazil, M. A. Yuksel, M. Imamoglu [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2014. — Vol. 290, № 1. — P. 53–57.
114. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation / N. O’Gorman, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 214, № 1. — P. 103.e1–103.e12.
115. Dadelszen, P. Subclassification of preeclampsia / P. Dadelszen, L. A. Magee, J. M. Roberts // *Hypertens. Pregnancy*. — 2003. — Vol. 22, № 2. — P. 143–148.
116. Differential expression and distribution of placental glutathione peroxidases 1, 3 and 4 in normal and preeclamptic pregnancy / H. D. Mistry, L. O. Kurlak, P. J. Williams [et al.] // *Placenta*. — 2010. — Vol. 31, № 5. — P. 401–408.
117. Duhig, K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction / K. Duhig, L. C. Chappell, A. H. Shennan // *Obster. Med.* — 2016. — Vol. 9, № 3. — P. 113–116.
118. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / S. Roberge, P. Villa, K. Nicolaides [et al.] // *Fetal Diagn.* — 2012. — Vol. 31, № 3. — P. 141–147.
119. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn / R. F. Hallstensen, G. Bergseth, S. Foss [et al.] // *Immunobiology*. — 2014. — Vol. 220, № 4. — P. 452–491.

120. Effects of relaxin on vascular smooth muscle and endothelial cells in normotensive and hypertensive rats / P. Failli, S. Nistri, L. Mazzetti, L. Chiappini // *Ann. N.Y. Acad. Sci* — 2005. — Vol. 1041. — P. 311–313.
121. First trimester prediction of disorders in pregnancy / L.C. Poon, N.A. Kametas, N. Maiz, R. Akolekar // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 53, № 5. — P. 812–818.
122. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors / F. Crovetto, F. Figueras, S. Triunfo [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 183–191.
123. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia / P. Dar, J. Gebb, L. Reimers [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 203, № 3. — P. 231–238.
124. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction / I. Chafetz, I. Kuhnreich, M. Sammar [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 197. — P. 35–37.
125. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women / L. Velauthar, M. N. Plana, M. Kalidindi [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 43, № 5. — P. 500–507.
126. Ghidini, A. Can prenatal screening reduce the adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation? / A. Ghidini, E. Gratacos // *Prenat. Diagn.* — 2014. — Vol. 34, № 7. — P. 613–617.
127. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *Lancet Glob. Health* — 2014. — Vol. 2, № 6. — P. 323–333.
128. Hopps, E. Obstructive sleep apnea syndrome: links between pathophysiology and cardiovascular / E. Hopps, G. Caimi // *Clin. Invest. Med* — 2015. — Vol. 38, № 6. — P. 362–370.
129. Host-gut microbiota metabolic interactions / J. K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross [et al.] // *Science*. — 2012. — Vol. 336, № 6086. — P. 1262–1267.

130. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia. Intrauterine growth retardation and perinatal death? / P. F. Chien, N. Arnott, A. Gordon [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 107, № 2. — P. 196–208.
131. Hsu, P. Innate and adaptive immune interactions at the fetal-maternal interface in healthy human pregnancy and pre-eclampsia / P. Hsu, R. K. Nanan // *Front. Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 125.
132. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in preeclampsia / K. H. Lim, Y. Zhou, M. Janatpour [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 1997. — Vol. 151, № 6. — P. 1809–1818.
133. Hutcheon, J. A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J. A. Hutcheon, S. Lisonkova, K. S. Joseph // *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* — 2011. — Vol. 25, № 4. — P. 391–403.
134. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of prenatal mortality and morbidity / N. H. Anderson, L. C. Sadler, C. J. D. McKinlay, L. M. E. McCowan // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 214, № 4. — P. 507–509.
135. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks gestation / D. Churchill, L. Duley, J. G. Thornton, L. Jones // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 7. — P. 3106.
136. Intervillous and uteroplacental circulation in normal earl pregnancy and earl pregnancy loss assessed by3-dimensional power Doppler angiography / L. T. Merce, M. J. Barco, J. L. Aicazar, R. Sabatel // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 200, № 3. — P. 315–323.
137. Kavak, A. E. Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chronic gonadotropin, unconjugated estriol and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy / A. E Kavak, A. E. Z. N. Elter // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 283–288.

138. Kenny, L. Risk factors and effective management of preeclampsia / L. Kenny, F. English, F. McCarthy // *Integr. Blood Press. Control.* — 2015. — Vol. 8. — P. 7.
139. Kucukgoz Gulec, U. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia / U. Kucukgoz Gulec, F. T. Ozgunen, S. Buyukkurt [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2013. — Vol. 26, № 12. — P. 1228–1233.
140. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease / S. Lisonkova, K. S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 209, № 6. — P. 512–544.
141. Lucas, M. J. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia / M. J. Lucas, K. J. Leveno, F. G. Cunningham // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333, № 4. — P. 201–205.
142. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach / L. C. Poon, N. A. Kametas, T. Chelemen, A. Leal // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 24, № 2. — P. 104–110.
143. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications / E. Hafner, M. Metznerbauer, I. Stumpflen, T. Waldhor // *Placenta.* — 2013. — Vol. 34, № 10. — P. 892–898.
144. Merce, L. T. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler / L. T. Merce, M. J. Barco, S. Bau // *Am. J. Perinatol.* — 2012. — Vol. 29, № 7. — P. 551–556.
145. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function / C. F. Wenceslau, C. G. McCarthy, T. Szasz [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35, № 18. — P. 1172–1177.
146. Moffett-King, A. Natural killer cells and pregnancy / A. Moffett-King // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2, № 9. — P. 656–663.
147. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems / U. Amara, M. A. Flierl, D. Rittirsch [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185, № 9. — P. 5628–5636.

148. Myers, J. E. Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia / J. E. Myers, R. Tuytten, G. Thomas [et al.] // *Hypertension*. — 2013. — Vol. 61, № 6. — P. 1281–1288.
149. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) / C. Lees, N. Marlow, B. Arabin [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 42, № 4. — P. 400–408.
150. Personalized therapy against PE by replenishing placental protein 13 (PP13) targeted to patients with impaired PP13 molecule or function / H. Meiri, G. Osol, S. Gizuraron, B. Huppertz // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* — 2017. — № 15. — P. 433–46.
151. PIERS (Pre-eclampsia integrated Estimato of RiSk) Study Group. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia / P. Dadelszen, J. M. Menzies, B. Payne, L. A. Magee // *Semin. Perinatol.* — 2009. — Vol. 33, № 3. — P. 152–157.
152. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy / M. Parra-Cordero, R. Rodrigo, P. Barja [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 41, № 5. — P. 538–544.
153. Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients / S. Husse, A. Gottschlich, S. Schrey [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* — 2014. — Vol. 218, № 1. — P. 34–41.
154. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa, P. Chaemsathog, L. Yeo, R. Romero // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2014. — Vol. 10, № 8. — P. 466–80.
155. Preeclampsia: no longer solely a pregnancy disease / A. L. Tranquilli, B. Landi, S. R. Giannubilo, B. Sibai // *Pregnancy Hypertens.* — 2012. — Vol. 2. — P. 350–357.
156. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome / K. Kentouche, A. Voigt, E. Schleussner [et al.] // *Hamostaseologie*. — 2013. — Vol. 33, № 2. — P. 144–152.

157. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A. C. Cohn, J. R. MacNeil, T. A. Clark [et al.] // *MMWR Recomm. Rep.* — 2013. — Vol. 62, № 22-R. — P. 1–28.
158. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin of preeclampsia / I. A. Buhimschi, G. Zhao, E. F. Funai [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 199, № 5. — P. 516–551.
159. Raymond, D. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia / D. Raymond, E. A. Peterson // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 66, № 8. — P. 497–506.
160. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system / C. L. Maynard, C. O. Elson, R. D. Hatton, C. T. Weaver // *Nature.* — 2012. — Vol. 489, № 7415. — P. 231–241.
161. Redman, C. W. Latest advances in understanding preeclampsia / C. W. Redman, I. L. Sargent // *Science.* — 2005. — Vol. 308, № 5728. — P. 1592–1594.
162. Redman, C. W. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view / C. W. Redman, I. L. Sargent // *Placenta.* — 2009. — №. 30, suppl. A. — P. 38–42.
163. Serum biomarkers predictive of pre-eclampsia / S. Anand, T. M. Bench Alvarez, W. E. Johnson [et al.] // *Biomark. Med.* — 2015. — Vol. 9, № 6. — P. 563–575.
164. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system / W. Stevens, T. Shih, D. Incerti [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 217, № 3. — P. 237–248.
165. Simmons, R. A. Developmental origins of adult disease / R. A. Simmons // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2009. — Vol. 56, № 3. — P. 449–466.
166. Staboulidou, I. Plasencia W. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks / I. Staboulidou, N. Maiz // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 34. — P. 142–148.
167. Stepan, H. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction / H. Stepan, T. Kramer, R. Faber // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 7. — P. 2831–2834.

168. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204, № 3. — P. 193–201.
169. The 3-untranslated region of the HLA-G gene in relation to preeclampsia: revisited / M. N. Larsen, S. Hylenius, A. M. Andersen, T. V. Hviid // *Tissue Antigens.* — 2010. — Vol. 75, № 3. — P. 253–261.
170. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP / A. L. Tranquilli, G. Dekker, L. Magee [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* — 2014. — Vol. 4, № 2. — P. 97–104.
171. The effects of 17 $\beta$ -Oestradiol on increased  $\alpha$ 1-adrenergic vascular reactivity induced by prolonged ovarian hormone deprivation: the role of voltage-dependent L-type Ca<sup>2+</sup> Channels / I. Valencia-Hernández, J. A. Reyes-Ramírez, H. Urquiza-Marín [et al.] // *Pharmacology.* — 2012. — Vol. 90, № 5–6. — P. 316–323.
172. The prediction of fetal death with a simple maternal blood test at 24-28 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.
173. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire [et al.] // *Am. J. Obst. Gynecol.* — 2012. — Vol. 206, № 1. — P. 58.e1–58.e8.
174. Total and fetal circulating cell-free DNA, angiogenic, and antiangiogenic actors in preeclampsia and HELLP syndrome / R. Munos-Hernandez, P. Medrano-Campillo, M. L. Miranda [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2017. — Vol. 30, № 7. — P. 673–682.
175. Tranquilli, A. L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia / A. L. Tranquilli // *Pregnancy Hypertens.* — 2013. — Vol. 3, № 1. — P. 57–61.
176. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation / A. Wright, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* — 2019. — Vol. 220, № 2. — P. 197.e1–197.e11.

177. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11–13 weeks' gestation / A. Wright, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2019. — Vol. 220, Issue 2. — P. 197.e1–197.e11.
178. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia / D. M. Carty, J. Siwy, J. E. Brennan [et al.] // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57, № 3. — P. 561–569.
179. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis / J. S. Cnossen, R. K. Morris, G. Ter Riet [et al.] // *Can. Med. Assoc. J.* — 2008. — Vol. 178, № 6. — P. 701–711.
180. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns / E. Ferrazzi, S. Rigano, A. Padoan [et al.] // *Placenta.* — 2011. — Vol. 32, № 7. — P. 487–492.
181. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. — Geneva, 2011. — 48 p. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/>.



## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 — Описательная статистика по показателям маркеров в I и II триместрах

Группа		Контроль	Группа 1	Группа 2
I триместр				
Количество		<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 4
sFlt-1, пг/мл	<i>M</i> , среднее	1285,62	1411,64	1323,75
	ДИ 95%	1033,21	981,02	543,01
		1538,03	1842,27	2104,49
	<i>m</i> , ошибка среднего	120,60	186,74	245,33
	Q25	979,00	900,00	1016,00
	Медиана	1189,50	1295,00	1259,00
	Q75	1696,50	1889,00	1631,50
	5 и 95 процентиля	410,55	821,90	795,00
		2281,50	2241,00	1982,00
PlGF, пг/мл	<i>M</i> , среднее	63,73	60,99	39,93
	ДИ 95%	48,00	-5,23	-1,07
		79,45	127,20	80,92
	<i>m</i> , ошибка среднего	7,51	28,71	12,88
	Q25	39,40	23,50	22,05
	Медиана	55,25	26,00	31,40
	Q75	89,35	53,00	57,80
	5 и 95 процентиля	19,30	9,90	20,30
		120,60	284,00	76,60
sFlt-1/PlGF	<i>M</i> , среднее	26,21	50,36	45,73
	ДИ 95%	19,80	29,30	-6,51
		32,62	71,42	97,96
	<i>m</i> , ошибка среднего	3,06	9,13	16,41

Продолжение таблицы А.1

Группа		Контроль	Группа 1	Группа 2
I триместр				
Количество		$n = 20$	$n = 9$	$n = 4$
sFlt-1/PlGF	Q25	15,10	30,90	18,25
	медиана	24,15	51,80	41,75
	Q75	39,15	73,80	73,20
	5 и 95 процентиля	5,55	3,20	16,10
		48,30	83,00	83,30
II триместр				
Количество		$n = 46$	$n = 12$	$n = 2$
sFlt-1, пг/мл	$M$ , среднее	1723,88	1772,89	1448,50
	ДИ 95%	1468,03	1208,32	-2776,31
		1979,74	2337,46	5673,31
	$m$ , ошибка среднего	126,95	256,51	332,50
	Q25	1165,00	1394,50	1116,00
	медиана	1625,00	1532,50	1448,50
	Q75	2203,00	2052,00	1781,00
	5 и 95 процентиля	619,00	442,70	1116,00
		3436,00	3645,00	1781,00
	PlGF, пг/мл	$M$ , среднее	282,66	183,45
ДИ 95%		202,45	94,57	-483,22
		362,86	272,33	622,22
$m$ , ошибка среднего		39,80	40,38	43,50
Q25		112,00	87,85	26,00
медиана		181,00	141,00	69,50
Q75		297,00	257,50	113,00
5 и 95 процентиля		90,20	54,00	26,00
		770,00	549,00	113,00

Продолжение таблицы А.1

Группа		Контроль	Группа 1	Группа 2
II триместр				
Количество		$n = 20$	$n = 9$	$n = 4$
sFlt-1/PlGF	$M$ , среднее	11,03	17,58	39,15
	ДИ 95%	7,41	7,13	-333,78
		14,65	28,02	412,08
	$m$ , ошибка среднего	1,80	4,74	29,35
	Q25	4,30	5,90	9,80
	медиана	8,30	10,95	39,15
	Q75	13,70	25,20	68,50
	5 и 95 процентиля	1,40	3,30	9,80
29,90		56,20	68,50	

Таблица А.2 — Проверка количественных переменных на нормальность

Показатель	Уровень значимости проверки на нормальность распределения $p$ (критерий Шапиро–Уилка)	Количество наблюдений
Возраст	0,17	131
Эритроциты 1	0,29	114
Эритроциты 2	<0,001	104
Эритроциты 3	<0,001	102
Гемоглобин 1	<0,001	116
Гемоглобин 2	<0,001	110
Гемоглобин 3	<0,001	109
Лейкоциты 1	0,12	103

Продолжение таблицы А.2

Показатель	Уровень значимости проверки на нормальность распределения $p$ (критерий Шапиро–Уилка)	Количество наблюдений
Лейкоциты 2	<0,001	100
Лейкоциты 3	<0,001	98
Тромбоциты 1	0,60	115
Тромбоциты 2	<0,001	110
Тромбоциты 3	<0,001	108
Белок 1	<0,001	98
Белок 2	<0,001	99
Белок 3	<0,001	105
Удельный вес 1	<0,001	99
Удельный вес 2	<0,001	101
Удельный вес 3	<0,001	100
АПТВ 1	<0,001	83
АПТВ 2	<0,001	38
АПТВ 3	<0,001	69
ПТ по Квику 1	<0,001	90
ПТ по Квику 2	<0,001	40
ПТ по Квику 3	<0,001	70
ПВ 1	<0,001	72
ПВ 2	<0,001	25
ПВ 3	<0,001	53
Фибриноген	<0,001	88
Фибриноген 2	<0,001	38
Фибриноген 3	<0,001	73

Продолжение таблицы А.2

Показатель	Уровень значимости проверки на нормальность распределения $p$ (критерий Шапиро–Уилка)	Количество наблюдений
D-димер 1	<0,001	47
D-димер 2	0,27	7
D-димер 3	<0,001	42
MHO 1	<0,001	38
MHO 2	0,34	10
MHO 3	0,02	30
Гомоцистеин 1	0,03	38
Гомоцистеин 2	0,08	10
Гомоцистеин 3	0,82	9
Вес при рождении, г	<0,001	110
sFlt-1, I триместр, пг/мл	0,55	33
PlGF, I триместр, пг/мл	<0,001	33
sFlt-1/PlGF, I триместр	0,02	33
sFlt-1, I триместр, пг/мл	0,06	62
PlGF, I триместр, пг/мл	<0,001	62
sFlt-1/PlGF, I триместр	<0,001	62

Таблица А.3 — Клинические показатели: описательная статистика по группам и уровень значимости проверка гипотезы об однородности групп

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Эритроциты I триместр	$M \pm \sigma$	4,22±0,32	4,20±0,31	4,43±0,37	4,27±0,35	$p = 0,017^*$ $p_{к,1} = 1,0$ $p_{к,2} = 0,013^*$ $p_{1,2} = 0,45$
	Q25	4,15	3,98	4,20	4,04	
	медиана	4,21	4,20	4,37	4,25	
	Q75	4,43	4,40	4,69	4,46	
Эритроциты II триместр	$M \pm \sigma$	3,61±1,07	3,93±0,43	4,06±0,4	3,92±0,57	$p = 0,21$
	Q25	3,59	3,60	3,71	3,60	
	медиана	3,97	4,00	4,09	4,00	
	Q75	4,19	4,20	4,30	4,22	
Эритроциты III триместр	$M \pm \sigma$	7,60±10,8	3,80±0,64	4,09±0,44	4,55±4,96	$p = 0,09$
	Q25	3,70	3,60	3,73	3,70	
	медиана	4,01	3,82	4,06	3,90	
	Q75	4,30	4,10	4,48	4,20	
Гемоглобин I триместр	$M \pm \sigma$	128,00±19,9	122,40±9,01	129,11±11,49	125,29±12,3	$p = 0,017^*$ $p_{к,1} = 0,73$ $p_{к,2} = 0,014^*$ $p_{1,2} = 0,98$
	Q25	122,00	116,00	120,00	118,50	
	медиана	126,00	123,00	129,00	125,00	
	Q75	131,00	129,00	139,00	130,50	

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Гемоглобин II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	107,56±30,6	115,15±10,7	118,76±10,6	115,13±15,39	<i>p</i> = 0,25
	Q25	104,00	107,00	112,00	108,00	
	медиана	119,00	115,00	119,00	118,00	
	Q75	120,00	123,00	128,00	123,00	
Гемоглобин III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	116,61±12,17	113,7±17,9	120,53±13,31	116,06±16,05	<i>p</i> = 0,31
	Q25	106,00	109,00	110,00	109,00	
	медиана	119,50	116,00	118,50	118,00	
	Q75	125,00	123,00	129,00	125,00	
Лейкоциты I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	8,54±1,24	8,31±2,33	8,77±2,34	8,49±2,21	<i>p</i> = 0,52
	Q25	7,90	6,74	6,82	6,90	
	медиана	8,50	7,85	8,76	8,30	
	Q75	8,93	9,40	10,60	9,60	
Лейкоциты II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	9,75±1,80	9,23±2,43	10,20±3,01	9,61±2,59	<i>p</i> = 0,14
	Q25	8,75	7,80	8,20	7,80	
	медиана	9,59	8,70	10,11	9,04	
	Q75	10,42	10,10	12,56	11,16	

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Лейкоциты III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	9,90±2,01	9,85±2,57	9,52±2,60	9,75±2,49	<i>p</i> = 0,79
	Q25	9,20	8,00	7,67	8,14	
	медиана	9,70	9,45	9,51	9,51	
	Q75	10,60	11,10	10,89	10,80	
Тромбоциты I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	270,71±64,23	251,00±54,37	257,06±54,91	255,76±55,97	<i>p</i> = 0,76
	Q25	217,00	220,00	218,00	218,00	
	медиана	251,00	258,00	252,00	255,00	
	Q75	304,00	290,00	283,00	290,00	
Тромбоциты II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	225,75±100,22	235,77±50,82	231,22±53,71	232,99±60,51	<i>p</i> = 0,64
	Q25	200,00	202,00	196,50	201,00	
	медиана	237,00	234,50	232,00	234,00	
	Q75	284,00	276,00	262,00	274,00	
Тромбоциты III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	224,61±67,70	216,26±74,79	209,41±48,32	215,81±67,08	<i>p</i> = 0,12
	Q25	212,00	177,00	178,00	179,50	
	медиана	225,50	219,00	203,00	216,50	
	Q75	267,00	265,00	220,00	255,00	



Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Белок I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	0,006±0,02	0,007±0,04	0,004±0,02	0,006±0,03	<i>p</i> = 0,76
	Q25	0,000	0,000	0,000	0,000	
	медиана	0,000	0,000	0,000	0,000	
	Q75	0,000	0,000	0,000	0,000	
Белок II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	0,0±0,0	0,003±0,02	0,015±0,05	0,007±0,04	<i>p</i> = 0,26
	Q25	0,00	0,00	0,00	0,00	
	медиана	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Q75	0,00	0,00	0,00	0,00	
Белок III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	0,009±0,033	0,006±0,03	1,69±3,76	0,59±2,33	<0,0001* <i>p</i> <sub>к,1</sub> = 1,0 <i>p</i> <sub>к,2</sub> = 0,0004* <i>p</i> <sub>1,2</sub> = 0,036*
	Q25	0,00	0,00	0,00	0,00	
	медиана	0,00	0,00	0,07	0,00	
	Q75	0,00	0,00	1,18	0,00	
Удельный вес I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	1020,07±6,35	1003,62±126,20	1021,77±5,64	1012,36±89,77	<i>p</i> = 0,52
	Q25	1015,00	1016,00	1020,00	1017,00	
	медиана	1020,00	1024,50	1025,00	1025,00	
	Q75	1025,00	1025,00	1025,00	1025,00	

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Удельный вес II триместр	$M \pm \sigma$	1019,64±5,06	1022,10±4,74	1021,19±5,59	1021,43±5,13	$p = 0,18$
	Q25	1015,00	1020,00	1019,00	1017,00	
	медиана	1020,00	1025,00	1020,00	1023,00	
	Q75	1023,00	1025,00	1025,00	1025,00	
Удельный вес III триместр	$M \pm \sigma$	1017,50±5,93	1021,49±5,72	1020,22±6,90	1020,48±6,28	$p = 0,08$
	Q25	1012,00	1020,00	1016,50	1015,50	
	медиана	1018,00	1023,00	1020,00	1020,00	
	Q75	1024,00	1025,00	1025,00	1025,00	
АПТВ I триместр	$M \pm \sigma$	28,98±4,24	28,57±6,25	27,94±1,97	28,47±5,11	$p = 0,036^*$ $p_{к,1} = 1,0$ $p_{к,2} = 0,034^*$ $p_{1,2} = 0,27$
	Q25	26,10	28,10	27,10	27,80	
	медиана	30,00	29,65	28,40	28,70	
	Q75	31,70	31,30	28,60	30,70	
АПТВ II триместр	$M \pm \sigma$	25,20±13,38	23,97±11,29	28,81±3,03	26,71±8,48	$p = 0,42$
	Q25	24,30	26,35	27,15	26,50	
	медиана	28,35	28,80	29,35	29,00	
	Q75	30,80	29,50	30,75	30,50	

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
АПТВ III триместр	$M \pm \sigma$	28,69±4,76	26,56±7,40	28,04±2,26	27,17±6,23	$p = 0,95$
	Q25	26,70	26,60	27,20	26,60	
	медиана	28,25	28,40	28,20	28,40	
	Q75	30,60	29,30	29,30	29,40	
ПТ по Квику I триместр	$M \pm \sigma$	102,30±14,62	93,93±18,54	92,96±11,45	94,78±16,48	$p = 0,13$
	Q25	90,05	85,70	85,00	85,70	
	медиана	103,50	95,00	92,00	94,05	
	Q75	112,75	105,00	100,00	105,00	
ПТ по Квику II триместр	$M \pm \sigma$	103,80±7,69	82,41±44,95	106,28±10,81	97,62±29,46	$p = 0,33$
	Q25	100,00	77,00	99,00	97,50	
	медиана	101,00	98,40	103,00	102,00	
	Q75	106,00	114,00	112,00	113,00	
ПТ по Квику III триместр	$M \pm \sigma$	105,67±9,86	100,64±29,87	115,63±11,48	104,86±24,98	$p = 0,04^*$
	Q25	99,00	100,00	108,00	101,00	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	103,30	107,00	113,50	108,50	$p_{к,2} = 0,08$
	Q75	114,00	116,00	125,00	116,00	$p_{1,2} = 0,07$

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
ПВ I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	13,38±1,71	17,38±19,75	12,71±1,37	15,59±15,37	<i>p</i> = 0,07
	Q25	11,90	12,50	11,60	12,30	
	медиана	12,95	13,30	12,30	13,00	
	Q75	14,50	14,80	13,50	14,55	
ПВ II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	6,15±8,70	8,93±7,03	13,56±2,21	11,86±4,86	<i>p</i> = 0,12
	Q25	0,00	0,00	11,10	11,00	
	медиана	6,15	12,05	14,00	13,10	
	Q75	12,30	14,50	15,40	15,00	
ПВ III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	11,67±5,54	14,51±10,43	13,56±2,0	13,97±8,96	<i>p</i> = 0,81
	Q25	12,10	12,60	12,60	12,60	
	медиана	12,80	13,10	14,80	13,40	
	Q75	15,20	14,60	14,90	14,90	
Фибриноген I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,07±0,83	3,71±1,14	3,54±0,66	3,71±0,98	<i>p</i> = 0,19
	Q25	3,62	2,98	3,09	3,24	
	медиана	3,80	3,70	3,45	3,70	
	Q75	4,25	4,10	3,90	4,06	

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Фибриноген II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,63±0,44	3,58±1,88	4,68±1,09	4,32±1,38	<i>p</i> = 0,15
	Q25	4,40	3,25	3,70	3,70	
	медиана	4,60	4,06	4,67	4,52	
	Q75	5,05	4,65	5,30	5,10	
Фибриноген III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,18±1,76	4,62±1,48	4,93±1,19	4,64±1,45	<i>p</i> = 0,66
	Q25	3,78	4,20	4,30	4,20	
	медиана	4,74	4,86	4,86	4,86	
	Q75	5,20	5,53	5,30	5,50	
D-димер I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	0,47±0,29	5,91±24,36	8,24±15,84	5,30±21,73	<i>p</i> = 0,98
	Q25	0,27	0,27	0,30	0,27	
	медиана	0,37	0,37	0,34	0,35	
	Q75	0,66	0,76	16,18	0,66	
D-димер II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	1,14±0,68	1,19±0,24	1,59±0,0	1,23±0,36	<i>p</i> = 0,58
	Q25	0,66	1,06	1,59	1,02	
	медиана	1,14	1,10	1,59	1,10	
	Q75	1,62	1,32	1,59	1,59	

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
D-димер III триместр	$M \pm \sigma$	1,29±0,67	1,12±0,66	1,52±0,17	1,41±0,53	$p = 0,22$
	Q25	1,00	0,62	0,99	0,70	
	медиана	1,04	0,80	3,00	1,00	
	Q75	1,93	1,70	258,00	1,79	
MHO I триместр	$M \pm \sigma$	1,06±0,11	0,99±0,11	1,08±0,09	1,01±0,11	$p = 0,04$
	Q25	0,99	0,90	0,99	0,94	$p_{к,1} = 0,31$
	медиана	1,07	0,99	1,06	1,00	$p_{к,2} = 0,10$
	Q75	1,14	1,00	1,13	1,04	$p_{1,2} = 1,0$
MHO II триместр	$M \pm \sigma$	0,96±0,04	1,05±0,07	0,97±0,07	0,98±0,06	$p = 0,42$
	Q25	0,92	1,00	0,90	0,92	
	медиана	0,97	1,05	1,01	1,00	
	Q75	1,00	1,10	1,01	1,01	
MHO III триместр	$M \pm \sigma$	0,98±0,09	0,94±0,08	0,99±0,0	0,95±0,08	$p = 0,41$
	Q25	0,91	0,90	0,99	0,90	
	медиана	0,98	0,90	0,99	0,91	
	Q75	1,04	0,99	0,99	0,99	

Продолжение таблицы А.3

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Гомоцистеин I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	8,17±1,85	7,09±1,93	6,50±2,95	7,24±1,99	<i>p</i> = 0,26
	Q25	7,17	5,94	4,70	5,90	
	медиана	7,60	6,90	4,90	7,09	
	Q75	9,50	7,92	9,91	8,12	
Гомоцистеин II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	6,60±0,0	5,87±2,00	–	5,94±1,90	–
	Q25	6,60	4,40	–	4,40	
	медиана	6,60	5,10	–	5,70	
	Q75	6,60	6,62	–	6,62	
Гомоцистеин III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	–	6,89±4,15	4,9±0,71	6,45±3,71	–
	Q25	–	3,30	4,40	4,40	
	медиана	–	6,38	4,90	5,40	
	Q75	–	10,60	5,40	9,30	

Таблица А.4 — Проверка количественных переменных на нормальность

Показатель	Уровень значимости проверки на нормальность распределения $p$ (критерий Шапиро–Уилка)	Количество наблюдений
Возраст	0,17	131
Эритроциты 1	0,29	114
Эритроциты 2	<0,001	104
Эритроциты 3	<0,001	102
Гемоглобин 1	<0,001	116
Гемоглобин 2	<0,001	110
Гемоглобин 3	<0,001	109
Лейкоциты 1	0,12	103
Лейкоциты 2	<0,001	100
Лейкоциты 3	<0,001	98
Тромбоциты 1	0,60	115
Тромбоциты 2	<0,001	110
Тромбоциты 3	<0,001	108
Белок 1	<0,001	98
Белок 2	<0,001	99
Белок 3	<0,001	105
Удельный вес 1	<0,001	99
Удельный вес 2	<0,001	101
Удельный вес 3	<0,001	100
АПТВ 1	<0,001	83
АПТВ 2	<0,001	38
АПТВ 3	<0,001	69
ПТ по Квику 1	<0,001	90
ПТ по Квику 2	<0,001	40



Продолжение таблицы А.4

Показатель	Уровень значимости проверки на нормальность распределения $p$ (критерий Шапиро–Уилка)	Количество наблюдений
ПТ по Квику 3	<0,001	70
ПВ 1	<0,001	72
ПВ 2	<0,001	25
ПВ 3	<0,001	53
Фибриноген	<0,001	88
Фибриноген 2	<0,001	38
Фибриноген 3	<0,001	73
D-димер 1	<0,001	47
D-димер 2	0,27	7
D-димер 3	<0,001	42
МНО 1	<0,001	38
МНО 2	0,34	10
МНО 3	0,02	30
Гомоцистеин 1	0,03	38
Гомоцистеин 2	0,08	10
Гомоцистеин 3	0,82	9
Вес при рождении, г	<0,001	110
sFlt-1, I триместр, пг/мл	0,55	33
PlGF, I триместр, пг/мл	<0,001	33
sFlt-1/PlGF, I триместр	0,02	33
sFlt-1, I триместр, пг/мл	0,06	62
PlGF, I триместр, пг/мл	<0,001	62
sFlt-1/PlGF, I триместр	<0,001	62

Таблица А.5 — Клинические показатели: описательная статистика по группам и уровень значимости проверка гипотезы об однородности групп

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Эритроциты I триместр	$M \pm \sigma$	4,22±0,32	4,20±0,31	4,43±0,37	4,27±0,35	$p = 0,017^*$
	Q25	4,15	3,98	4,20	4,04	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	4,21	4,20	4,37	4,25	$p_{к,2} = 0,013^*$
	Q75	4,43	4,40	4,69	4,46	$p_{1,2} = 0,45$
Эритроциты II триместр	$M \pm \sigma$	3,61±1,07	3,93±0,43	4,06±0,4	3,92±0,57	$p = 0,21$
	Q25	3,59	3,60	3,71	3,60	
	медиана	3,97	4,00	4,09	4,00	
	Q75	4,19	4,20	4,30	4,22	
Эритроциты III триместр	$M \pm \sigma$	7,60±10,8	3,80±0,64	4,09±0,44	4,55±4,96	$p = 0,09$
	Q25	3,70	3,60	3,73	3,70	
	медиана	4,01	3,82	4,06	3,90	
	Q75	4,30	4,10	4,48	4,20	
Гемоглобин I триместр	$M \pm \sigma$	128,00±19,9	122,40±9,01	129,11±11,49	125,29±12,3	$p = 0,017^*$
	Q25	122,00	116,00	120,00	118,50	$p_{к,1} = 0,73$
	медиана	126,00	123,00	129,00	125,00	$p_{к,2} = 0,014^*$
	Q75	131,00	129,00	139,00	130,50	$p_{1,2} = 0,98$

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Гемоглобин II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	107,56±30,6	115,15±10,7	118,76±10,6	115,13±15,39	<i>p</i> = 0,25
	Q25	104,00	107,00	112,00	108,00	
	медиана	119,00	115,00	119,00	118,00	
	Q75	120,00	123,00	128,00	123,00	
Гемоглобин III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	116,61±12,17	113,7±17,9	120,53±13,31	116,06±16,05	<i>p</i> = 0,31
	Q25	106,00	109,00	110,00	109,00	
	медиана	119,50	116,00	118,50	118,00	
	Q75	125,00	123,00	129,00	125,00	
Лейкоциты I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	8,54±1,24	8,31±2,33	8,77±2,34	8,49±2,21	<i>p</i> = 0,52
	Q25	7,90	6,74	6,82	6,90	
	медиана	8,50	7,85	8,76	8,30	
	Q75	8,93	9,40	10,60	9,60	
Лейкоциты II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	9,75±1,80	9,23±2,43	10,20±3,01	9,61±2,59	<i>p</i> = 0,14
	Q25	8,75	7,80	8,20	7,80	
	медиана	9,59	8,70	10,11	9,04	
	Q75	10,42	10,10	12,56	11,16	

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Лейкоциты III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	9,90±2,01	9,85±2,57	9,52±2,60	9,75±2,49	<i>p</i> = 0,79
	Q25	9,20	8,00	7,67	8,14	
	медиана	9,70	9,45	9,51	9,51	
	Q75	10,60	11,10	10,89	10,80	
Тромбоциты I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	270,71±64,23	251,00±54,37	257,06±54,91	255,76±55,97	<i>p</i> = 0,76
	Q25	217,00	220,00	218,00	218,00	
	медиана	251,00	258,00	252,00	255,00	
	Q75	304,00	290,00	283,00	290,00	
Тромбоциты II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	225,75±100,22	235,77±50,82	231,22±53,71	232,99±60,51	<i>p</i> = 0,64
	Q25	200,00	202,00	196,50	201,00	
	медиана	237,00	234,50	232,00	234,00	
	Q75	284,00	276,00	262,00	274,00	
Тромбоциты III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	224,61±67,70	216,26±74,79	209,41±48,32	215,81±67,08	<i>p</i> = 0,12
	Q25	212,00	177,00	178,00	179,50	
	медиана	225,50	219,00	203,00	216,50	
	Q75	267,00	265,00	220,00	255,00	

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Белок I триместр	$M \pm \sigma$	0,006±0,02	0,007±0,04	0,004±0,02	0,006±0,03	$p = 0,76$
	Q25	0,000	0,000	0,000	0,000	
	медиана	0,000	0,000	0,000	0,000	
	Q75	0,000	0,000	0,000	0,000	
Белок II триместр	$M \pm \sigma$	0,0±0,0	0,003±0,02	0,015±0,05	0,007±0,04	$p = 0,26$
	Q25	0,00	0,00	0,00	0,00	
	медиана	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Q75	0,00	0,00	0,00	0,00	
Белок III триместр	$M \pm \sigma$	0,009±0,033	0,006±0,03	1,69±3,76	0,59±2,33	$<0,0001^*$ $p_{к,1} = 1,0$ $p_{к,2} = 0,0004^*$ $p_{1,2} = 0,036^*$
	Q25	0,00	0,00	0,00	0,00	
	медиана	0,00	0,00	0,07	0,00	
	Q75	0,00	0,00	1,18	0,00	
Удельный вес I триместр	$M \pm \sigma$	1020,07±6,35	1003,62±126,20	1021,77±5,64	1012,36±89,77	$p = 0,52$
	Q25	1015,00	1016,00	1020,00	1017,00	
	медиана	1020,00	1024,50	1025,00	1025,00	
	Q75	1025,00	1025,00	1025,00	1025,00	

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Удельный вес II триместр	$M \pm \sigma$	1019,64±5,06	1022,10±4,74	1021,19±5,59	1021,43±5,13	$p = 0,18$
	Q25	1015,00	1020,00	1019,00	1017,00	
	медиана	1020,00	1025,00	1020,00	1023,00	
	Q75	1023,00	1025,00	1025,00	1025,00	
Удельный вес III триместр	$M \pm \sigma$	1017,50±5,93	1021,49±5,72	1020,22±6,90	1020,48±6,28	$p = 0,08$
	Q25	1012,00	1020,00	1016,50	1015,50	
	медиана	1018,00	1023,00	1020,00	1020,00	
	Q75	1024,00	1025,00	1025,00	1025,00	
АПТВ I триместр	$M \pm \sigma$	28,98±4,24	28,57±6,25	27,94±1,97	28,47±5,11	$p = 0,036^*$
	Q25	26,10	28,10	27,10	27,80	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	30,00	29,65	28,40	28,70	$p_{к,2} = 0,034^*$
	Q75	31,70	31,30	28,60	30,70	$p_{1,2} = 0,27$
АПТВ II триместр	$M \pm \sigma$	25,20±13,38	23,97±11,29	28,81±3,03	26,71±8,48	$p = 0,42$
	Q25	24,30	26,35	27,15	26,50	
	медиана	28,35	28,80	29,35	29,00	
	Q75	30,80	29,50	30,75	30,50	

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
АПТВ III триместр	$M \pm \sigma$	28,69±4,76	26,56±7,40	28,04±2,26	27,17±6,23	$p = 0,95$
	Q25	26,70	26,60	27,20	26,60	
	медиана	28,25	28,40	28,20	28,40	
	Q75	30,60	29,30	29,30	29,40	
ПТ по Квику I триместр	$M \pm \sigma$	102,30±14,62	93,93±18,54	92,96±11,45	94,78±16,48	$p = 0,13$
	Q25	90,05	85,70	85,00	85,70	
	медиана	103,50	95,00	92,00	94,05	
	Q75	112,75	105,00	100,00	105,00	
ПТ по Квику II триместр	$M \pm \sigma$	103,80±7,69	82,41±44,95	106,28±10,81	97,62±29,46	$p = 0,33$
	Q25	100,00	77,00	99,00	97,50	
	медиана	101,00	98,40	103,00	102,00	
	Q75	106,00	114,00	112,00	113,00	
ПТ по Квику III триместр	$M \pm \sigma$	105,67±9,86	100,64±29,87	115,63±11,48	104,86±24,98	$p = 0,04^*$
	Q25	99,00	100,00	108,00	101,00	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	103,30	107,00	113,50	108,50	$p_{к,2} = 0,08$
	Q75	114,00	116,00	125,00	116,00	$p_{1,2} = 0,07$

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
ПВ I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	13,38±1,71	17,38±19,75	12,71±1,37	15,59±15,37	<i>p</i> = 0,07
	Q25	11,90	12,50	11,60	12,30	
	медиана	12,95	13,30	12,30	13,00	
	Q75	14,50	14,80	13,50	14,55	
ПВ II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	6,15±8,70	8,93±7,03	13,56±2,21	11,86±4,86	<i>p</i> = 0,12
	Q25	0,00	0,00	11,10	11,00	
	медиана	6,15	12,05	14,00	13,10	
	Q75	12,30	14,50	15,40	15,00	
ПВ III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	11,67±5,54	14,51±10,43	13,56±2,0	13,97±8,96	<i>p</i> = 0,81
	Q25	12,10	12,60	12,60	12,60	
	медиана	12,80	13,10	14,80	13,40	
	Q75	15,20	14,60	14,90	14,90	
Фибриноген I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,07±0,83	3,71±1,14	3,54±0,66	3,71±0,98	<i>p</i> = 0,19
	Q25	3,62	2,98	3,09	3,24	
	медиана	3,80	3,70	3,45	3,70	
	Q75	4,25	4,10	3,90	4,06	



Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Фибриноген II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,63±0,44	3,58±1,88	4,68±1,09	4,32±1,38	<i>p</i> = 0,15
	Q25	4,40	3,25	3,70	3,70	
	медиана	4,60	4,06	4,67	4,52	
	Q75	5,05	4,65	5,30	5,10	
Фибриноген III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,18±1,76	4,62±1,48	4,93±1,19	4,64±1,45	<i>p</i> = 0,66
	Q25	3,78	4,20	4,30	4,20	
	медиана	4,74	4,86	4,86	4,86	
	Q75	5,20	5,53	5,30	5,50	
D-димер I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	0,47±0,29	5,91±24,36	8,24±15,84	5,30±21,73	<i>p</i> = 0,98
	Q25	0,27	0,27	0,30	0,27	
	медиана	0,37	0,37	0,34	0,35	
	Q75	0,66	0,76	16,18	0,66	
D-димер II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	1,14±0,68	1,19±0,24	1,59±0,0	1,23±0,36	<i>p</i> = 0,58
	Q25	0,66	1,06	1,59	1,02	
	медиана	1,14	1,10	1,59	1,10	
	Q75	1,62	1,32	1,59	1,59	

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
D-димер III триместр	$M \pm \sigma$	1,29±0,67	1,12±0,66	1,52±0,17	1,41±0,53	$p = 0,22$
	Q25	1,00	0,62	0,99	0,70	
	медиана	1,04	0,80	3,00	1,00	
	Q75	1,93	1,70	258,00	1,79	
MHO I триместр	$M \pm \sigma$	1,06±0,11	0,99±0,11	1,08±0,09	1,01±0,11	$p = 0,04$
	Q25	0,99	0,90	0,99	0,94	$p_{к,1} = 0,31$
	медиана	1,07	0,99	1,06	1,00	$p_{к,2} = 0,10$
	Q75	1,14	1,00	1,13	1,04	$p_{1,2} = 1,0$
MHO II триместр	$M \pm \sigma$	0,96±0,04	1,05±0,07	0,97±0,07	0,98±0,06	$p = 0,42$
	Q25	0,92	1,00	0,90	0,92	
	медиана	0,97	1,05	1,01	1,00	
	Q75	1,00	1,10	1,01	1,01	
MHO III триместр	$M \pm \sigma$	0,98±0,09	0,94±0,08	0,99±0,0	0,95±0,08	$p = 0,41$
	Q25	0,91	0,90	0,99	0,90	
	медиана	0,98	0,90	0,99	0,91	
	Q75	1,04	0,99	0,99	0,99	

Продолжение таблицы А.5

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Гомоцистеин I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	8,17±1,85	7,09±1,93	6,50±2,95	7,24±1,99	<i>p</i> = 0,26
	Q25	7,17	5,94	4,70	5,90	
	медиана	7,60	6,90	4,90	7,09	
	Q75	9,50	7,92	9,91	8,12	
Гомоцистеин II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	6,60±0,0	5,87±2,00	–	5,94±1,90	–
	Q25	6,60	4,40	–	4,40	
	медиана	6,60	5,10	–	5,70	
	Q75	6,60	6,62	–	6,62	
Гомоцистеин III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	–	6,89±4,15	4,9±0,71	6,45±3,71	–
	Q25	–	3,30	4,40	4,40	
	медиана	–	6,38	4,90	5,40	
	Q75	–	10,60	5,40	9,30	

Таблица А.6 — Проверка количественных переменных на нормальность

Показатель	Уровень значимости проверки на нормальность распределения $p$ (критерий Шапиро–Уилка)	Количество наблюдений
Возраст	0,17	131
Эритроциты 1	0,29	114
Эритроциты 2	<0,001	104
Эритроциты 3	<0,001	102
Гемоглобин 1	<0,001	116
Гемоглобин 2	<0,001	110
Гемоглобин 3	<0,001	109
Лейкоциты 1	0,12	103
Лейкоциты 2	<0,001	100
Лейкоциты 3	<0,001	98
Тромбоциты 1	0,60	115
Тромбоциты 2	<0,001	110
Тромбоциты 3	<0,001	108
Белок 1	<0,001	98
Белок 2	<0,001	99
Белок 3	<0,001	105
Удельный вес 1	<0,001	99
Удельный вес 2	<0,001	101
Удельный вес 3	<0,001	100
АПТВ 1	<0,001	83
АПТВ 2	<0,001	38
АПТВ 3	<0,001	69
ПТ по Квику 1	<0,001	90

Продолжение таблицы А.6

Показатель	Уровень значимости проверки на нормальность распределения $p$ (критерий Шапиро–Уилка)	Количество наблюдений
ПТ по Квику 2	<0,001	40
ПТ по Квику 3	<0,001	70
ПВ 1	<0,001	72
ПВ 2	<0,001	25
ПВ3	<0,001	53
Фибриноген	<0,001	88
Фибриноген 2	<0,001	38
Фибриноген 3	<0,001	73
D-димер 1	<0,001	47
D-димер 2	0,27	7
D-димер 3	<0,001	42
МНО 1	<0,001	38
МНО 2	0,34	10
МНО 3	0,02	30
Гомоцистеин 1	0,03	38
Гомоцистеин 2	0,08	10
Гомоцистеин 3	0,82	9
Вес при рождении, г	<0,001	110
sFlt-1, I триместр, пг/мл	0,55	33
PlGF, I триместр, пг/мл	<0,001	33
sFlt-1/PlGF, I триместр	0,02	33
sFlt-1, I триместр, пг/мл	0,06	62
PlGF, I триместр, пг/мл	<0,001	62
sFlt-1/PlGF, I триместр	<0,001	62

Таблица А.7 — Клинические показатели: описательная статистика по группам и уровень значимости проверка гипотезы об однородности групп

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Эритроциты I триместр	$M \pm \sigma$	4,22±0,32	4,20±0,31	4,43±0,37	4,27±0,35	$p = 0,017^*$
	Q25	4,15	3,98	4,20	4,04	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	4,21	4,20	4,37	4,25	$p_{к,2} = 0,013^*$
	Q75	4,43	4,40	4,69	4,46	$p_{1,2} = 0,45$
Эритроциты II триместр	$M \pm \sigma$	3,61±1,07	3,93±0,43	4,06±0,4	3,92±0,57	$p = 0,21$
	Q25	3,59	3,60	3,71	3,60	
	медиана	3,97	4,00	4,09	4,00	
	Q75	4,19	4,20	4,30	4,22	
Эритроциты III триместр	$M \pm \sigma$	7,60±10,8	3,80±0,64	4,09±0,44	4,55±4,96	$p = 0,09$
	Q25	3,70	3,60	3,73	3,70	
	медиана	4,01	3,82	4,06	3,90	
	Q75	4,30	4,10	4,48	4,20	
Гемоглобин I триместр	$M \pm \sigma$	128,00±19,9	122,40±9,01	129,11±11,49	125,29±12,3	$p = 0,017^*$
	Q25	122,00	116,00	120,00	118,50	$p_{к,1} = 0,73$
	медиана	126,00	123,00	129,00	125,00	$p_{к,2} = 0,014^*$
	Q75	131,00	129,00	139,00	130,50	$p_{1,2} = 0,98$

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Гемоглобин II триместр	$M \pm \sigma$	107,56±30,6	115,15±10,7	118,76±10,6	115,13±15,39	$p = 0,25$
	Q25	104,00	107,00	112,00	108,00	
	медиана	119,00	115,00	119,00	118,00	
	Q75	120,00	123,00	128,00	123,00	
Гемоглобин III триместр	$M \pm \sigma$	116,61±12,17	113,7±17,9	120,53±13,31	116,06±16,05	$p = 0,31$
	Q25	106,00	109,00	110,00	109,00	
	медиана	119,50	116,00	118,50	118,00	
	Q75	125,00	123,00	129,00	125,00	
Лейкоциты I триместр	$M \pm \sigma$	8,54±1,24	8,31±2,33	8,77±2,34	8,49±2,21	$p = 0,52$
	Q25	7,90	6,74	6,82	6,90	
	медиана	8,50	7,85	8,76	8,30	
	Q75	8,93	9,40	10,60	9,60	
Лейкоциты II триместр	$M \pm \sigma$	9,75±1,80	9,23±2,43	10,20±3,01	9,61±2,59	$p = 0,14$
	Q25	8,75	7,80	8,20	7,80	
	медиана	9,59	8,70	10,11	9,04	
	Q75	10,42	10,10	12,56	11,16	

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Лейкоциты III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	9,90±2,01	9,85±2,57	9,52±2,60	9,75±2,49	<i>p</i> = 0,79
	Q25	9,20	8,00	7,67	8,14	
	медиана	9,70	9,45	9,51	9,51	
	Q75	10,60	11,10	10,89	10,80	
Тромбоциты I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	270,71±64,23	251,00±54,37	257,06±54,91	255,76±55,97	<i>p</i> = 0,76
	Q25	217,00	220,00	218,00	218,00	
	медиана	251,00	258,00	252,00	255,00	
	Q75	304,00	290,00	283,00	290,00	
Тромбоциты II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	225,75±100,22	235,77±50,82	231,22±53,71	232,99±60,51	<i>p</i> = 0,64
	Q25	200,00	202,00	196,50	201,00	
	медиана	237,00	234,50	232,00	234,00	
	Q75	284,00	276,00	262,00	274,00	
Тромбоциты III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	224,61±67,70	216,26±74,79	209,41±48,32	215,81±67,08	<i>p</i> = 0,12
	Q25	212,00	177,00	178,00	179,50	
	медиана	225,50	219,00	203,00	216,50	
	Q75	267,00	265,00	220,00	255,00	



Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Белок I триместр	$M \pm \sigma$	0,006±0,02	0,007±0,04	0,004±0,02	0,006±0,03	$p = 0,76$
	Q25	0,000	0,000	0,000	0,000	
	медиана	0,000	0,000	0,000	0,000	
	Q75	0,000	0,000	0,000	0,000	
Белок II триместр	$M \pm \sigma$	0,0±0,0	0,003±0,02	0,015±0,05	0,007±0,04	$p = 0,26$
	Q25	0,00	0,00	0,00	0,00	
	медиана	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Q75	0,00	0,00	0,00	0,00	
Белок III триместр	$M \pm \sigma$	0,009±0,033	0,006±0,03	1,69±3,76	0,59±2,33	$<0,0001^*$
	Q25	0,00	0,00	0,00	0,00	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	0,00	0,00	0,07	0,00	$p_{к,2} = 0,0004^*$
	Q75	0,00	0,00	1,18	0,00	$p_{1,2} = 0,036^*$
Удельный вес I триместр	$M \pm \sigma$	1020,07±6,35	1003,62±126,20	1021,77±5,64	1012,36±89,77	$p = 0,52$
	Q25	1015,00	1016,00	1020,00	1017,00	
	медиана	1020,00	1024,50	1025,00	1025,00	
	Q75	1025,00	1025,00	1025,00	1025,00	

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
Удельный вес II триместр	$M \pm \sigma$	1019,64±5,06	1022,10±4,74	1021,19±5,59	1021,43±5,13	$p = 0,18$
	Q25	1015,00	1020,00	1019,00	1017,00	
	медиана	1020,00	1025,00	1020,00	1023,00	
	Q75	1023,00	1025,00	1025,00	1025,00	
Удельный вес III триместр	$M \pm \sigma$	1017,50±5,93	1021,49±5,72	1020,22±6,90	1020,48±6,28	$p = 0,08$
	Q25	1012,00	1020,00	1016,50	1015,50	
	медиана	1018,00	1023,00	1020,00	1020,00	
	Q75	1024,00	1025,00	1025,00	1025,00	
АПТВ I триместр	$M \pm \sigma$	28,98±4,24	28,57±6,25	27,94±1,97	28,47±5,11	$p = 0,036^*$
	Q25	26,10	28,10	27,10	27,80	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	30,00	29,65	28,40	28,70	$p_{к,2} = 0,034^*$
	Q75	31,70	31,30	28,60	30,70	$p_{1,2} = 0,27$
АПТВ II триместр	$M \pm \sigma$	25,20±13,38	23,97±11,29	28,81±3,03	26,71±8,48	$p = 0,42$
	Q25	24,30	26,35	27,15	26,50	
	медиана	28,35	28,80	29,35	29,00	
	Q75	30,80	29,50	30,75	30,50	

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
АПТВ III триместр	$M \pm \sigma$	28,69±4,76	26,56±7,40	28,04±2,26	27,17±6,23	$p = 0,95$
	Q25	26,70	26,60	27,20	26,60	
	медиана	28,25	28,40	28,20	28,40	
	Q75	30,60	29,30	29,30	29,40	
ПТ по Квику I триместр	$M \pm \sigma$	102,30±14,62	93,93±18,54	92,96±11,45	94,78±16,48	$p = 0,13$
	Q25	90,05	85,70	85,00	85,70	
	медиана	103,50	95,00	92,00	94,05	
	Q75	112,75	105,00	100,00	105,00	
ПТ по Квику II триместр	$M \pm \sigma$	103,80±7,69	82,41±44,95	106,28±10,81	97,62±29,46	$p = 0,33$
	Q25	100,00	77,00	99,00	97,50	
	медиана	101,00	98,40	103,00	102,00	
	Q75	106,00	114,00	112,00	113,00	
ПТ по Квику III триместр	$M \pm \sigma$	105,67±9,86	100,64±29,87	115,63±11,48	104,86±24,98	$p = 0,04^*$
	Q25	99,00	100,00	108,00	101,00	$p_{к,1} = 1,0$
	медиана	103,30	107,00	113,50	108,50	$p_{к,2} = 0,08$
	Q75	114,00	116,00	125,00	116,00	$p_{1,2} = 0,07$

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
ПВ I триместр	$M \pm \sigma$	13,38±1,71	17,38±19,75	12,71±1,37	15,59±15,37	$p = 0,07$
	Q25	11,90	12,50	11,60	12,30	
	медиана	12,95	13,30	12,30	13,00	
	Q75	14,50	14,80	13,50	14,55	
ПВ II триместр	$M \pm \sigma$	6,15±8,70	8,93±7,03	13,56±2,21	11,86±4,86	$p = 0,12$
	Q25	0,00	0,00	11,10	11,00	
	медиана	6,15	12,05	14,00	13,10	
	Q75	12,30	14,50	15,40	15,00	
ПВ III триместр	$M \pm \sigma$	11,67±5,54	14,51±10,43	13,56±2,0	13,97±8,96	$p = 0,81$
	Q25	12,10	12,60	12,60	12,60	
	медиана	12,80	13,10	14,80	13,40	
	Q75	15,20	14,60	14,90	14,90	
Фибриноген I триместр	$M \pm \sigma$	4,07±0,83	3,71±1,14	3,54±0,66	3,71±0,98	$p = 0,19$
	Q25	3,62	2,98	3,09	3,24	
	медиана	3,80	3,70	3,45	3,70	
	Q75	4,25	4,10	3,90	4,06	

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Фибриноген II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,63±0,44	3,58±1,88	4,68±1,09	4,32±1,38	<i>p</i> = 0,15
	Q25	4,40	3,25	3,70	3,70	
	медиана	4,60	4,06	4,67	4,52	
	Q75	5,05	4,65	5,30	5,10	
Фибриноген III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	4,18±1,76	4,62±1,48	4,93±1,19	4,64±1,45	<i>p</i> = 0,66
	Q25	3,78	4,20	4,30	4,20	
	медиана	4,74	4,86	4,86	4,86	
	Q75	5,20	5,53	5,30	5,50	
D-димер I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	0,47±0,29	5,91±24,36	8,24±15,84	5,30±21,73	<i>p</i> = 0,98
	Q25	0,27	0,27	0,30	0,27	
	медиана	0,37	0,37	0,34	0,35	
	Q75	0,66	0,76	16,18	0,66	
D-димер II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	1,14±0,68	1,19±0,24	1,59±0,0	1,23±0,36	<i>p</i> = 0,58
	Q25	0,66	1,06	1,59	1,02	
	медиана	1,14	1,10	1,59	1,10	
	Q75	1,62	1,32	1,59	1,59	

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости $p$
D-димер III триместр	$M \pm \sigma$	1,29±0,67	1,12±0,66	1,52±0,17	1,41±0,53	$p = 0,22$
	Q25	1,00	0,62	0,99	0,70	
	медиана	1,04	0,80	3,00	1,00	
	Q75	1,93	1,70	258,00	1,79	
MHO I триместр	$M \pm \sigma$	1,06±0,11	0,99±0,11	1,08±0,09	1,01±0,11	$p = 0,04$
	Q25	0,99	0,90	0,99	0,94	$p_{к,1} = 0,31$
	медиана	1,07	0,99	1,06	1,00	$p_{к,2} = 0,10$
	Q75	1,14	1,00	1,13	1,04	$p_{1,2} = 1,0$
MHO II триместр	$M \pm \sigma$	0,96±0,04	1,05±0,07	0,97±0,07	0,98±0,06	$p = 0,42$
	Q25	0,92	1,00	0,90	0,92	
	медиана	0,97	1,05	1,01	1,00	
	Q75	1,00	1,10	1,01	1,01	
MHO III триместр	$M \pm \sigma$	0,98±0,09	0,94±0,08	0,99±0,0	0,95±0,08	$p = 0,41$
	Q25	0,91	0,90	0,99	0,90	
	медиана	0,98	0,90	0,99	0,91	
	Q75	1,04	0,99	0,99	0,99	

Продолжение таблицы А.7

Показатель		Группа контроль	Группа 1	Группа 2	Все пациентки	Уровень значимости <i>p</i>
Гомоцистеин I триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	8,17±1,85	7,09±1,93	6,50±2,95	7,24±1,99	<i>p</i> = 0,26
	Q25	7,17	5,94	4,70	5,90	
	медиана	7,60	6,90	4,90	7,09	
	Q75	9,50	7,92	9,91	8,12	
Гомоцистеин II триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	6,60±0,0	5,87±2,00	–	5,94±1,90	–
	Q25	6,60	4,40	–	4,40	
	медиана	6,60	5,10	–	5,70	
	Q75	6,60	6,62	–	6,62	
Гомоцистеин III триместр	<i>M</i> ± <i>σ</i>	–	6,89±4,15	4,9±0,71	6,45±3,71	–
	Q25	–	3,30	4,40	4,40	
	медиана	–	6,38	4,90	5,40	
	Q75	–	10,60	5,40	9,30	