

НАО «Медицинский Университет Астана»

УДК 618.3-06:618.616.-009.12

МПК G01N33/487, G01/N19

Шорманова Ляйля Жансултановна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

7М10102 – «Медицина»

Диссертаци на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель _____

к.м.н., профессор Ахмедьянова Г.У.

Официальный оппонент _____

д.м.н., Рапильбекова Г.К.

Нур-султан 2021

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ (обзор литературы).....	13
1.1 Беременность и преэклампсия: характеристика и распространение.....	13
1.2 Общие факторы риска развития преэклампсии.....	16
1.3 Современные представления о патогенезе преэклампсии.....	18
1.4 Перспективные направления раннего прогнозирования преэклампсии.....	21
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Общая характеристика пациентов.....	28
2.2 Методы исследования.....	29
2.3 Методы статистической обработки.....	30
3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	31
3.1. Анализ клинико-anamnestических данных беременных.....	31
3.2. Анализ биохимических маркеров крови.....	46
3.2.1 Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А.....	46
3.2.2 Содержание хорионического гонадотропина человека.....	47
3.2.3 Плацентарный фактор роста.....	48
3.3 Анализ данных доплерометрии маточных артерий.....	48
3.3.1 Пульсационный индекс левой маточной артерии.....	49
3.3.2 Систолическая скорость кровотока в левой маточной артерии.....	50
3.3.3 Пульсационный индекс правой маточной артерии.....	50
3.3.2 Систолическая скорость кровотока в правой маточной артерии.....	51
3.4 Шкала прогнозирования рисков развития преэклампсии и алгоритм обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии.....	52
3.5 Эффективность прогнозирования преэклампсии.....	54
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	56
ВЫВОДЫ.....	60
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	61
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	62
ПРИЛОЖЕНИЯ (А, В).....	69

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье людей и систем здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 25.05.2020г)
2. Концепция развития электронного здравоохранения Республики Казахстан на 2013-2020 г. г.
3. Дорожная карта по реализации мероприятий, направленных на улучшение/повышение качества медицинской помощи населению Республики Казахстан на 2020 - 2025 годы
4. «Стандарт организации оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан» Утвержден приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16.04.2018 г.№173
5. ГОСТ 7.32-2001 (межгосударственный стандарт) система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
6. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
7. ГОСТ 7.13-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
8. «Правила организации скрининга», от 31.08.2017г. (№ 15856)
9. Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК «36» от 27.12.2017г «Артериальная гипертензия у беременных»

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Акушерство - (франц. accoucher – помогать при родах) область клинической медицины, изучающее физиологические и патологические процессы, происходящие в организме женщины, связанные с зачатием, беременностью, родами, послеродовым периодом, а также разрабатывающая методы родовспоможения, профилактики и лечения осложнений беременности, родов, заболеваний зародыша и новорожденного.

Артериальная гипертония - это повышение уровня артериального давления во время беременности систолического АД > 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД > 90 мм рт.ст.

Допплерометрия - ультразвуковой способ исследования, благодаря которому можно оценивать интенсивность кровотока в сосудах матки или пуповины.

Международная классификация болезней (МКБ) - система группировки болезней и патологических состояний, отражающая современный этап развития медицинской науки и являющаяся основным нормативным документом при изучении состояния здоровья населения в странах-членах ВОЗ.

Преэклампсия - специфичный для беременности синдром, возникающий после 20 недель беременности, определяется по наличию АГ и протеинурии (более 300 мг белка в суточной моче).

Трофобласт - (от греч. trophe — пища, питание и blastos — зародыш, росток) наружный слой клеток у зародышей млекопитающих; обособляется на стадии бластоцисты и обеспечивает контакт между зародышем и материнским организмом.

В-ХГЧ - (Бета-субъединица хорионического гонадотропина человека) гормон, который начинает вырабатываться тканью хориона после имплантации эмбриона — уже на 6—8-й день после оплодотворения яйцеклетки и является одним из важнейших показателей наличия и благополучного развития беременности.

MAP - (mean arterial pressure – среднее артериальное давление) которое рассчитывается по формуле: $(2\text{ДАД (диастолическое артериальное давление)} + \text{САД (систолическое артериальное давление)})/3$.

PAPP-A - (ассоциированный с беременностью протеин, А) это высокомолекулярный гликопротеин предшественник плаценты. Данный фермент попадает в кровь матери и служит одним из исследований пренатального скрининга врожденных генетических заболеваний плода.

PLGF - (плацентарный фактор роста) это ангиогенный (стимулирующий рост сосудов) фактор, представитель семейства сосудисто-эндотелиальных факторов роста (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) family).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АФП – альфафетопротеин
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДВС синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДИ – доверительный интервал
ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
МАР – среднее артериальное давление
МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней десятого пересмотра
ПМСП –первично медико-санитарная помощь
ПИ ЛМА – пульсационный индекс левой маточной артерии
ПИ ПМА - пульсационный индекс правой маточной артерии
САД – систолическое артериальное давление
ССК ЛМА – систолическая скорость кровотока левой маточной артерии
ССК ПМА - систолическая скорость кровотока правой маточной артерии
СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТМБ – тетраметилбензидин
УОЗ – Управление общественного здоровья
ФНО – фактор некроза опухоли
ФРП – фактор роста плаценты
ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ACOG – Американская ассоциация акушеров-гинекологов
HELLP-синдром – Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets – Гемолиз, Повышенный уровень печеночных ферментов и пониженное количество тромбоцитов
HRG - Богатый гистидином гликопротеин
Hs- CRP - высокочувствительный С реактивный белок
IGF - инсулиноподобный фактор роста
IL – интерлейкин
NICE - Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи
PAPP-A – ассоциированный с беременностью плацентарный белок А
PLGF – фактор роста плаценты
PP-13 – плацентарный белок-13
sEng – эндоглин
sFlt1 – растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1
TGF – трансформирующий фактор роста
TSP 1- ангиогенный тромбоспондин 1

VEGF – эндотелиальный фактор роста
UtAPI пульсационный индекс маточных артерий

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Факторы риска преэклампсии.....	18
Таблица 2	Распределение групп по количеству беременностей.....	32
Таблица 3	Акушерско - гинекологический анамнез беременных.....	35
Таблица 4	Характеристика экстрагенитальных заболеваний беременных.....	35
Таблица 5	Основные статистические данные МАР.....	36
Таблица 6	Течение беременности у обследованных женщин в I триместре.....	39
Таблица 7	Течение беременности у женщин во II триместре.....	39
Таблица 8	Сроки родоразрешения в исследуемых группах.....	41
Таблица 9	Способы родоразрешения в исследуемых группах.....	42
Таблица 10	Структура осложнений родов в исследуемых группах.....	43
Таблица 11	Показания к кесареву сечению в исследуемых группах.....	44
Таблица 12	Клиническая характеристика новорожденных.....	44
Таблица 13	Уровень биохимических маркеров крови в исследуемых группах.....	46
Таблица 14	Данные доплерометрии маточных артерий в исследуемых группах.....	48
Таблица 15	Основные статистические данные ССК ПМА.....	51
Таблица 16	Шкала прогнозирования преэклампсии.....	52
Рисунок 1	Тест на нормальность распределения возраста.....	31
Рисунок 2	Распределение по возрасту пациенток в исследуемых группах.....	31
Рисунок 3	Распределение пациенток в исследуемых группах по ИМТ	32
Рисунок 4	Распределение пациенток в исследуемых группах по паритету родов.....	33
Рисунок 5	Распределение пациенток в исследуемых группах по группе крови.....	33
Рисунок 6	Распределение пациенток в исследуемых группах по интергенетическому интервалу.....	34
Рисунок 7	Распределение пациенток в исследуемых группах по экстрагенитальным заболеваниям.....	36
Рисунок 8	Распределение МАР пациенток в исследуемых группах...	37
Рисунок 9	Корреляционная связь в группе с преэклампсией.....	37
Рисунок 10	Кривая ROC для показателей возраста, ИМТ, МАР.....	38
Рисунок 11	Распределение пациенток в исследуемых группах по приему аспирина.....	40
Рисунок 12	Распределение пациенток в исследуемых группах по срокам родоразрешения.....	41
Рисунок 13	Распределение пациенток в исследуемых группах по способу родоразрешения.....	42

Рисунок 14	Тест на нормальность распределения веса новорожденных.....	45
Рисунок 15	Распределение веса новорожденных в исследуемых группах.....	45
Рисунок 16	Распределение PAPP-A в исследуемых группах.....	47
Рисунок 17	Распределение β -ХГЧ в исследуемых группах.....	47
Рисунок 18	Распределение PLGF в исследуемых группах.....	48
Рисунок 19	Расчет t-критерий Стьюдента по ПИ ЛМА.....	49
Рисунок 20	Распределение ПИ ЛМА в исследуемых группах.....	49
Рисунок 21	Распределение ССК ЛМА в исследуемых группах.....	50
Рисунок 21	Распределение ПИ ПМА в исследуемых группах.....	50
Рисунок 23	Распределение ССК ПМА в исследуемых группах.....	51
Рисунок 24	Распределение женщин согласно шкале прогнозирования рисков развития преэклампсии.....	54

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы:

Преэклампсия возникает в 5% случаев от всех наблюдаемых беременностей и традиционно определяется как возникновение гипертонии и протеинурии, что влечет за собой прогрессирование и развитие более серьезного, часто опасного для жизни женщины и плода состояния [1]. Наступление преэклампсии часто бывает незаметным и бессимптомным, но может включать головную боль, нарушения зрения, боли в животе, отеки верхних и нижних конечностей. Важным аспектом ведения беременности является раннее распознавание предвестников для предотвращения развития тяжелых осложнений преэклампсии, которые могут включать острую почечную недостаточность, повреждение печени, тромбоцитопению и анемию, кровоизлияние в мозг, отек головного мозга, судорожный синдром, отек легких [2]. При наличии эффективных антигипертензивных и противосудорожных препаратов, при развитии преэклампсии единственным лечением остается родоразрешение.

В настоящее время хорошо изучены и зарекомендовали себя методы срочного родоразрешения, однако заболеваемость и смертность от преэклампсии новорожденных остается значительной, поскольку преэклампсия связана с гипоперфузией плаценты, которая может привести к внутриутробному ограничению роста и олигогидрамниозу.

Механизмы развития и эпидемиология преэклампсии до сих пор не до конца расшифрованы. Отмечено, что большая часть преэклампсии встречается у здоровых нерожавших женщин. При этом факторы риска включают заболевания сердечно-сосудистого континуума, включая наследственно предопределенные, артериальную гипертензию, патологии выделительной системы, сахарный диабет, патологическое ожирение [1]. Некоторые исследования показали корреляцию преэклампсии с врожденной или приобретенной тромбофилией. Также показано, что аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и синдром антифосфолипидных антител, также увеличивают риск развития преэклампсии (преэклампсия встречается примерно у 25% женщин с системной красной волчанкой во время беременности) [3]. Важность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний укрепила гипотезу о том, что существующая материнская сосудистая дисфункция или восприимчивость играет патологическую роль по крайней мере в некоторых случаях преэклампсии [4]. Четко показано, что преэклампсия является наследственно обусловленным заболеванием. Риск рецидива в настоящее время определен на уровне 18–55% [3].

Среди факторов риск развития преэклампсии в настоящее время исследователями указывается недостаточная адаптация маточных спиральных артерий и последующая неокончателная инвазия трофобласта [5]. Развитие патологического ангиогенеза вызывает выброс в кровь макромолекул различной этиологии [6]. Изучение содержания этих факторов в крови может быть положено в основу прогнозирования преэклампсии на ранних сроках.

Раннее выявление преэклампсии может снизить тяжесть осложнений и улучшить клинические результаты [7; 8]. Смертность от преэклампсии носит неустойчивый временной характер, однако клиницисты в целом единодушны в том, что преэклампсия является основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [4; 9; 10; 11]. Наличие множественных этиологических причин возникновения преэклампсии только у беременных, создает возможность проведения наиболее актуальных исследований на ранних этапах диагностики этого заболевания.

Цель исследования:

Усовершенствовать раннее прогнозирование преэклампсии на основании изучения клинико-anamnestических данных, биохимических маркеров и доплерометрии маточных артерий при сроках гестации 11-13 недель беременности.

Объект и предмет исследования:

Научное исследование состоит из 2-хэтапов.

Первый этап – ретроспективный анализ. Архивный материал истории родов и обменно-уведомительные карты беременных и родильниц Акушерского блока ГКП на ПХВ «Многопрофильная больница №3» и ГКП на ПХВ «Многопрофильная больница №2» за 2018–2019гг. Объектами исследования были беременные женщины старше 18 лет. Общее число беременных - 60. В первую, основную группу вошли 30 женщин с развитием преэклампсии. В контрольной группе, так же 30 женщин без развития преэклампсии.

Второй этап – проспективное наблюдение 18 беременных состоящих на учете по беременности в КДО акушерского блока ГКП на ПХВ «Многопрофильная больница №3» (2020-2021гг)

Задачи исследования:

- 1) Анализ клинико-anamnestических данных пациенток с преэклампсией и без преэклампсии
- 2) Сравнить данные пренатального скрининга первого триместра
- 3) Сравнить данные доплерометрии маточных артерий у беременных с преэклампсией и без преэклампсии.
- 4) Разработать шкалу прогнозирования преэклампсии и алгоритм раннего обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии на уровне ПМСП

Методы исследования:

- 1) Анализ клинико-anamnestических данных беременных
- 2) Анализ результатов лабораторных исследований (ассоциированного с беременностью плацентарного белка А (РАРР-А), хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и плацентарный фактор роста (PLGF))
- 3) Анализ результатов доплерометрии маточных артерий
- 4) Статистическая обработка полученных результатов

Научная новизна:

1. Разработана шкала прогнозирования преэклампсии на сроках 11-13 недель гестации
2. Разработан алгоритм раннего обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии

Практическая значимость:

Разработанные прогностические критерии на основании ряда анамнестических, клинических и лабораторных факторов, позволят прогнозировать развитие преэклампсии на ранних сроках беременности и провести профилактические мероприятия на уровне ПСМП.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Прогностическими факторами преэклампсии являются возраст пациентки старше 31 года, артериальная гипертензия и преэклампсия в анамнезе. При среднем артериальном давлении 87,2 мм.рт.ст. и индексе массы тела 28 кг/м² чувствительность прогнозирования составляет 61,6% [64,7-75,7%], специфичность -76,1% [81,6-90,3%].
2. Преэклампсия имеет ряд осложнений как преждевременные роды и акушерские кровотечения. Так же, преэклампсия является показанием для экстренного оперативного родоразрешения (37% против 17%, $p < 0,05$).
3. Шкала прогнозирования преэклампсии имеет эффективность в 66% случаях, что дает возможность выделить группы риска и начать раннюю профилактику преэклампсии.
4. Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А и плацентарный фактор не имеют статистически значимых различий у женщин с преэклампсией и без преэклампсии ($p=0,586$ и $0,553$ соответственно). Хорионический гонадотропин человека показал значимость в лабораторной диагностике (1,15 против 1,30; $p=0,033$).
5. Анализ доплерометрии маточных артерий в сроке 11-13 недель беременности не показал статистически значимых различий в исследуемых группах.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 71 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, результаты, заключение, выводы, списка использованных источников, практических рекомендаций, приложения. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 24 рисунками, формулами.

Список использованных источников содержит 83 работ, из них 24 на русском и 59 на английском языке.

Апробация работы:

Апробация магистерской диссертации состоялась на

1. Кафедральное заседание «Акушерство и гинекологии №1 », НАО

«Медицинский университет Астана» протокол №12 от 18 мая 2021 года;
2. Расширенное заседание кафедры, НАО «Медицинский университет Астана» протокол №1 от 02.06.2021г

Результаты диссертационной работы были представлены в виде доклада на международной научно- практической конференции студентов и молодых ученых НАО «Медицинский Университет Астана», 2021г.

По теме магистерской диссертации опубликованы печатные работы 2 научные статьи и 1 тезис в изданиях рекомендованных Комитетом в сфере образования и науки МОН РК.

1 ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ (Обзор литературы)

1.1 Беременность и преэклампсия: характеристика и распространение

Научная сложность изучения и наблюдения группы беременных женщин обусловлена не только особыми физиологическими условиями гестации, но и непрекращающимися этическими соображениями о балансе между материнским благополучием и благополучием плода [12].

Беременность сопровождается важными физиологическими изменениями, и их знания являются важным элементом правильного ведения пациентки. Практически вся система организма беременной женщины адаптирована для развития плода. Наиболее значимые изменения происходят на уровне матки, системное сосудистое сопротивление которой снижается из-за высокого кровотока и низкого сопротивления контура в маточно-плацентарной циркуляции. Во время беременности кровоток матки значительно увеличивается, чтобы обеспечить перфузию межпозвоночных плацентарных пространств и развитие плода [13].

При нормальной беременности процесс плацентации начинается, когда бластоцисты прилипают к эндометрию матки, образуя линию эпителиальных клеток, называемых инвазивным экстравиллезным цитотрофобластом, который проникает в стенку матки, превращая спиральные артерии в маточно-плацентарную циркуляцию с низким сопротивлением [13].

Трофобласт проникает в спиральные артерии матки; клетки гладких мышц сосудов теряются и замещаются фибриноидным материалом [2; 13].

Существует множество факторов – генетических, экологических, иммунологических, которые способствуют аномальной плацентации и, как следствие, «децидуальной васкулопатии», при которой маленькие, плохо развитые спиральные артерии приводят к нарушению кровотока к границе между матерью и плодом. По мере прогрессирования беременности и истощение плацентарного резерва, плацентарная ишемия и инфаркт приводят к «материнскому плацентарному синдрому»: преэклампсия, отслойка и инфаркт плаценты и / или последующие неблагоприятные перинатальные исходы, включая ограничение роста плода и мертворождение. Таким образом, преэклампсия является заболеванием плаценты, которое берет свое начало в первом триместре беременности [12].

Существует несколько наиболее обобщенных методов, позволяющих узнать и оценить состояние плода: материнская оценка активности плода; тест без стресса (оценка частоты сердечных сокращений плода в связи с сокращениями матки); биофизический профиль (тест пяти параметров, сердечной деятельности плода, дыхательных движений плода, толстых движений плода, мышечного тонуса и объема околоплодных вод); модифицированный биофизический профиль – комбинация теста без стресса с биофизическим профилем; доплерография плода УЗИ; оценка зрелости легких плода [12]. Диагностика преэклампсии является более затруднительной.

Преэклампсия – это болезнь, которая проявляется после 20-й недели беременности. Она характеризуется гипертонией, протеинурией и отеками. Преэклампсия иногда переходит в судорожную фазу, которая называется эклампсией, что опасно для жизни и клинически протекает сложнее. Клинические проявления могут распространяться на гемолиз и фрагментацию эритроцитов, низкое количество тромбоцитов и повышение уровня печеночных ферментов вследствие эндотелиальной активации [2; 13; 14; 15; 16;].

Объединяющим параметром гипертензии при беременности и преэклампсии является повышение артериального давления (АД), которое фиксируется только при беременности. Различия касаются двух параметров: срок гестации и полиорганная дисфункция [2].

Выделяют 2 категории преэклампсии – легкую и тяжелую. Тяжелая преэклампсия определяется следующим образом: АД систолическое выше 160 мм рт.ст. или АД диастолическое выше 110 мм рт.ст. в 2 случаях измерения с интервалом 6 часов; протеинурия, превышающая 2 г в течение 24 часов или 2-4+ при тестировании с помощью шупа; повышенный уровень креатинина в сыворотке (>1,2 мг/дл, если не известно, что он был повышен ранее); олигурия ≤ 500 мл/24 ч; церебральные или зрительные нарушения; боль в эпигастральной области; повышенные ферменты печени; тромбоцитопения ($< 100000/\text{мм}^3$); кровоизлияния в сетчатку, экссудаты или папилломы; отек легких [3; 4; 12; 14; 15;].

Также преэклампсию различают по сроку гестации, при котором выявилась гипертензия и протеинурия на раннюю, которая определяется до 34 недели и позднюю, выявляемую после 34 недели гестации. Раннее начало преэклампсии и патология плода считают фактором высокого риска и критерием степени тяжести преэклампсии, вследствие прямого влияния на неблагоприятный исход беременности [2; 17].

Ежедневно во всем мире около 800 женщин умирают от осложнений, связанных с беременностью или родами. 99% приходится на развивающиеся страны. Преэклампсия встречается примерно у 6% населения в целом; заболеваемость зависит от географического положения. Частота распространения хронической артериальной гипертензии среди беременных женщин по данным различных авторов варьирует на уровне 5-30% [2; 3; 4; 18]. Частота преэклампсии составляет 3-5% [11; 19]. Порядка 75 % наблюдений приходится на легкие и умеренно выраженные формы преэклампсии, 15 % занимают случаи тяжелых форм. В 30 % случаев преэклампсия сцеплена с патологиями плода и синдромом ограничения роста плода. Наконец, порядка 15 % всех случаев преждевременных родов являются следствием развития, угрозы осложнения и тяжести преэклампсии, а также проявлениями полиорганной недостаточности и развитием эклампсии [18; 19; 20; 21;].

Для плода и новорожденного преэклампсия является причиной развития внутриутробной задержки развития (ЗВУР), недоношенности, заболеваний центральной нервной системы, респираторного дистресс синдрома, внутриутробной гибели и мертворождения [7, 13].

Согласно МКБ-10, в классе «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде» (O10-O16) выделяют следующие группы:

- O10 Существовавшая ранее артериальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
- O11 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией
- O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии
- O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии
- O14 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурии
- O15 Эклампсия
- O16 Гипертензия у матери неуточненная

Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «27» декабря 2017 года «Артериальная гипертензия у беременных» выделяют:

- хроническая (предшествующая) АГ – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 недель беременности.
- гестационная АГ – это повышение АД, впервые во время беременности, зафиксированное после 20 недель беременности и не сопровождающееся протеинурией;
- преэклампсия – Эклампсия. Преэклампсия – специфичный для беременности синдром, возникающий после 20 недель беременности, определяется по наличию АГ и протеинурии (более 300 мг белка в суточной моче).
- Тяжёлая преэклампсия диагностируется при наличии симптомов преэклампсии и дополнительно хотя бы одного из критериев;
 - ✓ систолическое АД, измеренное два раза в течение 6 ч., ≥ 160 mmHg;
 - ✓ диастолическое АД, измеренное два раза в течение 6 ч., ≥ 110 mmHg, или диастолическое АД, измеренное хотя бы 1 раз, ≥ 120 mmHg.;
 - ✓ высокая протеинурия (5 г/24 ч., или ≥ 3 +);
 - ✓ головная боль, нарушение зрения;
 - ✓ боль под грудиной или под правым подреберьем;
 - ✓ увеличенная концентрация ферментов в крови (АСАТ, АЛАТ, ЛДГ);
 - ✓ синдром HELLP;
 - ✓ олигурия (<100 мл за 4 ч. или <500 мл за 24 ч.);
 - ✓ отек легких;
 - ✓ недостаточный рост плода;
 - ✓ внезапно возникший отёк лица, рук или ног, при наличии признаков тяжёлой гипертензии;
 - ✓ отслойка плаценты;
 - ✓ ДВС.

- Эклампсия – диагностируется в случаях возникновения судорог, которые не могут быть объяснены по другим причинам.
- другие гипертензивные состояния

Как известно, преэклампсия обычно сопровождается триадой симптомов: протеинурия, повышения артериального давления и отеки. Однако, Американская ассоциация по акушерству и гинекологии (ACOG) в 2017 году объявила, что протеинурии не является обязательным критерием для постановки диагноза. Протеинурия это последствие преэклампсии, свидетельствующее о необратимости процессов [22].

1.2 Общие факторы риска развития преэклампсии

Многие исследователи сходятся во мнении о полиэтиологической природе преэклампсии. К предрасполагающим факторам относят материнский возраст до 20 лет и старше 36 лет, слабая социально-экономическая обеспеченность, многоплодная беременность, многоводие, неиммунные отеки плода, близнецы, ожирение, диабет, хроническая гипертензия и почечная недостаточность и цвет кожных покровов [3; 5; 7; 19; 23].

На основании современных взглядов к факторам риска развития преэклампсии отечественные исследователи относят: осложненный акушерско-гинекологический анамнез, рецидивы преэклампсии, первую беременность. Отмечают значение таких факторов как наследственность, различные патологии эндокринной системы помимо метаболического синдрома и диабета, заболевания сердечно-сосудистого континуума, инфекционные и воспалительные заболевания слизистых мочеполовых путей, вредные условия труда, курение и алкоголизм, неудовлетворительная экологическая обстановка, неправильное, недостаточное питание [16; 24; 15; 21; 25; 26;].

В исследованиях Буштыревой с соавт. были определены наиболее важные факторы риска преэклампсии, к которым отнесены перенесенный перед наступлением беременности острый метроэндометрит, а также гипертоническая болезнь, сосудистые и эндокринные заболевания в роду матери [16]. Перенесенный острый метроэндометрит был отмечен как значимый фактор риска преэклампсии и в других более поздних исследованиях [27].

Возраст женщин оказывает влияние на возникновение преэклампсии, но исследования по данному фактору довольно противоречивы. Некоторые авторы не ставят акцент на возраст [28], в других исследованиях показан средний возраст женщин, у которых развивалась преэклампсия умеренной тяжести 30,2 лет [27]. В целом, возрастной фактор риска развития преэклампсии обусловлен незрелостью или, наоборот, перезрелостью плаценты, которая формируется у женщин молодого или более старшего возраста.

Существенным фактором является превышение массы тела у пациенток с преэклампсией умеренной тяжести. Отмечено, что риск преэклампсии значимо выше, чем у женщин без лишнего веса [27]. Показано, что преэклампсия при повышенной массе развивается у 40% беременных женщин, высокий индекс массы

тела непосредственно или косвенно обуславливает возникновение метаболического синдрома и его осложнений [28].

На риск преэклампсии влияют как генетический фон матери, так и генетика ее плода; однако, конкретные гены, ответственные за передачу риска преэклампсии, в основном остаются неясными. Показано, что риск рецидива преэклампсии у дочерей матерей с эклампсией или преэклампсией находится в диапазоне 20–40%. Для сестер он находится в диапазоне 11–37% [25; 29; 30]. В целом, поиск генетических полиморфизмов, ответственных за предрасположенность к развитию преэклампсии, находится в стадии разработки.

Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) выделил ряд факторов риска, которые могут вызвать преэклампсию. Основные факторы высокого риска: наличие гипертензии и преэклампсии в анамнезе, хроническая почечная патология, а так же перенесенные аутоиммунные заболевания. К факторам умеренного риска отнесли: первобеременных, старший возраст беременных (40 лет и более), интергенетический интервал более 10 лет, индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$, наличие преэклампсии в семейном анамнезе [32].

Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) рекомендует сбор анамнеза и клинических данных. Они могут быть использованы как скрининговый метод, для выделений беременных группы высоко риска по развитию преэклампсии. Факторами риска являются: первобеременные, возраст более 40 лет, индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, ЭКО индуцированная беременность, преэклампсия в анамнезе, наличие преэклампсии в семейном анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, сахарный диабет, системная красная волчанка или тромбоэмболия [33].

Согласно NICE, беременным женщинам входящие в группу высокого риска по развитию преэклампсии, должны быть назначены низкие дозы аспирина. Однако эффективность скрининга по материнским факторам по NICE составляет 41% для преэклампсии в сроке < 32 недель, 39% при преэклампсии в сроке < 37 недель и 34% в случаях преэклампсии в сроке > 37 недель.

ACOG рекомендует прием ацетилсалициловой кислоты для женщин только с преэклампсией, которая наблюдалась два раза в предыдущую беременность. Так же, прием аспирина рекомендован при одном эпизоде преэклампсии в анамнезе, если имело место преждевременное родоразрешение до 34 недель беременности. Согласно скрининга рекомендованного ACOG, преэклампсия до 32 недель гестации прогнозируется в 94% случаях, до 37 недель - в 90% и при сроке беременности более 37 недель - в 89%. Ложноположительные результаты составляют 64,2% [34].

Как указано некоторыми авторами, наиболее правильным подходом является комплексная оценка факторов риска преэклампсии [35; 36]. На основании проведенного анализа современных научных медицинских исследований, факторы риска преэклампсии представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Факторы риска преэклампсии

Группа факторов риска развития преэклампсии	Основные факторы риска развития преэклампсии
Генетические факторы	Личная история преэклампсии
	Семейная история преэклампсии
	Семейная история ишемической болезни сердца
	АГ, диабет, мет синдром
Материнские факторы	Пожилой и юный возраст матери
	МногOROжавшие
	Удлиненный интергенетический интервал
	Экстрагенитальная патология
	Бесплодие (ЭКО)
	Повышенное артериального давление
	Ожирение
	Прегестационный диабет
	Хроническая болезнь почек
	Наследственные тромбофилии (дефицит белка C и S, дефицит антитромбина III, фактор V Лейден, синдром антифосфолипидных антител)
Фетальные / плацентарные факторы	Донорские гаметы
	Многоплодная беременность
	Молярная беременность
	Трисомия 13

Авторы указывают, что определение и уточнение влияния факторов риска на развитие преэклампсии, а также исследование диагностических мероприятий раннего прогнозирования имеют решающее значение для профилактики этой патологии [16].

1.3 Современные представления о патогенезе преэклампсии

Преэклампсия является распространенным акушерским осложнением, которое вызывает материнскую и внутриутробную заболеваемость и смертность, что отмечено множеством акушеров и исследователей [4; 9]. Преэклампсия также увеличивает долгосрочный риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [17]. Точная причина преэклампсии до сих пор неизвестна [4; 26]. В то же время, можно говорить об основных этапах и причинах развития данного состояния.

Двухэтапная теория и ангиогенный дисбаланс являются двумя заметными постулатами заболевания [23]. Первым этапом является нарушение инвазии трофобласта в спиральные артерии. Многие исследования доплерографии маточной артерии показали, что у пациентов с преэклампсией чаще наблюдаются аномальные результаты доплерографии маточной артерии, чем у нормальных пациентов [37]. Эта версия патогенеза преэклампсии предлагает в качестве индуктора процесса ангиогенный дисбаланс. Процесс развития плаценты, координации сосудистых изменений и регуляции роста трофобласта опосредован несколькими ангиогенными и антиангиогенными факторами и их рецепторами [38]. Когда эти процессы неоптимальны, результатом может быть дисфункция плаценты, которая может вызвать преэклампсию. Это можно оценить путем измерения ангиогенных факторов [39].

Ангиогенные факторы, такие как богатый гистидином гликопротеин (HRG), являются агентом, который может быть обнаружен на протяжении всей беременности, но более низкие уровни HRG в сыворотке наблюдаются при преэклампсии [40; 41]. HRG влияет на баланс ангиогенеза и связан с преэклампсией [42; 43]. Механизм заключается в связывании HRG и антиангиогенного тромбоспондина (TSP1). Связывание между HRG и TSP-1 может ингибировать взаимодействие между TSP-1 и CD36. HRG также влияет на уровень фибриногена и тромбоцитов, а также на коагуляцию, которая может влиять на преэклампсию [41; 44; 45].

Одна из современных версий развития преэклампсии – кардиоваскулярная природа патогенеза [46], которая предполагает вторичность плацентарной недостаточности в сравнении с нарушениями сердечно-сосудистой функции у матери. К доказательствам теории относится существенное сходство преэклампсии и гестационного сахарного диабета, синдромов, сопровождающих только беременность, симптомы которых исчезают после родов. Согласно данной теории, сердечно-сосудистая система оказывается не способна адаптироваться к беременности и существенно возросшей нагрузке подобно поджелудочной железе, которая не успевает увеличить синтез инсулина в связи с возросшими потребностями, что приводит к развитию сахарного диабета у беременной. Таким образом, именно дисфункция сердечно-сосудистой системы обуславливает плацентарную дисфункцию, что, однако, все еще нуждается в подтверждении.

Ряд исследователей отмечает, что преэклампсия является, в целом, кардиоренальным синдромом [47], при котором основными явлениями следует считать воспаление, окислительный стресс, гиперкоагуляцию и метаболический синдром, что сопровождается активизацией некоторых медиаторов эндотелиального клеточного нарушения [48; 49; 50; 51].

О сложности механизма патогенеза преэклампсии, отражающейся на ее диагностике, свидетельствует эффект схожести симптоматики тромботических микроангиопатий, обусловленных гестацией, с симптомами тяжелой преэклампсии [22; 52]. Исследователи отмечают сложность диагностики причин острой

почечной недостаточности, которая имеет многофакторную этиологию и наступает во время беременности и в послеродовом периоде и также имеет сходства с тяжелой преэклампсией [26; 53].

Иммуно-микробиологическая концепция патогенеза преэклампсии поддерживается рядом клиницистов. Показано, что плацента заселяется микроорганизмами, и данный микробиом отличается от биоценоза слизистой влагалища, характеризуясь лимитом видового разнообразия. Кроме того, показано, что микробиом подвержен изменениям вследствие развития соматических заболеваний, например сахарного диабета, метаболического синдрома, хориоамниотита [54]. В поддержку данной теории проведено исследование о прямом влиянии микроорганизмов слизистой рта и мочевыводящих путей на развитие преэклампсии [55].

В ответ на деятельность микроорганизмов возникает противoinфекционное воспаление. В результате основными механизмами, связанными с инфекционно-обусловленным развитием преэклампсии, являются изменение иммунологического цитокинового профиля, высокие уровни интерлейкинов и цитокинов, мощный оксидативный стресс на фоне повышения содержания антиангиогенных белков, рецептора первого типа сосудистого эндотелиального фактора роста (sVEGFR1) и компонента комплемента C5a [11; 56].

Для изучения патогенеза сосудистых тромботических осложнений при беременности, все больше уделяют внимание металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови. ADAMTS-13 – фермент, катализирующий расщепление фактора фон Виллебранда. Недостаточность этого фермента приводит к внутрисосудистому тромбозу, и наблюдается часто во II триместре гестации. Дефицит этой ферментной системы усугубляется при преэклампсии и при HELLP-синдроме [15; 57].

По мнению большинства современных гинекологов в основе связи между нарушением плацентации и клиническим синдромом преэклампсии лежит эндотелиальная клетка. Глубокая иммунная атака на материнский эндотелий, возникающее в результате плацентарной ишемии, теперь считается вызванным выбросом растворимых факторов из ишемической плаценты. Целостность сосудов по всему организму поддерживается с помощью факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и, при беременности, фактора роста плаценты PlGF. Как VEGF, так и PlGF циркулируют в высоких концентрациях во время нормальной беременности и, как известно, вызывают синтез вазодилататоров (оксид азота и простациклин) в эндотелиальных клетках, снижая тонус сосудов и кровяное давление. Сплайс-вариант рецептора VEGF Flt-1 продуцирует растворимый Flt-1 (sFlt-1), который связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактором роста плаценты (PlGF), предотвращая их взаимодействие с рецепторами, расположенными на эндотелиальных клетках сосудов. Второй растворимый фактор (sEng) продуцируется, когда эндоглин ангиогенного рецептора протеолитически расщепляется. Эндоглин, обычно экспрессируемый на поверхности плацентар-

ного синцитиотрофобластного слоя и эндотелиальных клеток, действует как ко-рецептор проангиогенного TGF- β . Таким образом, sEng вредно влияет на тонус сосудов, блокируя активацию эндотелиальной синтазы оксида азота [57].

Теория эндотелиального повреждения объясняет многие клинические симптомы, наблюдаемые при преэклампсии. Роль гипертензии согласно данной теории высока, но главенствующая роль отводится повреждению эндотелия. Эндотелиальные клетки сосудов образуют множество важных соединений. В результате сократительный ответ нижележащих гладкомышечных клеток модифицируется под влиянием этих веществ, предотвращая внутрисосудистую коагуляцию и поддерживая целостность внутрисосудистого компартмента [2; 21; 35].

Авторы считают, что одной из причин преэклампсии являются инфекции мочеполового тракта, провоцирующие воспаления и инициации интерлейкина-11 (IL-11), который играет определенную роль в регуляции патогенеза преэклампсии. Воспалительные цитокины в период формирования плаценты в первом триместре беременности играют определенную роль в развитии преэклампсии, воздействуя на процессы плацентации [56]. В этой связи профилактическая и ранняя диагностика и лечение инфекций может стать эффективной мерой борьбы с данной патологией.

Наряду с тем, что точные причины преэклампсии неизвестны, исследователи выдвигают и проверяют различные гипотезы патогенеза преэклампсии. Основные теории включают (1) дисфункцию эндотелиальных клеток, (2) явление отторжения, связанное с недостаточностью производства блокирующих антител, (3) нарушенную перфузию плаценты, (4) измененную реактивность сосудов, (5) дисбаланс между простаглицлином и тромбоксаном, (6) снижение скорость клубочковой фильтрации с удержанием соли и воды, (7) уменьшение внутрисосудистого объема, (8) повышенная раздражительность центральной нервной системы, (9) диссеминированное внутрисосудистое свертывание, (10) растяжение мышц матки (ишемия), (11) факторы питания и (12) наследственные факторы [21; 43; 51; 52; 58].

Генерализованный выброс цитотоксических факторов приводит к повреждению маточно-плацентарного комплекса, активации агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, а также срыву синтеза вазоактивных веществ – фактора Виллебранда, простаглицлина, тромбоксана A₂, фибронектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего фактора, которые принято рассматривать главными маркерами дисфункции эндотелия при преэклампсии [13].

1.4 Перспективные направления раннего прогнозирования преэклампсии

Многими исследователями показано, что затруднительно проследить происхождение преэклампсии до неадекватной инвазии трофобластических ворсин в сосудистое русло спиральных артерий матки, мало известно о причине этой неадекватной адаптации маточно-плацентарной сосудистой системы [17; 24]. Более того, до конца не ясно, почему у некоторых женщин развивается преэкламп-

сия, а у других – нет. Не существует эффективного диагностического теста, позволяющего предсказать, у кого будет преэклампсия, лучшие биомаркеры обладают плохой прогностической силой, наилучший шанс для достижения профилактики до сих пор связан с комбинацией ультразвукового доплера с некоторыми из сывороточных маркеров, которые были внедрены, но демонстрируют эффективность только после того, как представлены первые очевидные симптомы преэклампсии, когда уже невозможно избежать развития заболевания [2].

В настоящее время наилучшим инструментом прогнозирования, который имеется в арсенале, являются факторы риска, которые были определены как в проспективных, так и в ретроспективных исследованиях, но и они способны предсказать преэклампсию только у 30% женщин [59; 35; 21]. При этом, есть большая группа населения, у которой развивается преэклампсия без каких-либо предшествующих факторов риска. С другой стороны, из группы женщин, у которых развивается преэклампсия, в одной части наблюдается тяжелая форма, а в другой группе развивается эклампсия, и опять-таки лечащие врачи не могут определить, у кого и вследствие чего проблема развивается до более серьезных стадий.

Среди исследований возможности прогнозирования преэклампсии на ранних сроках гестации следует отметить кластерный анализ беременных с факторами риска преэклампсии на 11-13 неделе, в результате которого было отмечено, что риск преэклампсии многократно возрастает по отношению к числу факторов риска. Наибольшую корреляцию продемонстрировали следующие факторы риска: преэклампсия и низкий вес плода в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия и ожирение. При том было отмечено, что комбинирование эти факторов риска делают риск преэклампсии выше, чем каждый из них в отдельности [60]. При этом авторы предложили метод индивидуального прогнозирования развития преэклампсии на основе комбинации предикторов, среди которых важнейшими отмечены возраст женщины, преэклампсия в анамнезе, бесплодие, мигрень, аутоиммунные заболевания, дермографизм, носовые кровотечения, заболевания сетчатки, плацентарная недостаточность, генетическая семейная преэклампсия, носительство определенных полиморфизмов генов [60].

Реальная возможность для профилактики преэклампсии возникает из маркера, который позволит с большой уверенностью знать, какие женщины подвержены риску преэклампсии, даже до наступления беременности или на ее ранних сроках. Плод продуцирует различные вещества, которые могут служить маркерами правильного развития и протекания беременности. Откликом на нарушения, возникающие в эндотелиальной функции сосудов, может служить появление раннего маркера развития преэклампсии и других осложнений, способных спровоцировать преждевременные роды [61].

Гипертонические расстройства могут быть осложнением, обусловленным адекватной гипергликозилированной продукцией хориотропного гормона человека (ХГЧ), соответствующей инвазией, а также созданием и ростом эффективной гемохориальной плацентации во время беременности [1]. Таким образом, надвигающиеся гипертонические расстройства могут быть предсказаны путем

измерения гипергликозилированного ХГЧ в сыворотке или моче в течение первого и второго триместров беременности.

Циркулирующие уровни ангиогенных факторов полезны для прогнозирования преэклампсии [62], поскольку изменения в слоях этих биомаркеров обнаруживаются задолго до клинических проявлений преэклампсии, а их системные концентрации могут действовать как признаки тяжести заболевания [63].

Для прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности исследователями были изучены концентрации PAPP-A-протеина и показатели доплера кровотока маточных артерий. Важнейшими факторами риска преэклампсии отмечены: хроническая артериальная гипертензия (4 балла), преэклампсия в анамнезе (3 балла), сахарный диабет до беременности (2 балла), ожирение (2 балла), двусторонние показатели доплера маточных артерий (1 балл) и уровень PAPP-A MoM<10-й перцентиль (1 балл) [64].

Скрининг патологий при беременности, связанных с высоким АД на 11-13 неделе в популяции северных стран со средним и высоким предопределяющим риском развития преэклампсии, определил параметры, на основе которых можно выстраивать прогноз развития данной патологии. К ним отнесены материнские параметры, среднее артериальное давление, пульсационный индекс маточных артерий (UtAPI), ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PIGF) на ранних сроках беременности (от 11 до 13 недель) [64]. При этом, исследователи отметили, что указанные параметры имеют свои определенные недостатки и требуют испытаний.

У лиц с высоким риском преэклампсии были показаны уровни сывороточного HtrA3, сериновой протеазы в развивающейся плаценте. При высоком риске поздней преэклампсии отмечались более высокие уровни HtrA3-L, при риске ранней преэклампсии ПЭ – более низкие показатели HtrA3-L/HtrA3-T, где HtrA3-T — уровень обеих изоформ. Данные результаты показали практическую ценность определения HtrA3 для диагностики преэклампсии на ранних сроках гестации [60].

Белок PAPP-A высвобождается из развивающейся плаценты и активирует факторы, необходимые для роста плода. Низкие уровни отражают неадекватный след плаценты [65]. Белок PAPP-A представляет собой большой и высоко гликозилированный белковый комплекс, вырабатываемый развивающимся трофобластом. Было показано, что он отвечает за расщепление белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (IGF), которые являются ингибиторами действия IGF, во многих биологических жидкостях. Исследования показали, что снижение уровня PAPP-A в сыворотке крови в первом триместре связано с преэклампсией [2; 24; 26]. В нескольких исследованиях наблюдалось увеличение преждевременных родов в группе с низким PAPP-A, и разница была статистически значимой. С другой стороны, в литературе есть много исследований, в которых говорится, что уровни PAPP-A не помогали прогнозировать плохие акушерские результаты [41; 65; 66].

Было показано, что растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1113) и ее вариант сплайсинга sFLT-1 e15a / sFLT-1 14 повышены в сыворотке и плацентарной ткани женщин с преэклампсией. Фактор sFLT-1 является растворимой формой рецептора-1 сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF), который связывает VEGF и другие ангиогенные факторы, предотвращая их взаимодействие с мембраносвязанной формой FLT-1 (mFLT) [57]. Результаты показывают, что соотношение sFlt-1 / PlGF (фактор роста плаценты) является многообещающим маркером неблагоприятных исходов у женщин с ранним началом преэклампсии. Высокая чувствительность и специфичность растворимых концентраций VEGF Receptor-1 или sFlt-1 в плазме беременных женщин с преэклампсией может свидетельствовать об использовании их диагностической полезности в качестве чувствительного биомаркера при раннем начале преэклампсии. Последствия более высокого соотношения sFlt-1 / PlGF в кровообращении более интенсивны у женщин с преэклампсией с ранним началом, чем с поздним началом [43; 57]

Альфа-фетопротеин (АФП) вырабатывается печенью плода, а высокие уровни в структурно нормальном плоде предполагают потерю целостности плаценты. Как общий хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), так и димерный анализ на ингибин (ДИА) производятся слоем синцитиотрофобласта. Таким образом, повышение обоих уровней наводит на мысль о потенциально тяжелой преэклампсии. Когда все эти тесты в норме, отношение шансов для развития заболевания плаценты является низким. Было установлено, что низкие уровни β -ХГЧ у беременных в период 9-13,6 недель связаны с будущим развитием преэклампсии [12; 26; 69].

Показано, что фактор роста плаценты (PlGF) в значительной степени связан с диагнозом гипертонических расстройств беременности, полезен для прогнозирования состояния преэклампсии. Были изучены свойства PlGF, независимо или в сочетании с другими факторами, возможности прогнозировать осложнения у матери и плода, вызванные гипертоническими расстройствами беременности. Прогностические характеристики оценивались по чувствительности, специфичности, отношениям достоверности. PlGF показал умеренные и высокие доказательства достоверности для выявления женщин с самым высоким риском преждевременных родов или неонатальных исходов (10/12 исследований), но не показали клинически полезные показатели для прогнозирования неблагоприятных исходов для матери. Будущие исследования должны определить оптимальный порог для маркера, определяющего роды, и изучить, можно ли улучшить его использование для прогнозирования неблагоприятных исходов у женщин с риском преэклампсии [67].

Другие анализы, такие как фибронектин в моче, кальций или плазма, основаны на наличии биохимических изменений, присущих этой болезни. Концентрация кальция в моче до или менее 12 мг/дл в течение 24 ч имеет положительные и отрицательные прогностические значения для выявления преэклампсии. Пациенты с преэклампсией имеют повышенный уровень фибронектина в

плазме - гликопротеина, который является компонентом соединительной ткани и базальных мембран [5; 51].

Высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) является системным воспалительным маркером, который производится плацентой и высвобождается в плаценту. Этот маркер можно найти в моче плода и околоплодных водах, и он чувствителен к воспалению и повреждению тканей. Исследования сообщают о наблюдаемом повышении уровня материнского hs-CRP при преэклампсии и других неблагоприятных беременностях. Kashanian и соавт. провели перспективное исследование 394 женщин, оценивая прогностическую точность сывороточного hs-CRP для преэклампсии в первом триместре. Показано, что уровень hs-CRP является достаточно эффективным для прогноза преэклампсии [67; 68].

Мочевая кислота может быть маркером окислительного стресса, повреждения тканей и почечной патологии, и несколько других исследований сообщили о прямой корреляции между повышенным уровнем мочевой кислоты в материнской сыворотке и неблагоприятными исходами беременности у женщин с преэклампсией. Во время нормальной беременности уровни плацентарного белка-13 постепенно повышаются, однако аномально низкие уровни PP-13 сообщаются в гестационные недели 11-13 и недели 9-12 у женщин, у которых развилась преэклампсия и ограничение роста плода [11; 27; 66].

Поскольку в патологический процесс развития гипертонических проблем беременных вовлечены клетки клубочкового эпителия (подоциты), играющие роль в поддержании функции и структуры фильтрационного барьера. Как последствия эндотелиальной дисфункции и нарушение селективного фильтрационного барьера в почке, связанные с преэклампсией, эти белки подоцитов, в состав которых входит подоцин, нефрин, синаптоподин и подокаликсин теряют свои свойства, функциональные способности и появляются в моче (подоцитурия). Было показано, что подоцитонурия быть связана с проявлением почечной дисфункции у женщин с преэклампсией. Исследование, анализирующее уровень в моче матери трех маркеров подоцитов (VEGF, нефрин и подоцин) и мРНК с применением количественной полимеразной цепной реакции, проводимое у женщин в начале третьего триместра (11-13 неделя гестации), показало, что ни один из трех маркера подоцитов не был эффективным предиктором преэклампсии независимо. Однако, сочетание всех маркеров показывали умеренную эффективность в прогнозировании возникновения преэклампсии [67; 69].

Женщины с преэклампсией имеют аномальный липидный профиль с повышенными концентрациями липопротеидов, богатых триглицеридами, которые могут способствовать эндотелиальной дисфункции. Постулируется, что уровни аполипопротеина E и полиморфизмы его гена связаны с преувеличенным риском преэклампсии. Учитывая роль инсулинорезистентности в патологическом процессе преэклампсии, было выдвинуто предположение, что накопление висцерального жира в течение всей беременности может вызывать нарушение регуляции адипоцитокинов, способствуя развитию этого состояния [11; 17].

Кроме того, проведенное проспективное обсервационное исследование с использованием трехмерного энергетического доплера для оценки перфузии плаценты у беременных женщин, которые пришли на ультразвуковое исследование в период от 11 до 14 недель, показало, показатели плацентарных сосудов, включая VI, FI и VFI, были значительно ниже в преэкламптических плацентах по сравнению с контролем. Результаты предполагают, что 3D-доплеровская оценка показателей плацентарных сосудов в первом и втором триместрах имеет потенциал для выявления женщин с риском для последующего развития преэклампсии [64]. Ультразвук можно использовать для оценки морфологии плаценты и роста плода. Наконец, изменения в потоке маточной артерии также тесно связаны с клиническими симптомами преэклампсии, поскольку механическое сужение маточной артерии приводит к гипертензии и протеинурии. Увеличение импеданса в маточных артериях больше отражает преждевременные осложнения беременности чем те, у которых больше срок, так как плохая плацентация больше ассоциируется с ранней преэклампсией [42; 43; 67].

В ряде исследований отмечено, что сочетание доплера маточной артерии и уровня ангиогенного фактора в сыворотке крови на 11-13 неделе беременности не было эффективным в качестве скрининга в первом триместре для прогнозирования преэклампсии [58].

Одним из методов раннего прогнозирования преэклампсии является оценка преэклампсии по индексу резистентности маточной артерии. При преэклампсии ремоделирование спиральных артерий нарушено; спиральные артерии сохраняют свое эластичное мышечное покрытие, и сопротивление кровотоку сохраняется. Это патологическое сопротивление плацентарному кровотоку обнаруживается при доплеровских исследованиях маточных сосудов матери. Таким образом, считается, что этиология преэклампсии заключается в неспособности плаценты установить адекватное кровообращение в матке в первой половине беременности, что может быть обнаружено при доплерологическом исследовании маточной артерии на 11-13,6 неделе беременности.

Медианный уровень индекса резистентности маточной артерии в медианах у женщин, у которых развилась преэклампсия, составил 0,80 мАм с межквартильным интервалом 0,5-0,96 мАм, а среднее значение было 0,81 при стандартном отклонении 0,11. Медианный уровень индекса резистентности маточной артерии в медианах у женщин, которые оставались нормотензивными, составлял 0,63 мАм с интервалом 0,52-0,74 мес, а среднее значение было 0,7 со стандартным отклонением 0,11. Таким образом, индекс резистентности маточной артерии был значительно увеличен в случаях, когда возникла преэклампсия, по сравнению с теми, которые остаются нормотензивными [71].

Оценка преэклампсии по индексу пульсации маточной артерии также может свидетельствовать о преэклампсии. Медианный уровень индекса пульсивности маточной артерии у медиан у женщин, у которых развилась преэклампсия, составил 2,31 мес, а межквартильный диапазон - 1,75-3 мес. Среднее значение составило 2,35 мес со стандартным отклонением 0,75. Медианный уровень индекса пульсивности маточной артерии в медианах у женщин, оставшихся нормотензивными, составил 1,47 мес с межквартильным интервалом 0,95-1,85 мом. Среднее значение составило 1,5 мес со стандартным отклонением 0,55. Таким образом, индекс пульсации маточной артерии был значительно повышен у пациентов с преэклампсией по сравнению с теми, которые остаются нормотензивными [71]. Так, это исследование показало, что средняя маточная артериальная разница была лучшим показателем для прогнозирования преэклампсии и лучший предиктор раннего развития преэклампсии.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Данное исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №1 НАО «Медицинский Университет Астана» в период с 2019-2021гг.

С целью реализации поставленных задач работа проводилась в несколько этапов (Приложение А).

Первый этап: Ретроспективный анализ.

Проанализирован архивный материал 102 историй родов с обменно-уведомительными картами рожениц Акушерского блока ГКП на ПХВ «Многопрофильной больницы №3» и Акушерского блока ГКП на ПХВ «Многопрофильной больницы №3» родивших в период с 01 апреля 2018 года до 01 сентября 2018года. В конечные результаты исследования вошли 60 историй родов с обменно-уведомительными картами которые были разделены на 2 группы. Основная группа составила 30 случаев развития преэклампсии. Во вторую, контрольную группу вошли 30 случаев без развития преэклампсии.

Автором были исследованы медицинские карты и подробная информация о демографических характеристиках матери, истории болезни, репродуктивном и пренатальном анамнезе, родовспоможении и краткой информации о родах, послеродовой информации о новорожденных. Информация из отделения интенсивной терапии новорожденных была связана с картами новорожденных. Данные о развитии родов были извлечены из электронной базы данных по родам. При анализе вмененных данных учитывалась неопределенность, связанная с вмененным расчетом. То есть была использована взвешенная выборка на протяжении всего анализа.

Критерии включения в основную группу:

- возраст старше 18 лет
- одноплодная беременность
- живой эмбрион в сроке гестации 11-13 недель без каких-либо аномалий
- прошедшие скрининг на преэклампсию в сроке 11-14 недель беременности
- развитие преэклампсии во время беременности, родов и послеродового периода

Критерии исключения с основной группы:

- возраст младше 18 лет
- многоплодная беременность
- хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода
- индуцированная беременность программой ЭКО

Критерий включения в группу контроля:

- возраст старше 18 лет
- одноплодная беременность
- живой эмбрион в сроке гестации 11-13 недель без каких-либо аномалий
- прошедшие скрининг на преэклампсию в сроке 11-14 недель беременности

Критерии исключения с группы контроля:

- возраст младше 18 лет
- многоплодная беременность
- хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода
- индуцированная беременность программой ЭКО

Второй этап: Проспективный анализ

С целью изучения ценности шкалы прогнозирования преэклампсии, проводилось наблюдение за 18 беременными с 2020 по 2021гг. В ходе исследования согласно прогностической шкалой была дана оценка риска развития преэклампсии.

Все женщины обследованы и получали терапию согласно приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16.04.2018 г. №173 «Стандарт организации оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан» и клинического протокола диагностики и лечения МЗ РК «36» от 27.12.2017г «Артериальная гипертензия у беременных»

План научной работы соответствует законодательству Республики Казахстан, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. План исследования был одобрен Локальным Биоэтическим Комитетом при НАО «Медицинский Университет Астана» от 16.01.2020

2.2 Методы исследования

В первом этапе научного исследования источниками для сбора необходимой информации явились следующие архивные медицинские документы: обменно-уведомительные карты наблюдения за беременными (форма № 113/У), истории родов (форма № 096/У), и истории развития новорожденных (форма № 097/У).

При анализе медицинской документации: обменно-уведомительных карт наблюдения за беременными обращалось внимание на возраст, массу тела, паритет родов, интергенетический интервал, группу крови и резус фактор, наличие экстрагенитальных заболеваний, особенности течения данной беременности, а так же прием аспирина во время беременности. Особое внимание уделялось первому биохимическому скринингу и скринингу на преэклампсию. Согласно Приказу УОЗ г. Астаны №546-о от 29.05.2018 г пренатальный скрининг на преэклампсию проводился в рамках пилотного проекта с 7 июля 2018 года в течении 3-х месяцев, при котором рассчитывался риск развития преэклампсии по программе «Predictor». При расчете риска проводилась оценка материнских факторов (анамнез, антропометрия, возраст, паритет родов, артериальный индекс); ультразвуковых измерений (доплерометрия маточных артерий), анализе сывороточных маркеров (PLGF, PAPP-A, β-ХГЧ). Также проводилось ретроспективное исследование истории родов. Для исследования были важны такие данные: срок и метод родоразрешения, осложнения в родах, развитие преэклампсии и ее тяжесть. При анализе историй развития новорожденных учитывались данные: вес плода, оценка новорожденных по шкале Апгар.

На втором этапе согласно выделенным факторам риска, произведено проспективное наблюдение за 18 женщинами, с целью изучения эффективности прогноза преэклампсии.

Для начало проводился анализ клинико-анамнестических показателей, и акушерско- гинекологический осмотр. Забор крови беременных проводился в сроке 11-13 недель беременности, в рамках проведения генетического скрининга.

Согласно предложенной шкале спрогнозирован риск развития преэклампсии. Беременные были разделены на 3 группы: низкий риск, умеренный риск и высокий риск. Беременные группы умеренного и высокого риска получали профилактику ацетилсалициловой кислотой в дозе 150мг. Осуществлялось проспективное наблюдение до родов, для установки факта наличия или отсутствия преэклампсии.

Обследование беременных включало:

- сбор анамнеза;
- антропометрическое обследование;
- наружное и внутреннее акушерское обследование;
- клинико-лабораторное обследование.

Для каждой беременной заводилась «Карта обследования и наблюдения». В данную карту заносились все данные из индивидуальной карты беременной и родильницы.

Для постановки диагноза преэклампсии использовалась классификация и критерии клинического протокола диагностики и лечения «Артериальная гипертензия у беременных».

2.3 Методы статистической обработки

Результаты полученные во время анализа архивной медицинской документации были внесены в базу данных Microsoft Excel 2017. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием таких программ как : Microsoft Excel 2017, RStudio Version 1.3.1093, SPSS24.002, Statistica версии 12.5.

В работе мы использовали методы описательной статистики. Так как, большинство биологических характеристик не подчиняются нормальному закону распределения использовались медиану, размах или интерквартильную широта, вместо среднегозначения со стандартным отклонением.

Для проверки равенства двух выборок использовался критерий Фишера, а для оценки значимости различий применялся непараметрический метод Критерий Хи квадрат Пирсона. Для оценки различий между выборками по какому либо признаку использовался критерий Стьюдента или Уилкоксона-Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Так же, для определения связи использовался непараметрический корреляционный анализ с применением критерия Спирмена.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ клинико-анамнестических данных беременных

Возраст пациенток в исследовании (n=60) варьировал от 18 до 42 лет. Средней возраст в основной группе составил 31,2 года, медиана 32 года. В контрольной группе данный показатель 27,8 лет, 27 лет соответственно.

```
> library(nortest)
> lillie.test(x$group1)

      Lilliefors (kolmogorov-Smirnov) normality test

data:  x$group1
D = 0.12705, p-value = 0.2486

> lillie.test(x$group2)

      Lilliefors (kolmogorov-Smirnov) normality test

data:  x$group2
D = 0.16117, p-value = 0.04529
```

Рисунок 1 – Тест на нормальность распределения возраста.

В связи с тем, что в контрольной группе данные распределены не нормально ($p < 0,05$) для сравнения групп применяется не параметрический критерий - U-критерий Манна-Уитни.

Значение p теста составляет 0,015, что меньше уровня значимости, значит возраст в основной группе выше, чем в контрольной (Рисунок 2).

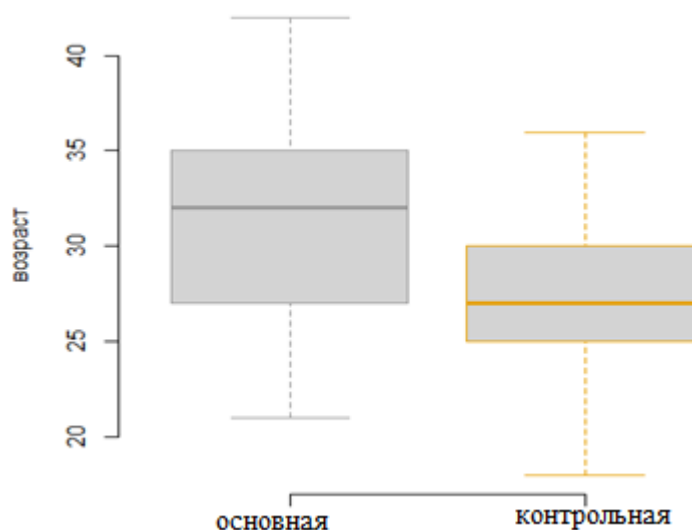


Рисунок 2 – Распределение по возрасту пациенток в исследуемых группах

Средний возраст в группе у женщин с развитием тяжелой преэклампсии составил 33,7, при нетяжелой преэклампсии 30,2.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле: масса (кг)/ рост²(м²).

Анализ индекса массы тела беременных при постановке на учет оказался выше в группе испытуемых, чем у беременных в контрольной группе (28,6 против 24,5, p=0.037).

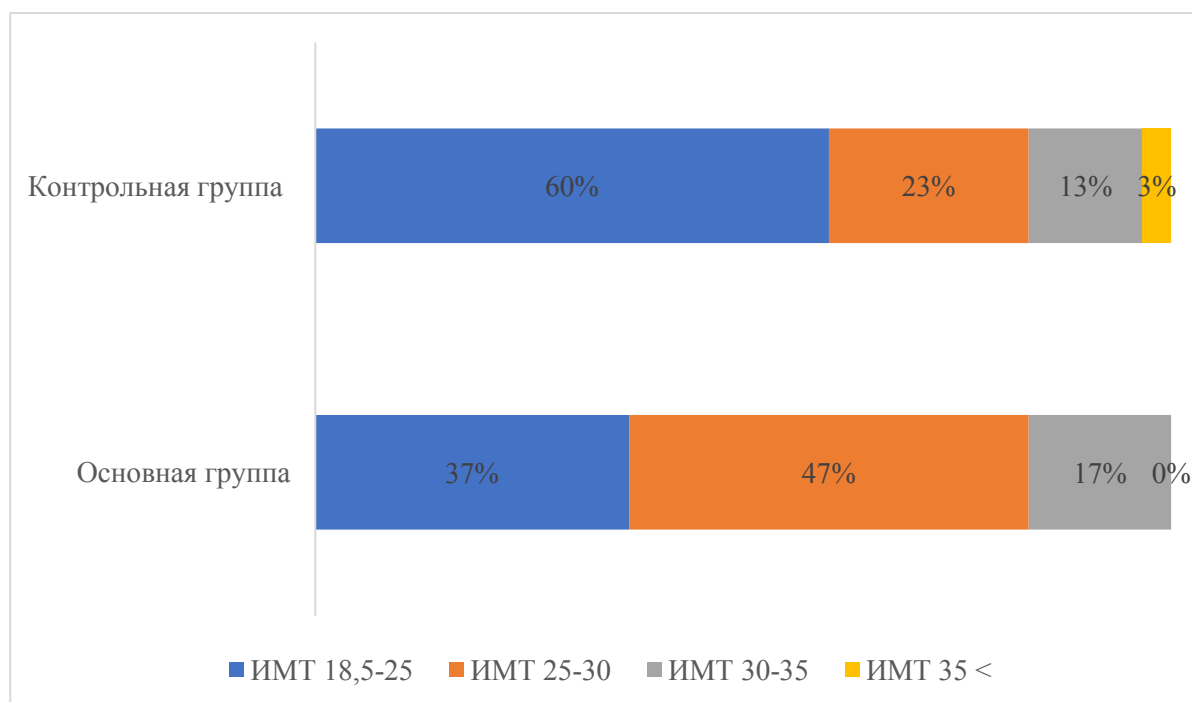


Рисунок 3 – Распределение пациенток в исследуемых группах по ИМТ

При изучении количества предыдущих беременностей, в обеих группах преобладали повторнородящие женщины. p = 0,784 распределение по паритету беременных между группами значимо не отличаются друг от друга (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение групп по количеству беременностей

Паритет	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)
Первобеременные	9 (30%)	11 (27%)
Повторнобеременные	21 (70%)	19 (63%)

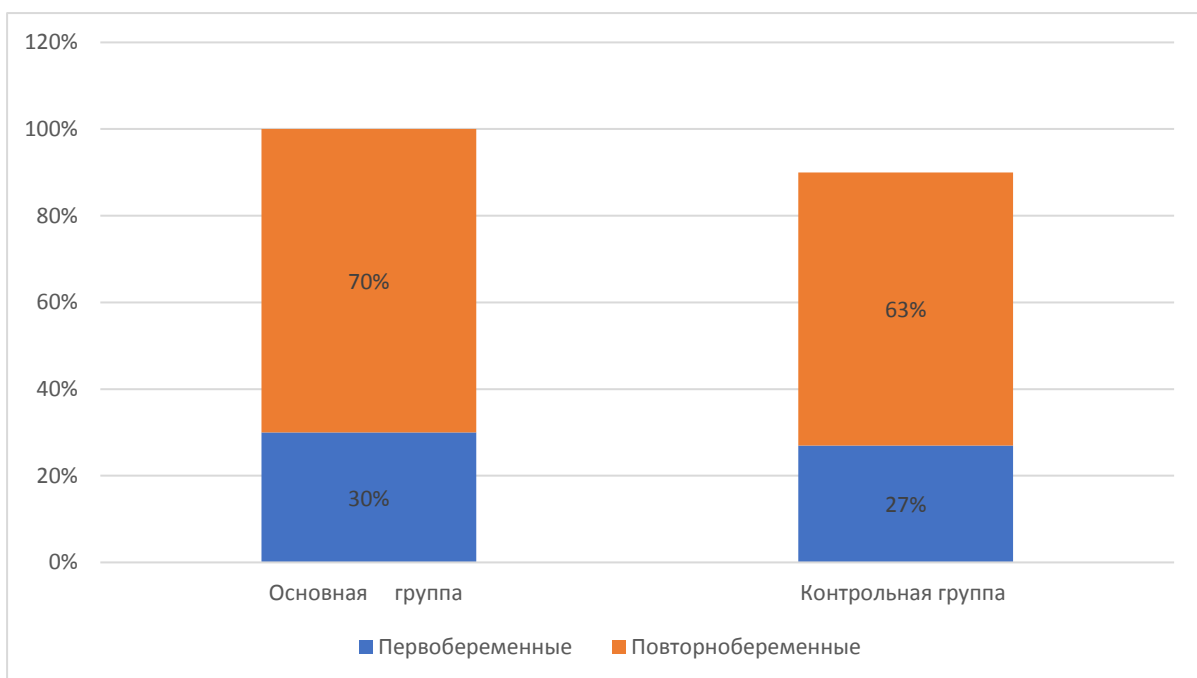


Рисунок 4 – Распределение пациенток в исследуемых группах по паритету родов

При проведении сравнений по группе крови и резус фактору крови матери использовался точный критерий Фишера. Согласно полученным данным, $p = 0,267$ соответственно распределение по группе крови значимо не отличаются в основной и контрольной группах.

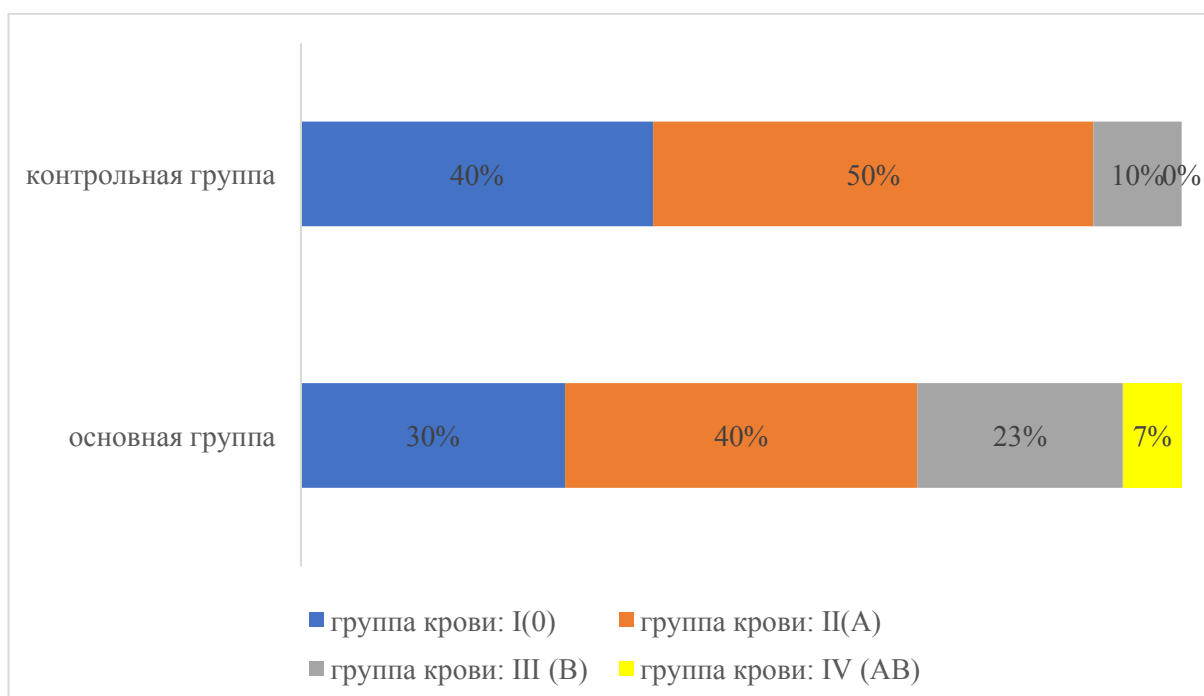


Рисунок 5 – Распределение пациенток в исследуемых группах по группе крови

Резус отрицательный фактор крови встречался в основной группе в 3,0 %, в контрольной 7,0% (p=1), что означает отсутствие значимой статистической разницы в исследуемых группах.

Период наступления данной беременности в течении 1-2 лет преобладала в обеих группах, то есть чаще всего интергенетический интервал составлял не более 2-х лет у повторнородящих.

Как видно на рисунке 6, в основной группе не встречались женщины с интергенетическим интервалом более 6 лет. Согласно полученным данным статистически значимого различия между длительностью наступления беременности не обнаружено, p= 0,660.

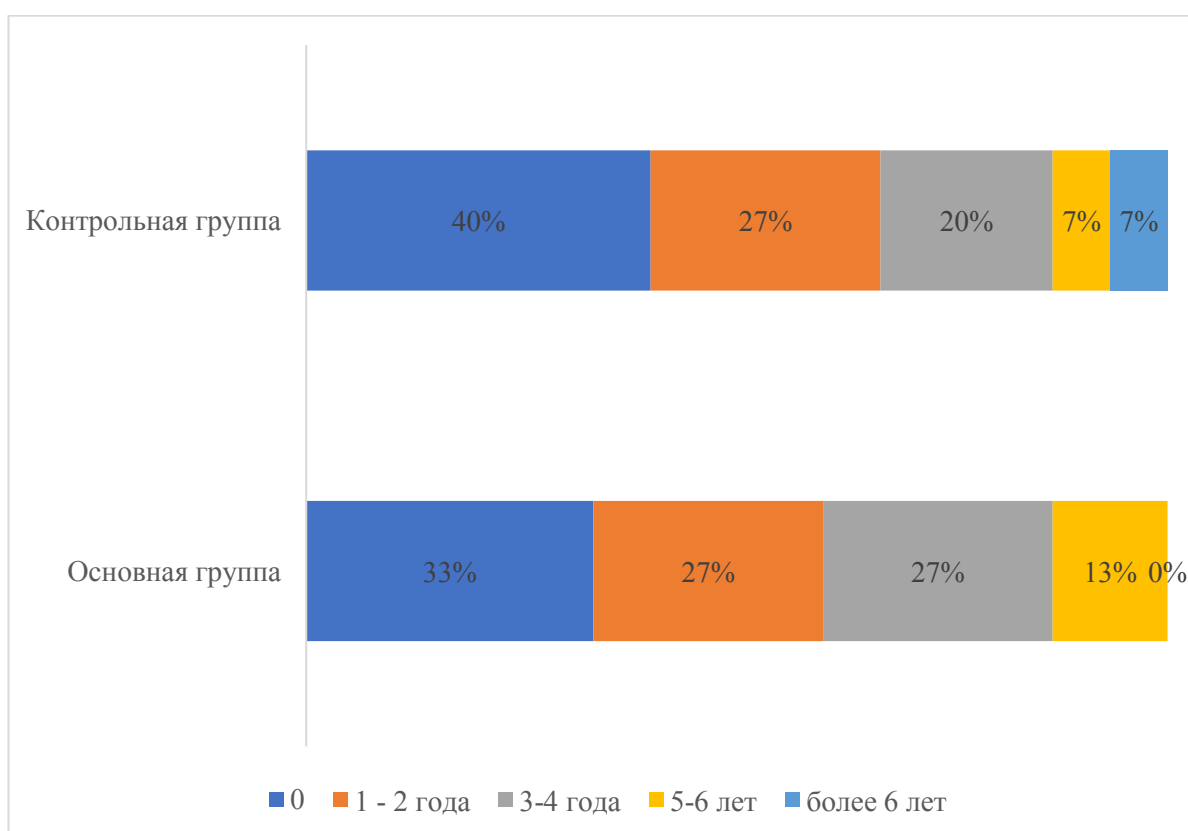


Рисунок 6 – Распределение пациенток в исследуемых группах по интергенетическому интервалу

Наличие преэклампсии в предыдущую беременность значительно чаще встречалось в основной группе 23 %, так же у беременных с развитием преэклампсии чаще наблюдалось невынашивание беременности. Количество внематочной беременности, медицинских аборт до 12 недель, а так же преждевременные роды в предыдущих беременностей статистически значимо не отличалось в исследуемых группах (Таблица №3). Антенатальная гибель плода, поздние потери плода (до 20 недель беременности) не наблюдалось ни в одной из групп наблюдения.

Таблица 3 – Акушерско - гинекологический анамнез беременных

	Группы женщин (число наблюдений и %)		Р
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)	
Преэклампсия в анамнезе	7 (23%)	1 (3%)	0,022
Невынашивание беременности в анамнезе	9 (30%)	6 (20%)	0,487
Внематочная беременность	0	1 (3%)	0,692
Медицинские абортс до 12 недель беременности	6 (20%)	5 (16%)	0,374
Преждевременные роды в анамнезе	2 (6%)	1 (3%)	0,511

Анализ экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах показал различный спектр заболеваний органов и систем. Как видно из таблицы №4, наиболее часто встречающаяся экстрагенитальная патология в обеих группах – умеренная анемия, с частотой около 50%. Анализ встречаемости экстрагенитальной заболеваемости выявил отличия по наличию в анамнезе артериальной гипертензии (10 (33%) против 5 (16%); $p=0,030$).

Таблица 4 – Характеристика экстрагенитальных заболеваний беременных

	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Умеренная анемия	13 (43%)	15 (50%)
Артериальная гипертензия	10 (33%)	5 (16%)
Гипотиреоз	8 (26%)	6 (20%)
Миопия	5 (16%)	7 (23%)
Хронический пиелонефрит	2 (6%)	3 (10%)
Заболевания ЖКТ	4 (13%)	1 (3%)
Сахарный диабет	3 (10%)	1 (3%)

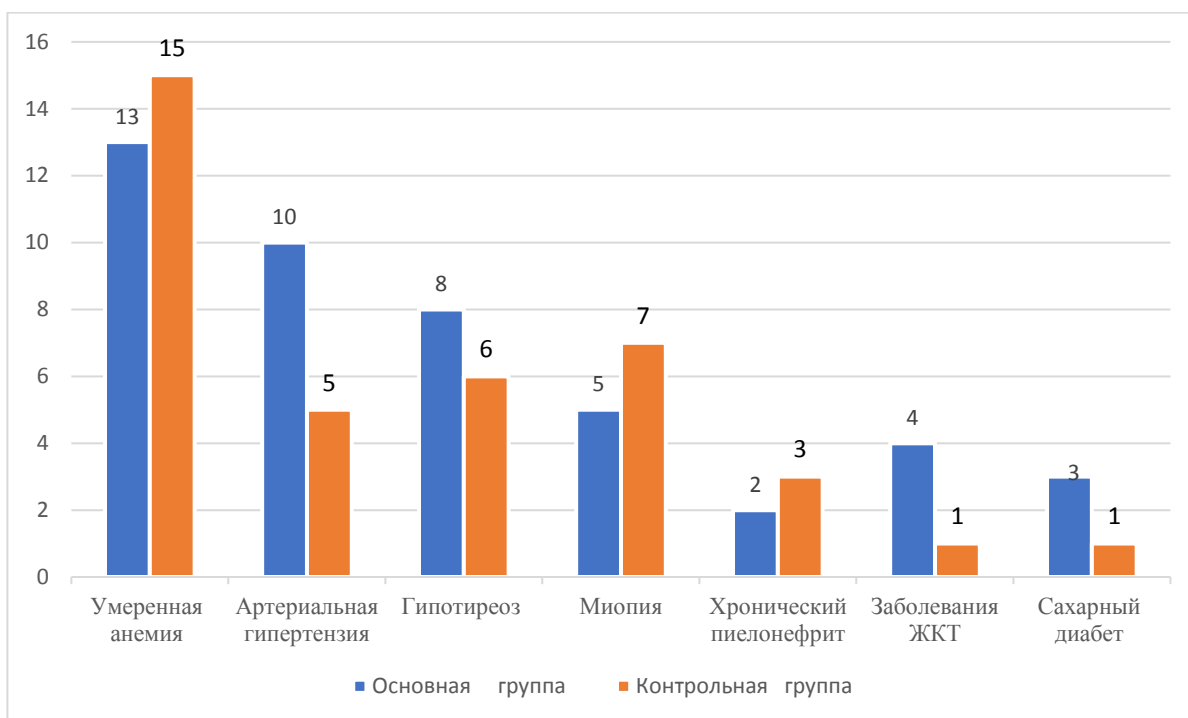


Рисунок 7 – Распределение пациенток в исследуемых группах по экстрагенитальным заболеваниям

Анализ MAP (mean arterial pressure – среднее артериальное давление), рассчитывается по формуле:

$$\frac{2\text{ДАД} + \text{САД}}{3}$$

В связи с тем, что в основной группе распределение не подчинилось нормальному закону, для сравнения групп применяется не параметрический критерий - U-критерий Манна-Уитни. Выявлены более высокие цифры MAP у беременных в группе с развитием преэклампсией, чем в контрольной группе ($p=0,041$) (таблица 5 и рисунок 8).

Таблица 5 – Основные статистические данные MAP

	Среднее значение MAP	Медиана MAP	Минимальное значение MAP	Максимальное значение MAP
Контрольная группа	78,83	78,30	68,30	90,17
Основная группа	81,66	81,20	71,67	93,33

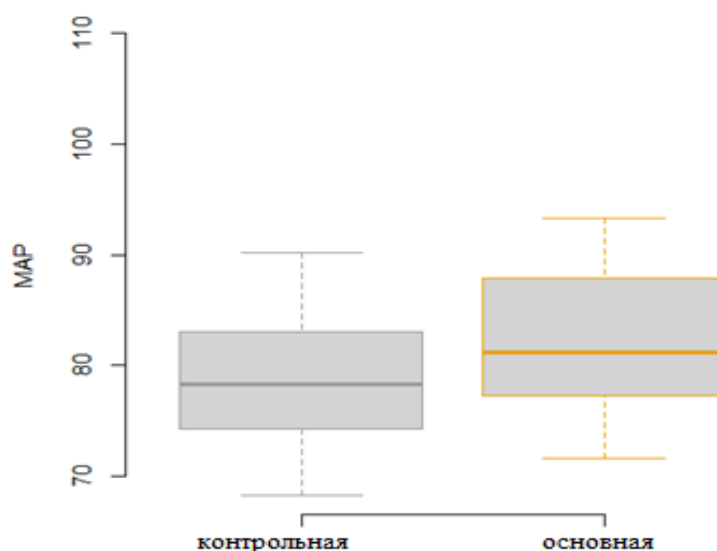


Рисунок 8 – Распределение МАР пациенток в исследуемых группах

Так же, в основной группе для определения связи между МАР и возрастом, МАР и ИМТ использовался непараметрический корреляционный анализ с применением критерия Спирмена. В основной группе беременных выявлена прямая слабая корреляционная связь между возрастом с МАР (0,3) и ИМТ (0,4) (рисунок 9).

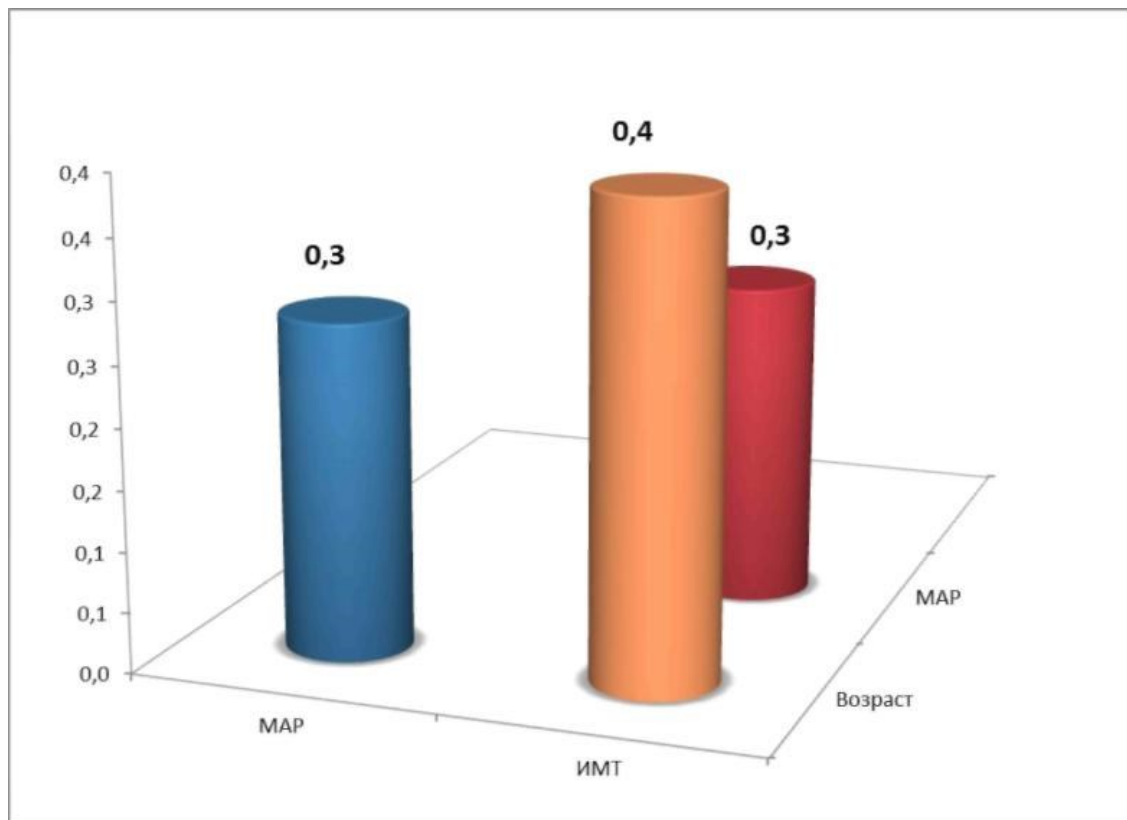


Рисунок 9 – Корреляционная связь в группе с преэклампсией

Используя данные возраста, среднего артериального давления и ИМТ произведен ROC –анализ (Рисунок 10).

Точка разделения по возрасту составила 28,2 (специфичность 60% при чувствительности 65%). Площадь ROC-кривой составила $0,616 \pm 0,07$ (95% ДИ $0,539-0,703$), $p=0,001$.

ROC - анализ данных среднего артериального давления и индекса массы тела точка разделения для ИМТ составила 25,2 (специфичность 64%, чувствительность 61%). Площадь ROC-кривой $0,698 \pm 0,041$ (95% ДИ $0,637-0,774$), $p=0,0001$.

Точка разделения среднего артериального давления составила 82,6 (специфичность 67%, чувствительность 64%). Площадь ROC-кривой $0,689 \pm 0,038$ (95% ДИ $0,617-0,772$), $p=0,0001$.

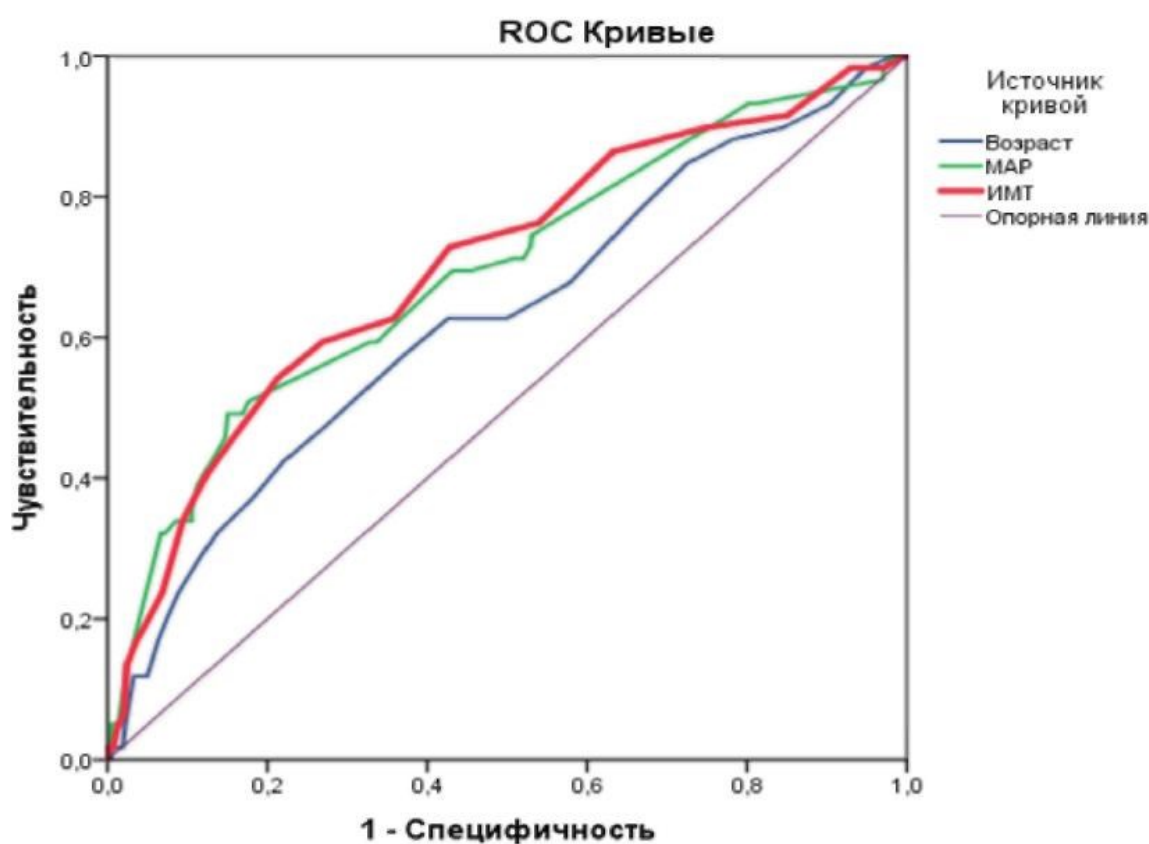


Рисунок 10 – ROC анализ

Рассмотрим данные течения беременности в первом триместре (Таблица 6). Частота токсикоза у беременных в исследуемых группах не показал статистически значимых между группами (16 (53%) против 15 (50%); $p=0,89$). Частота ретрохориальных гематом по данным УЗИ на ранних сроках гестации так же не имела различий между группами ($p>0,05$).

Таблица 6 – Течение беременности у обследованных женщин в I триместре

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	
Ранний токсикоз	16 (53%)	15 (50%)	0,89
Угроза прерывания в I триместре	8 (26%)	6 (20%)	0,74

Во втором триместре (Таблица 7) угроза прерывания встречалась у 6 (26%) пациенток с преэклампсией, в то время как в контрольной группе только у 1 (3%) (p=0,03). Истмико-цервикальная недостаточность встречалась с практически одинаковой частотой в обследованных группах (2 (6%) против 1 (3%); p=0,76). По данным УЗИ синдром задержки роста плода в группе с преэклампсией отмечен у 2 (6%) пациенток, в контрольной отсутствовало.

Таблица 7 – Течение беременности у женщин во II триместре

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	
Истмико-цервикальная недостаточность	2 (6%)	1 (3%)	0,76
Угроза прерывания	6 (26%)	1 (3%)	0,03
ЗВУР плода	2(6%)	0	

Патология прикрепления плаценты (предлежание плаценты, низко расположенная плацента) не отмечались ни у одной женщин из исследуемых групп.

Среднее значение гестационного срока проведения первого биохимического и скрининга на преэклампсию в основной группе составил 12 недель и 2 дня, в то время как в контрольной группе 12 недель и 4 дня.

Ретроспективно нами был проведен анализ приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг и 150мг у беременных в исследуемых группах (Рисунок 11). Средний гестационный возраст назначения препарата в основной группе составил 17 недель и 5 дней, в контрольной группе на 8 дней раньше, то есть 16 недель

и 3 дня. Как видно из Рисунка 11, в контрольной группе количество женщин принимавших аспирин преобладал над беременными из основной группы. Общее количество беременных принимавших аспирин в основной группе оставило 10 человек (33%), против 22 (72%).

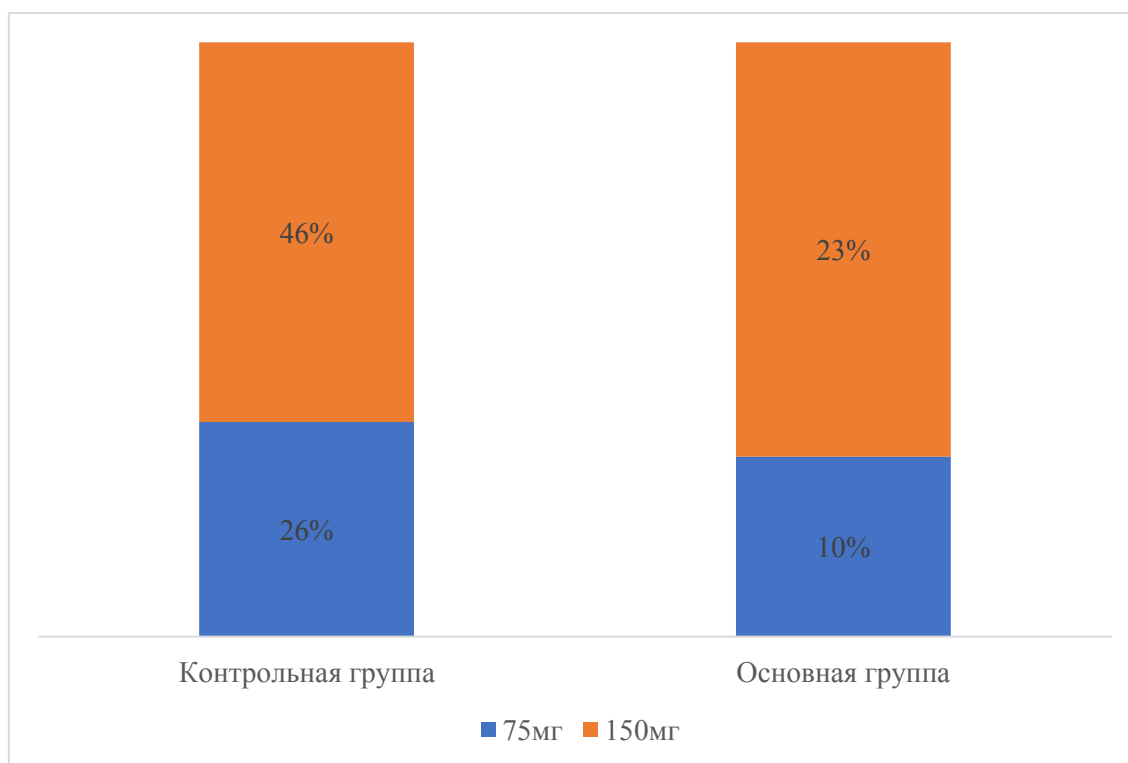


Рисунок 11 – Распределение пациенток в исследуемых группах по приему аспирина.

Проведенный анализ в 8 (26%) случаев тяжелой преэклампсии из 30 женщин основной группы, выявил, что диагноз тяжелая преэклампсия установлена на показаниях АД выше 160/110 мм.рт.ст и протеинурии, и только в 2 случаях наблюдались симптомы тяжелой преэклампсии в виде головной боли.

Только у одной беременной (3%), скрининг на преэклампсию показал высокий риск развития, с последующим назначением с целью профилактики аспирина в дозе 150мг.

Хотелось бы отметить, что развитие ранней преэклампсии (до 34 недель беременности) не наблюдалось, что является прогностически хорошим признаком.

В контрольной группе у 5 беременных (16%) скрининг на преэклампсию в рамках пилотного проекта показал высокий риск развития преэклампсии, и все они (100%) получали профилактику ацетилсалициловой кислотой в размере 150мг.

При анализе сроков родоразрешения, ни в одной из групп, не наблюдались преждевременные роды до 34 недель беременности, что положительно сказывалось на прогнозах новорожденного. Однако, преждевременные роды в сроке 34-

36⁶ недель существенно отличалось в группе с развитием преэклампсии (33 % против 6%, $p=0,03$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Сроки родоразрешения в исследуемых группах

Срок родов	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)	
34-36 ⁶ недель	10 (33%)	2 (6%)	0,03
37-40 ⁶ недель	18 (61%)	23 (77%)	0,41
41+ недель	2 (6%)	5 (17%)	0,52

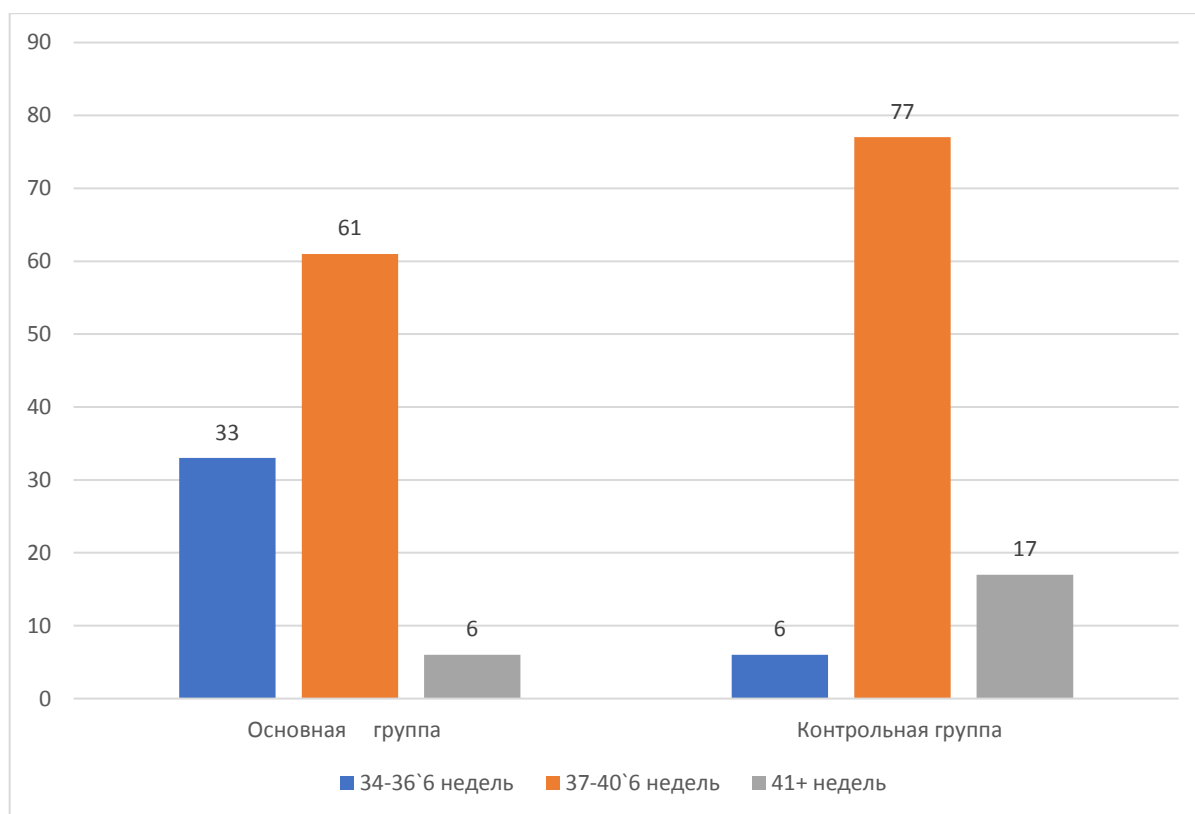


Рисунок 12 – Распределение пациенток в исследуемых группах по срокам родоразрешения

Анализ о способах родоразрешения представлены в таблице 9. Частота кесарева сечения в группе с развитием преэклампсии составила 37%, а в контрольной группе 17%, то есть 11 случаев оперативного родоразрешения против 5 соответственно ($p<0,05$; Рисунок 13).

Так же хотелось отметить, что в основной группе преобладало экстренное кесарево сечение, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 9 – Способы родоразрешения в исследуемых группах

Способ родоразрешения	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)
Вагинальные роды	19 (63%)	25 (83%)
Оперативные роды	11 (37%)	5 (17%)

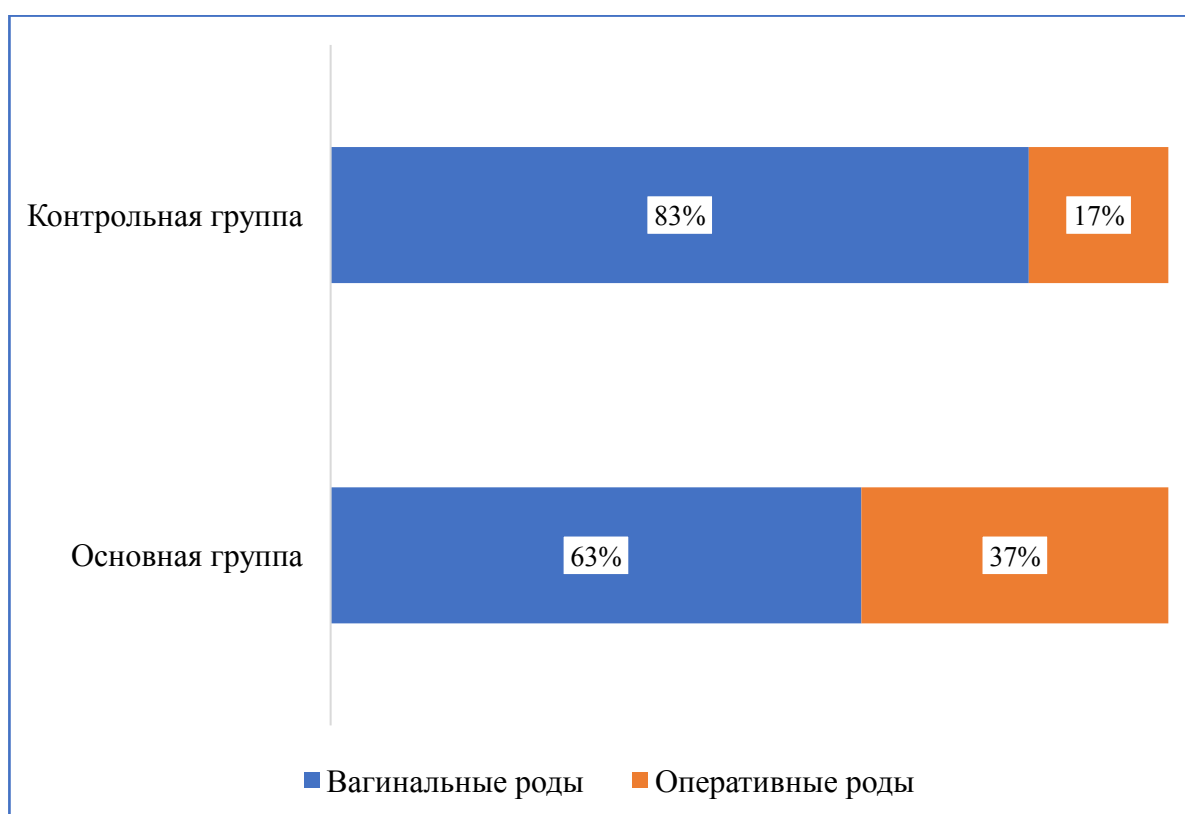


Рисунок 13 – Распределение пациенток в исследуемых группах по способу родоразрешения.

Рассмотрим структуру осложнений в родах в обеих группах (Таблица 10). Одним из часто встречаемым осложнением в родах явилось дородовое излитие околоплодных вод, но она не имеет статистически значимых различий в исследуемых группах ($p > 0,05$). Количество акушерских кровотечений в группе с преэклампсией было выше ($p < 0,05$) и объясняется результатами осложнений преэклампсии.

Таблица 10 – Структура осложнений родов в исследуемых группах

	Группы женщин (число наблюдений и %)		Р
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)	
Дородовое излитие околоплодных вод	8 (26%)	10 (33%)	0,73
Акушерские кровотечения	4 (13%)	1(3%)	0,04
Острая гипоксия плода	1 (3%)	3 (10%)	0,32
Ручное обследование полости матки	0	1(3%)	
Крупный плод	0	2 (6%)	
Эпизиотомия	2 (6%)	4 (13%)	0,56
Выход мекония в амниотическую жидкость	2 (6%)	3 (10%)	0,61

Задержка внутриутробного развития плода стало основным показанием к плановому оперативному родоразрешению у пациенток в группе с преэклампсией, а при экстренном родоразрешении показаниями явились отсутствие эффекта от терапии преэклампсии и возникшей преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

В контрольной группе основной причиной оперативных родов явилось рубец на матке после предыдущей операции кесарево сечения. Необходимо подчеркнуть, что в группах наблюдения отсутствовали перинатальные осложнения: антенатальные и интранатальные гибели плодов (Таблица 11).

Так же, нами был проведен ретроспективный анализ истории новорожденного. Для проверки нормальности распределения по весу новорожденных был применен критерий Колмогорова – Смирнова (Рисунок 14). В связи с тем, что данные распределены нормально ($p > 0,05$), для сравнения двух групп применялся параметрический критерий - t-критерий Стьюдента. Средняя масса тела новорожденных в основной группе составила 3336 [2181-3860] грамм и 3401 [2479-4250] грамм в контрольной группе, $p > 0,05$ (Рисунок 15). Оценка по шкале Апгар на 5 минуте в группе у женщин с преэклампсией составила 7,8 [6,8-8,1] баллов, в группе контроля на 8,5 [7,6-8,7] баллов (Таблица 12)

Таблица 11 – Показания к кесареву сечению в исследуемых группах

Показания к операции	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	Основная группа (n = 30)	Основная группа (n = 30)
Рубец на матке	1 (3%)	2(6%)
ЗВУР	2 (6%)	0
Экстрагенитальная патология	0	1 (3%)
Неправильное положение плода	0	1 (3%)
Преэклампсия (отсутствие эффекта от терапии)	5 (16%)	0
Острая гипоксия плода	1 (3%)	0
Предлежание плаценты	0	1 (3%)
ПОНРП	2 (6%)	0

Таблица 12 – Клиническая характеристика новорожденных

Исход беременности	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)	
Масса плода (грамм)	3230 [2181-3860]	3401 [2379-4250]	0,106
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	7,8 [6,8-8,1]	8,5 [7,6-8,7]	0,06

```

> lillie.test(x$group1)
      Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov) normality test
data:  x$group1
D = 0.11965, p-value = 0.3339
> lillie.test(x$group2)
      Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov) normality test
data:  x$group2
D = 0.14137, p-value = 0.1312

```

Рисунок 14 – Тест на нормальность распределения веса новорожденных

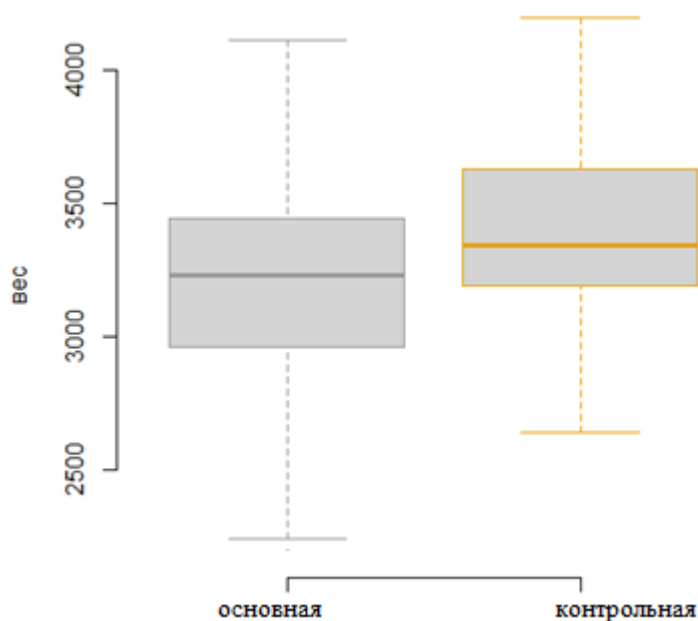


Рисунок 15 – Распределение веса новорожденных в исследуемых группах

Ретроспективно был проведен анализ гистологических заключений плаценты. В 23,1% наблюдений преэклампсии выявлены нарушения созревания ворсинчатого дерева: в 7,7% отмечались признаки опережения и в 15,4% — отставания созревания. Кроме этого, в 62% гистологических заключений в группе с развитием преэклампсии отмечалось преобладание признаков разветвленного ангиогенеза в ворсинах хориона. Значимыми гистологическими признаками изменений плаценты при преэклампсии явились выраженные синцитиальные узелки (в 51,2% наблюдений по сравнению с 21,4% в контроле, $p < 0,05$) и микрокисты в септах (59,5% по сравнению с 35,7%, $p < 0,05$). Выраженные синцитиокапиллярные мембраны, характеризующие обменные процессы в ворсинах плаценты, преобладали также в группе преэклампсии (33,3% наблюдений). При этом в обеих группах преэклампсии значительно чаще отмечались так называемые клеточные островки, представляющие собой скопления вневорсинчатого трофобласта.

Пациентки были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Койко-день проведенных в отделении совместного пребывания матери и ребенка в группе у беременных с преэклампсией составил $6,13 \pm 0,47$ дня, по сравнению с родильницами из группы контроля $3,22 \pm 0,51$ дня, то есть превысило в 2 раза.

3.2 Анализ биохимических маркеров крови

Проведен анализ концентрации биохимических маркеров PAPP-A, β -ХГЧ, PLGF в венозной крови обследуемых групп как возможных предикторов преэклампсии (Таблица 13).

Таблица 13 – Уровень биохимических маркеров крови в исследуемых группах

Наименование биомаркера, ед.	Группы женщин (число наблюдений и %)		Р
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)	
PAPP-A (МЕ/мл)	0,77 [0,29-2,01]	0,82 [0,21-2,34]	0,586
β -ХГЧ (нг/мл)	1,15 [0,55-2,31]	1,30 [0,36-2,59]	0,033
PLGF (пг/мл)	0,72 [0,2-1,74]	0,74 [0,21-1,61]	0,553

Примечание: р–уровень значимости различий между группами, в скобках указан межквартильный размах

3.2.1 Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А

Проведён анализ концентрации PAPP-A в периферической венозной крови у женщин. Так как данные подчиняются законам нормального распределения, для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента.

Анализ в исследуемых группах показал, что у беременных с преэклампсией PAPP-A не имел статистически значимых различий по сравнению с пациентками контрольной группы ($p=0,586$).

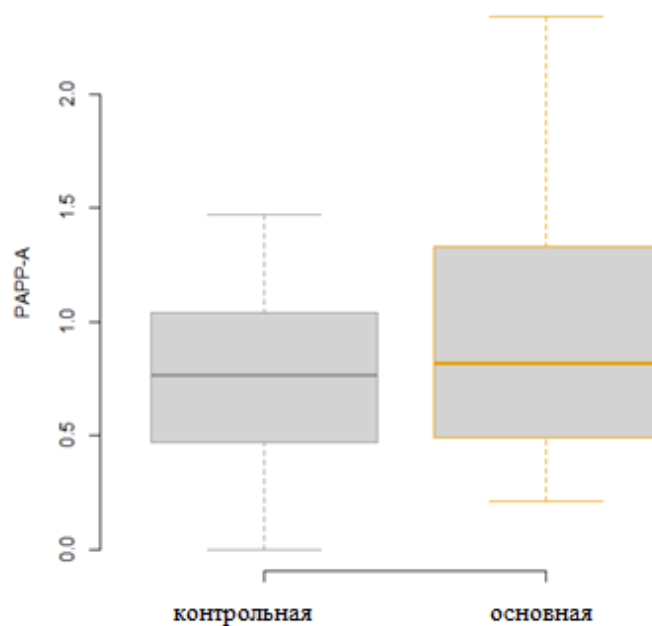


Рисунок 16 – Распределение PAPP-A в исследуемых группах

3.2.2 Содержание хорионического гонадотропина человека

Содержание хорионического гонадотропина человека в периферической венозной крови у беременных женщин проводился в сроке 11-13 недель беременности. Полученные данные подчиняются законам нормального распределения, для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента.

Проведенный анализ уровня хорионического гонадотропина человека выявил статистически значимые различия между основной и контрольной группой (1,15 против 1,30; $p=0,033$)

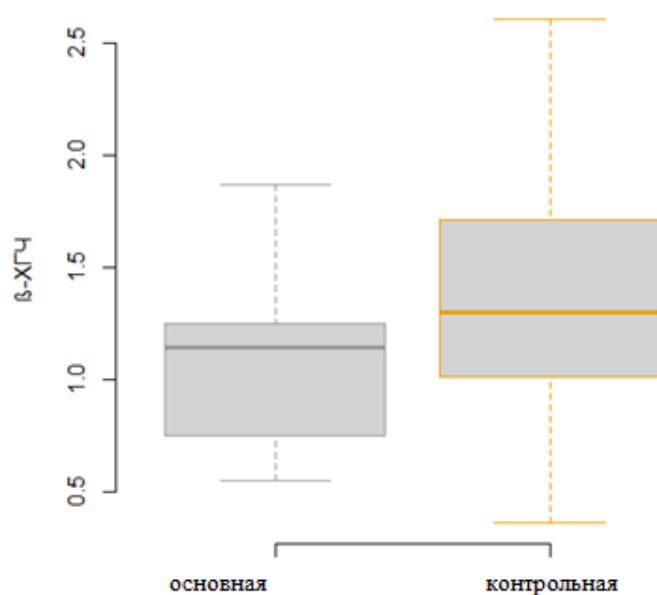


Рисунок 17 – Распределение β-ХГЧ в исследуемых группах

3.2.3 Плацентарный фактор роста

Полученные данные плацентарного фактора роста в сроках 11-13 недель гестации, подчиняться нормальному закону распределения.

При анализе уровня плацентарного фактора роста (PLGF) статистически значимых различий между двумя группами не выявлено ($p=0,553$).

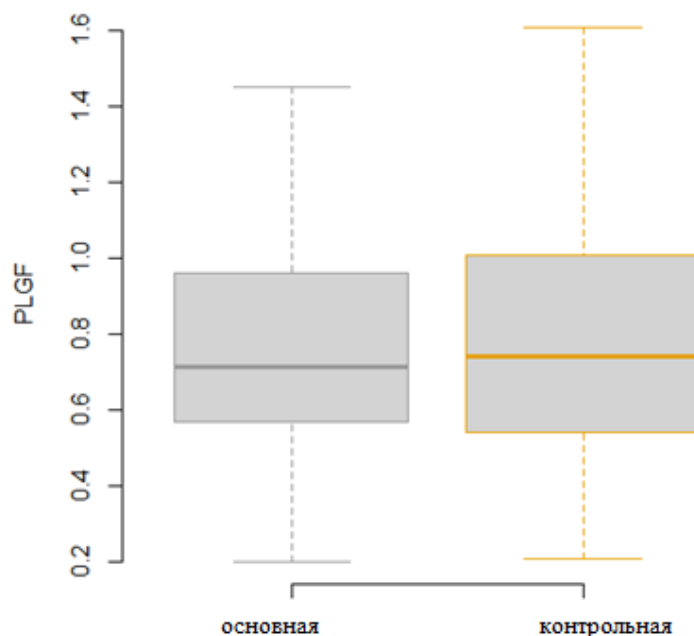


Рисунок 18 – Распределение PLGF в исследуемых группах

3.3 Анализ данных доплерометрии маточных артерий

Проведен анализ данных доплерометрии маточных артерий в сроке 11-13 недель беременности в обследуемых группах (Таблица 14).

Таблица 14 – Данные доплерометрии маточных артерий в исследуемых группах

Наименование	Группы женщин		P
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n=30)	
ПИ ЛМА	1,46 [0,59-2,73]	1,49 [0,95-2,53]	0,501
ССК ЛМА(см/сек)	78,7 [59,3-98,1]	78,6 [98,1-101,0]	0,864
ПИ ПМА	1,47 [0,74-2,56]	0,61 [0,96-2,68]	0,190
ССК ПМА(см/сек)	76,81 [56,0-98,10]	78,95 [32,90-100,0]	0,311

Примечание: p–уровень значимости различий между группами, в скобках указан межквартильный размах

2.3.1 Пульсационный индекс левой маточной артерии

Данные пульсационного индекса левой маточной артерии в группах распределены нормально ($p > 0.05$) и для сравнения групп применяется параметрический критерий - t-критерий Стьюдента. (Рисунок 19)

```
> t.test(value~gruppa, data=x, var.equal=TRUE)

Two Sample t-test

data: value by gruppa
t = -0.67691, df = 58, p-value = 0.5012
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.3165708  0.1565708
sample estimates:
mean in group gr1 mean in group gr2
      1.484333      1.564333
```

Рисунок 19 – Расчет t-критерий Стьюдента по ПИ ЛМА

Значение p теста составляет 0,501, что больше уровня значимости $p = 0,05$. Мы можем сделать вывод, что среднее значение ПИ ЛМА в основной группе не значительно отличается от контрольной группы.

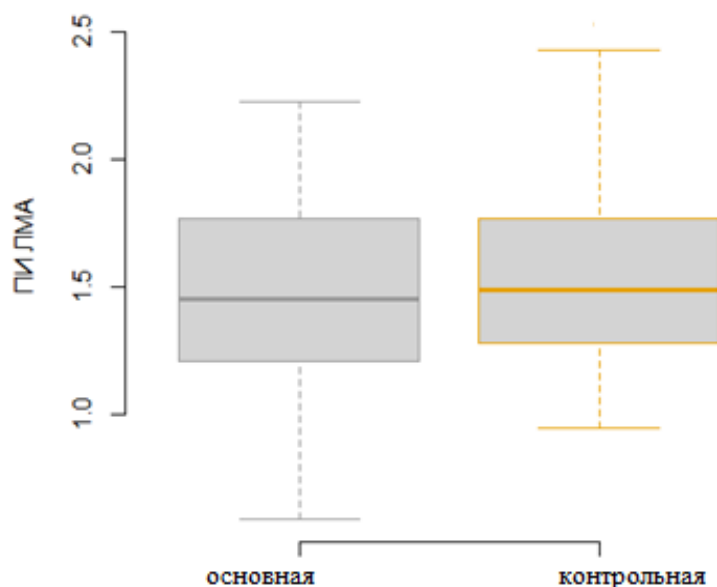


Рисунок 20 – Распределение ПИ ЛМА в исследуемых группах

3.3.2 Систолическая скорость кровотока в левой маточной артерии

При анализе уровня систолического кровотока в левой маточной артерии статистически значимых различий между основной и контрольной группой не выявлено ($p=0,864$). (Рисунок 21)

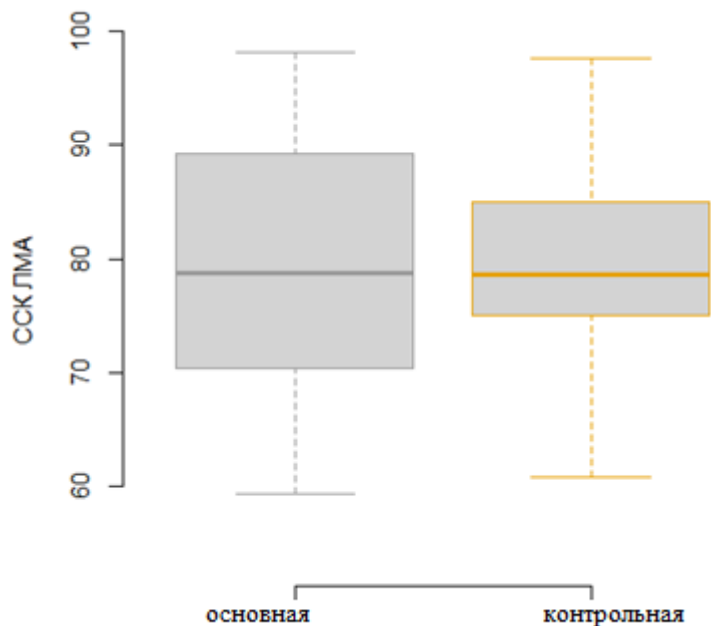


Рисунок 21 – Распределение ССК ЛМА в исследуемых группах

3.3.3 Пульсационный индекс правой маточной артерии

Анализ пульсационного индекса правой маточной артерии в исследуемых группах показал, что у беременных с преэклампсией пульсационный индекс правой маточной артерии не имел значимых различий, по сравнению с пациентами контрольной группы ($p=0,190$).

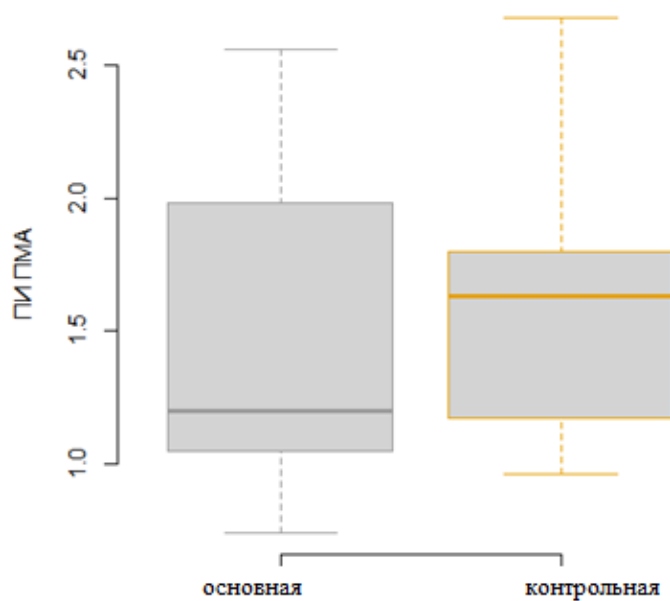


Рисунок 22 – Распределение ПИ ПМА в исследуемых группах

3.3.4 Систолическая скорость кровотока в правой маточной артерии

Учитывая не нормальное распределение данных систолической скорости кровотока правой маточной артерии, для сравнения групп применяется не параметрический критерий - U-критерий Манна-Уитни. Так как, значение p теста составляет 0,311, что больше уровня значимости $p = 0,05$. Мы можем сделать вывод, что среднее значение ССК ПМА в первой группе не значительно отличается от среднего во второй группе.

Таблица 15 – Основные статистические данные ССК ПМА

	Среднее значение ССК ПМА	Медиана ССК ПМА	Минимальное значение ССК ПМА	Максимальное значение ССК ПМА
Основная группа	78,83	78,30	68,30	90,17
Контрольная группа	81,66	81,20	71,67	93,33

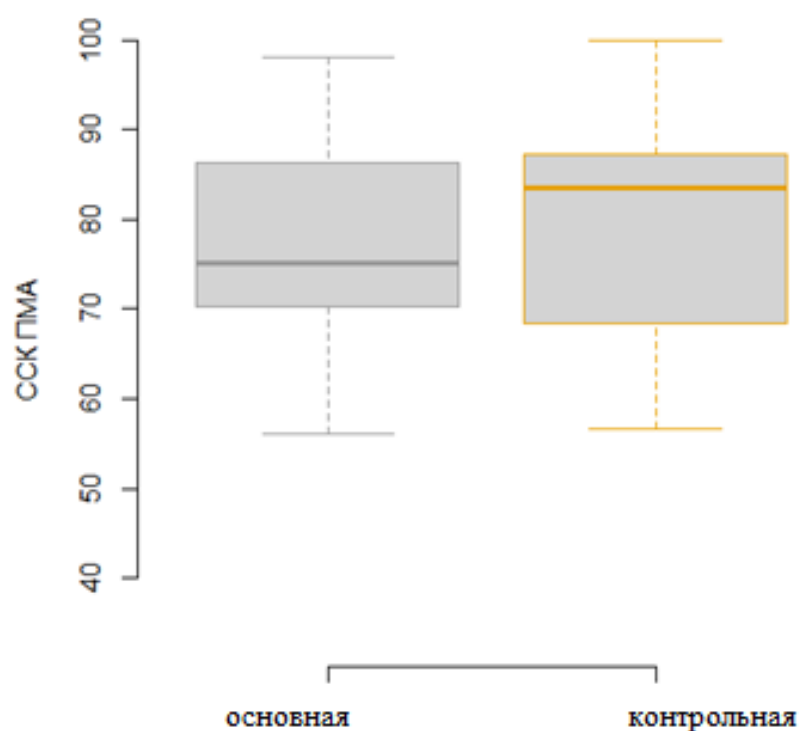


Рисунок 23 – Распределение ССК ПМА в исследуемых группах

3.4 Шкала прогнозирования рисков развития преэклампсии и алгоритм обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии

Согласно обзору литературы и опираясь на результаты собственных исследований, предложена оптимизированная шкала прогнозирования преэклампсии.

Таблица 16 – Шкала прогнозирования рисков развития преэклампсии

Фактор	Распределение баллов	Баллы
Возраст беременной	< 28 лет = 1 балл 28-31 = 2 балла >31 = 3 балла	
ИМТ	<25 = 0 баллов 25-28 = 1балл >28 = 2 балла	
МАР	до 87 = 0 баллов выше 87 = 1 балл	
Преэклампсия в анамнезе	Нет = 0 баллов Да = 1 балл	
Артериальная гипертензия в анамнезе	Нет = 0 баллов Да = 1 балл	
Концентрация β ХГЧ	0,7-1,2 = 0 баллов Менее 0,7 = 1 балл Более 1,2 = 2 балла	

Максимальная сумма баллов 10

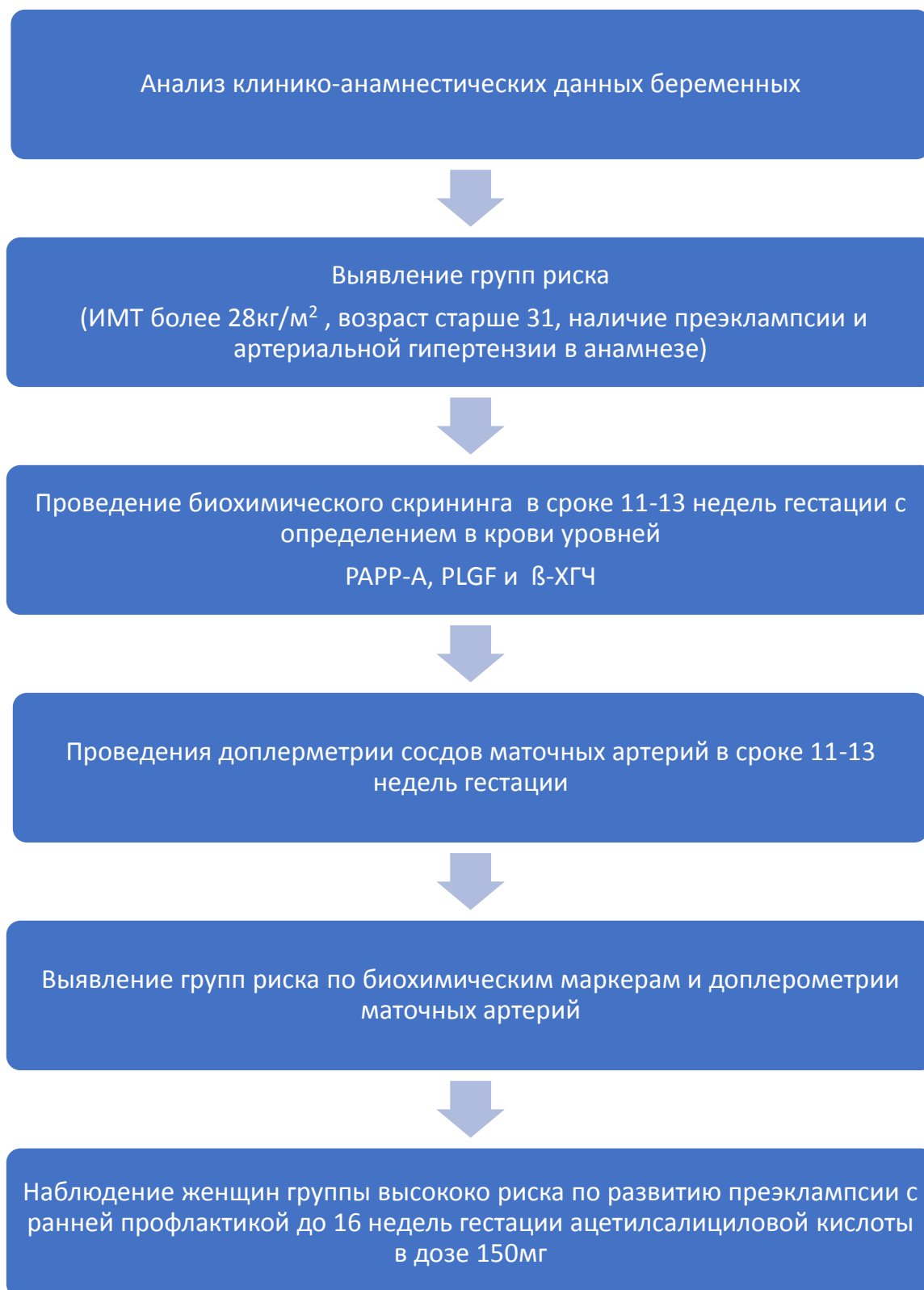
От 0 до 3 баллов = низкий риск

От 4 до 6 баллов = умеренный риск

От 7 до 10 баллов = высокий риск

Согласно вышеуказанной шкале, проводится оценка риска развития преэклампсии. При умеренном и высоком риске рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150мг для профилактики развития преэклампсии.

Алгоритм раннего обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии на уровне ПМСП



3.5 Эффективность прогнозирования преэклампсии

На втором этапе научного исследования нами проведена оценка эффективности прогнозирования преэклампсии на когорте из 18 беременных женщин, соответствующих критериям включения, с 2020 по 2021г.

Средний возраст наблюдаемых женщин составил 30,3 (минимальный возраст 21, максимальный 39).

Согласно разработанной шкале прогнозирования преэклампсии, беременные были условно разделены на 3 группы.

В первую группу с низким прогнозом развития преэклампсии вошли 6 женщин. У одной беременной прогноз составил в 2 балла, у двоих по 3 балла.

Данная группа женщин не получала профилактику ацетилсалициловой кислотой.

Умеренной риск спрогнозирован у 8 женщин согласно шкале прогнозирования преэклампсии: 2 беременным риск оценен в 4 балла, 2 беременным в 5 баллов, остальным риск развития преэклампсии оценен в 6 баллов соответственно.

В группу высокого риска вошли 4 беременных, у троих риск оценен в 9 баллов, у одной в 7 баллов.

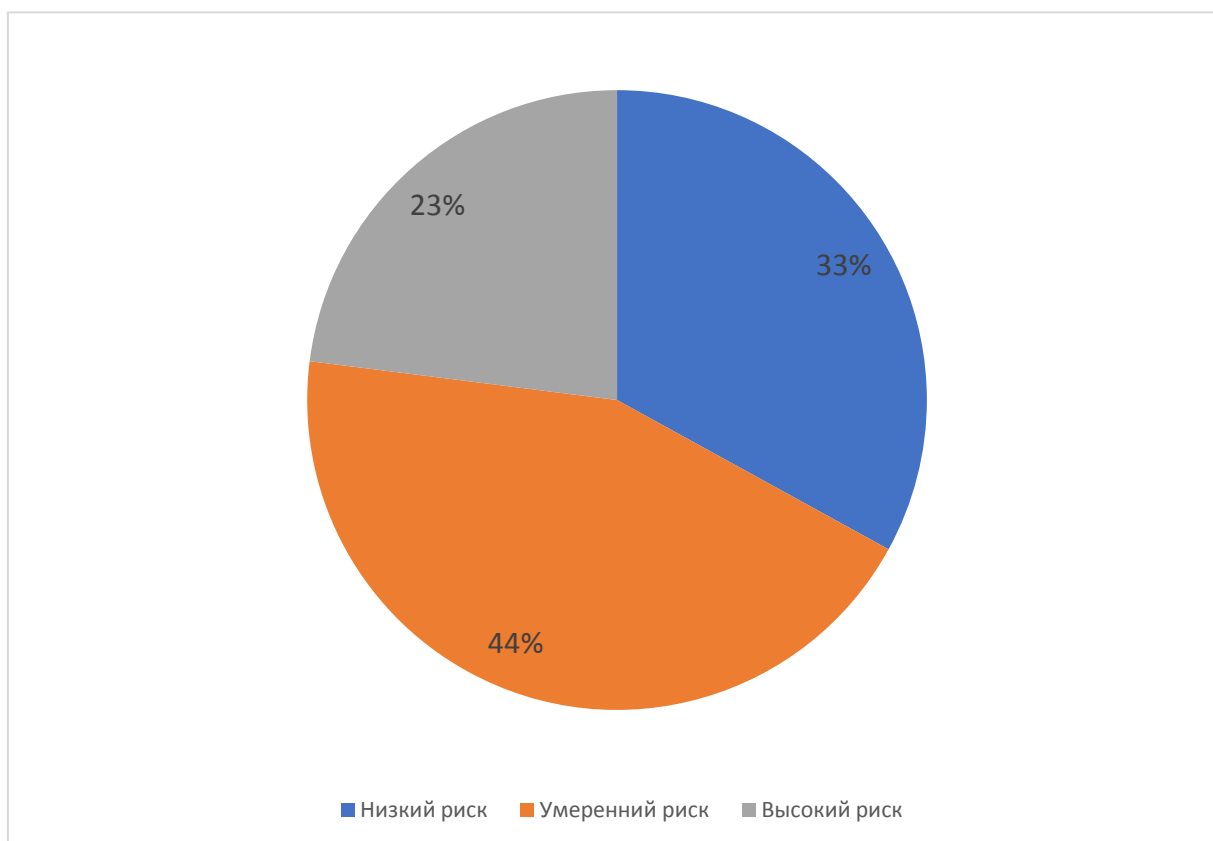


Рисунок 24 – Распределение женщин согласно шкале прогнозирования рисков развития преэклампсии

Все 12 беременных из группы умеренного и высокого риска получали профилактику ацетилсалициловой кислотой. Средней гестационный возраст начала приема составил 16 недель и 1 день.

После родов была оценена прогностическая эффективность шкалы рисков.

В группе низкого риска не наблюдалось развитие преэклампсии. Средней гестационный возраст родоразрешения составил 39 недель 2 дня. В данной группе только 1 беременная нуждалась в экстренном родоразрешении посредством кесарево сечения, связи с внутриутробной гипоксии плода.

Во второй группе средней гестационный возраст родоразрешения составил 38 недель 5 дней. Одна беременная была родоразрешена оперативно в плановом порядке в связи с наличием рубца на матке после предыдущего кесарево сечения.

Во второй группе, у 1 беременной (12,5%) развилась нетяжелая преэклампсия. Данная беременная была оценена в 6 баллов. Родоразрешена на сроке 38 недель 3 дня через естественные родовые пути под спинномозговой анестезии. Новорожденный оценен на 8/9 баллов по шкале Апгар. Послеродовый период протекал без осложнений.

В группе высокого риска преэклампсия не наблюдалась. Средней гестационный возраст родоразрешения составил 38 недель и 2 дня.

Таким образом, разработанная шкала прогнозирования преэклампсии имеет эффективность в 66% случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика преэклампсии облегчается знанием потенциальных факторов риска для неадекватной плацентации. Кроме того, выявление женщин с риском развития преэклампсии до зачатия позволяет провести медицинскую оптимизацию, заблаговременно приступить к профилактическим мерам, а также улучшить наблюдение за неблагоприятными исходами для матери и плода. На сегодняшний день в литературе сообщается о множественных факторах риска развития преэклампсии. К ним относятся генетическая предрасположенность, патологический анамнез, длительный межродовой интервал, солидный материнский возраст, а также ряд ранее существовавших заболеваний, среди которых обычно называют проблемы с наступлением беременности в анамнезе, обуславливающее необходимость экстракорпорального оплодотворения, ожирение, хронические заболевания почек, сахарный диабет, гипертензия и, возможно, тромбофилии. Кроме того, состояния, связанные с увеличением или аномальной плацентарной массой, связаны с повышенным уровнем преэклампсии, такой как множественные беременности в результате вспомогательных репродуктивных технологий и молярной беременности.

При всей актуальности озвученной проблемы исследований, нацеленных на изучение преэклампсии крайне недостаточно. В настоящее время на сайте Clinical Trials.gov зарегистрировано 236 008 клинических испытаний, из которых только 3% ориентированы на беременность, а среди них 6,4% – на исследование преэклампсии. Из всех клинических испытаний, посвященных данной патологии, 47,9% сосредоточены на стратегиях улучшения лечения, 22,2% клинических испытаний направлены на улучшение диагноза или его постановки на ранних стадиях, а 16,7% - на установление полезности новых биомаркеров как для диагностики и мониторинг. Наконец, только 10,7% клинических испытаний, сосредоточены на профилактике преэклампсии [12]

Таким образом, за период изучения преэклампсии и возможностей ее ранней диагностики учеными было предложено несколько тестов для выявления женщин с риском развития преэклампсии, однако ни один из этих тестов не оказался идеальным тестом для прогнозирования. В нашей работе мы провели ретроспективный анализ медицинской документации у женщин с преэклампсией для усовершенствования прогнозирования преэклампсии на основании изучения клинико-анамнестических данных, биохимических маркеров и доплерометрии маточных артерий при сроках гестации 11-13 недель беременности.

Исследуемые документации были разделены на 2 группы: 30 женщин с развитием преэклампсии и 30 без развития преэклампсии. Возраст беременных, варьировал от 18 до 42 лет. Средний возраст женщин в группе с преэклампсией составил 31,2 года, что выше чем в контрольной группе ($p=0,01$). В Пекине было проведено исследование по оценке влияния возраста матери на беременность. Методом ретроспективного анализа у 14970 женщин с одноплодной беременностью было показано, что беременные старше 30 лет значительно чаще имели бо-

лее высокий риск преэклампсии (ОШ=1,292, 95% ДИ: 1,007-1,659), кесарева сечение (ОШ =1,373, 95% ДИ: 1,268-1,486) и послеродовых кровотечений (ОШ=1,224, 95% ДИ: 1,048-1,429) [72].

Согласно литературным данным, развитие преэклампсии в предыдущую беременность является одним из важнейших факторов развития преэклампсии при настоящей беременности [73]. В нашем исследовании у 7 (23%) беременных из основной группы выявлена преэклампсия в анамнезе, в группе контроля только у 1 (3%) ($p=0,022$). В 2016 году был проведен систематический обзор и метаанализ когортных исследований из базы данных PubMed и Embase за 2000-2015 годы. Общее количество вошедших в исследования составило 25 356 688 беременных разных стран. Одним из выводов данного исследования это, что у пациентов с предшествующей преэклампсией в анамнезе наибольший общий относительный риск ее развития (8,4, 95% ДИ 7,1-9,9) [74]

Как известно, первая беременность является фактором риска для развития преэклампсии [73] Однако, в нашем исследовании первобеременные в обеих группах встречались с равной частотой.

В ходе нашей работы было выявлено, что ИМТ в группе у беременных с преэклампсией составлял $28,6 \text{ кг/м}^2$, тогда как у пациенток из контрольной группы $24,5 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,037$).

По данным литературы, у пациенток с артериальной гипертензией в анамнезе увеличивается риск развития преэклампсии [24]. В нашем исследовании беременные с артериальной гипертензией встречались чаще в исследуемой группе, чем в контрольной (33% против 16%; $p=0,030$).

Так же мы проанализировали роль среднего артериального давления (mean arterial pressure, MAP) у беременных на момент прохождения первого скрининга в сроках 11-13 недель беременности. Показатели MAP были выше у женщин с преэклампсией, чем в группе контроля ($p=0,041$). D. Gallos соавторами также доказали эффективность скрининга преэклампсии с помощью MAP [75].

При проведении анализа приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг и 150мг выявлено, что в контрольной группе 22 беременные принимали аспирин, в основной группе только 10 женщин, что соответствует литературным данным о положительном профилактическом эффекте приема аспирина.

На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения преэклампсии является досрочное родоразрешение [76]. В нашей работе, частота преждевременных родов с сроке 34-36⁶ недель беременности статистически значимо отличалось в основной группе ($p=0,03$), которая составляла 33%. Анализ исходов беременности в группе с преэклампсией показал высокую частоту оперативного родоразрешения, составляющую 37%.

Исходя из анализа клинико-анамнестических данных пациенток в проведенном нами исследовании, можно сделать вывод, что , возраст матери, ИМТ, MAP, преэклампсия и артериальная гипертензия может играть прогностическую роль в отношении развитии преэклампсии. Преимуществом данного рутинного скрининга является минимум потраченных ресурсов, то есть отсутствие допол-

нительных затрат на обследование, несложность в проведении и требует минимальное количество времени. С помощью выше указанных данных, врачи могут оценивать риск развития преэклампсии и принимать решения о целесообразности дополнительного обследования и назначении профилактических доз ацетилсалициловой кислоты.

Для женщин из групп высокого риска дополнительно к клинико-анамнестическим данным можно провести измерение биохимических маркеров, которые обладают большей чувствительностью и специфичностью. Главный упор нашей работы был сделан на поиске ранних биохимических маркеров преэклампсии. Нами был проведен анализ ассоциированного с беременностью плазменного белка А, содержание хорионического гонадотропина человека, а так же плацентарного фактора роста. Выбор данных маркеров был основан на обзоре литературных данных.

Одним из потенциальных маркеров развития преэклампсии является PAPP-A, который относится к надсемейству цинк-зависимых металлопротеаз. Его использует в первом биохимическом скрининге на предмет риска развития хромосомных аномалий. Множество исследований показали, что PAPP-A может прогнозировать неблагоприятные исходы беременности, такие как преэклампсия, ЗВУР, невынашивание, преждевременные роды и мертворождение [77].

Однако, в Канадском исследовании в котором приняли участия 10710 женщин, отрицают прогностическую ценность PAPP-A в развитии преэклампсии [78].

Результаты наших исследований показали, что у женщин с преэклампсией сывороточные уровни PAPP-A не имеют статистически значимых различий по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью (0,77 [0,29-2,01] МЕ/мл против 0,82 [0,21-2,24] МЕ/мл; $p=0,586$).

β -ХГЧ редставляет собой специфический для беременности гормон, который продуцируется клетками трофобласта [79]. Согласно литературным данным, β -ХГЧ регулирует многие процессы, связанные с ростом плода, дифференцировкой трофобласта, а также ангиогенез и васкулогенез матки [79; 80]. Результаты проведенного нами исследования, выявили статистически значимые различия между основной и контрольной группой (1,15 против 1,30; $p=0,033$)

В нашем исследовании, мы так же провели анализ данных доплерометрии маточных артерий проведенного сроках 11-13 недель беременности. Учитывались такие показатели как пульсационный индекс левой и правой маточных артерий, на ряду с их систолической скоростью кровотока. Согласно полученным данным, ни один из показателей доплерометрии не имел статистически значимых различий в группе с развитием преэклампсии, в сравнении с контрольной группой.

Проведенный проспективное наблюдение за 18 беременным показало эффективность шкалы прогнозирования риска развития преэклампсии, с чувствительностью 66%.

Комбинированный тест, включающий в себя сбор анамнеза, антропометрические данные, доплерометрическое исследование пульсационного индекса маточных артерий и биохимические маркеры крови, рекомендуется как высоко

эффективный скрининг в Великобритании. Однако, нужно учитывать что доплерометрия в раннем сроке беременности требует специфический навык для выполнения и уверенность в квалифицированной трактовке результатов [81]. Из этого следует, что выбор скрининговых методов для прогнозирования преэклампсии будут зависеть не только от эффективности, но и от возможности реализации и экономических расходов. Коэффициент полезного действия различных методов по прогнозу преждевременной преэклампсии (до 37 недель) при 10% ложнопозитивных результатах составляет 50% при использовании анализа только материнских факторов, 60% в сочетании с мини комбинированным тестом, 65% вместе с биохимическим тестом, 70% - с биофизическим тестом и 75% в совокупности с тройным комбинированным тестом [82].

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми прогностическими факторами преэклампсии являются артериальная гипертензия, преэклампсия при предшествующих беременностях. При среднем артериальном давлении 87,2 мм.рт.ст. ([71,6-93,3], $p=0,41$) и индексе массы тела 28 кг/м² ([24,2-34,3], $p=0,037$) чувствительность прогноза преэклампсии составляет 61,6% [64,7-75,7%], специфичность -76,1% [81,6-90,3%]. Преждевременные роды в сроке 34-36⁶ недель существенно отличалось в группе с развитием преэклампсии (33 % против 6%, $p=0,03$). Частота кесарево сечения, в частности экстренное, в группе с развитием преэклампсии выше (37%, в контрольной 17% , $p<0,05$). Акушерские кровотечения преобладали в группе преэклампсии (13% против 3%).

2. Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А и плацентарный фактор определяемые в сроке 11-13 недель беременности, не имеют статистически значимых различий у женщин с преэклампсией и без преэклампсии ($p=0,586$ и $0,553$ соответственно). Хорионический гонадотропин человека показал значимость в лабораторной диагностике, как маркер для раннего прогноза преэклампсии (1,15 против 1,30; $p=0,033$).

3. Анализ доплерометрии маточных артерий в сроке 11-13 недель беременности не показал статистический значимых различий в исследуемых группах.

4. Разработанная шкала прогнозирования преэклампсии имеет эффективность в 66% случаях

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Преэклампсию можно прогнозировать в 11-13 недель при наличии МАР (среднего артериального давления) $>87,2$ мм. рт. ст. и ИМТ >28 кг/м² с указанием в анамнезе на преэклампсию при предыдущих беременностях, хроническую артериальную гипертензию и возраста старше 31 года. В этом случае беременных следует отнести к группе риска по клиническим критериям.
2. Женщинам из группы риска по клиническим критериям необходимо определять концентрацию РААР-А, PLGF и β -ХГЧ, а так же проводить доплерографию маточных артерий.
3. Для профилактики развития преэклампсии в группе беременных умеренного и высокого риска необходимо назначение приема 150мг аспирина с началом терапии до 16 недель и продолжит до 36 недель включительно

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. El Farra, J. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/ J.El Farra, C. Bean, J.N. Martin// Jr. Gynecologist // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2016. – №43 (4). – P. 623-637. doi: 10.1016/j. ogc.2016.07.005
2. Барановская, Е.И. Гипертензия у беременных и преэклампсия / Е.И. Барановская // Медицинские новости. – 2017. – № 6. – С. 4-7.
3. Gregg, A.R. Preeclampsia/ A.R. Gregg // [Reference Module in Biomedical Sciences](#). – 2014. – <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.05526-4>
4. El-Gharib, M. N. Early Prediction of Preeclampsia / M. N. El-Gharib // Journal of Pregnancy and Newborn care. – 2018. – № 5. – <https://www.researchgate.net/publication/327269571>.
5. Ogge, G. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia / G. Ogge, T. Chaiworapongsa, R. Romero [et al] // J. Perinat. Med. – 2011. – 39, (6). – P. 641-652.
6. Kvehaugen, A.S. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia / A.S. Kvehaugen, R. Dechend, H.B. Ramstad [et al] // Hypertension. – 2011. – 58, (1). – P. 63-69.
7. Duckitt, K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies/ K. Duckitt, D. Harrington //BMJ. – 2005. – 330. – P.565.
8. Henderson, J.T. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force / J.T. Henderson, E.P. Whitlock, E. O'Connor [et al] //Ann Intern Med. – 2014. – 160(10). – P.695-703.
9. Stevens, W. 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. – 217, (3). – P.237-248.
10. Филиппов, О.С. Материнская смертность в Российской Федерации в 2015 году/ О.С. Филиппов, Е.В. Гусева, А.И. Малышкина [и др.]// Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-6810 от 28.10.2016. – 2016. – 85 с.
11. Белоцерковцева, Л. Д. Возможности прогнозирования ранней преэклампсии в 11–13 недель гестации/ Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Д. П. Телицын//Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Том 39, № 2. – С. 81-85. – doi: 10.15372/SSMJ20190211.
12. Benavides, L. G. Clinical Trials in Pregnant Women with Preeclampsia /L. G. Benavides, D. H. Molina, J. L. Barajas Vega// Clinical Trials in Vulnerable Populations. – 2017. – DOI: 10.5772/intechopen.70185. <https://www.intechopen.com/books/clinical-trials-in-vulnerable-populations/clinical-trials-in-pregnant-women-with-preeclampsia>
13. Савельева, Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.

14. Бургова, Е.Н. Преэклампсия: руководство/Е.Н. Бургова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
15. Коротчаева, Ю.В. Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) /Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, Т.В. Бондаренко [и др. // Нефрология. – 2015. – 19(2). –С.76-81.
16. Буштырева, И.О. Прогностические критерии преэклампсии /И.О. Буштырева, М.П. Курочка, О.В. Гайда// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – 2. – С. 59-63. doi: 10.17116/rosakush201717259-63.
17. Сидорова, И.С. Обоснование современной концепции развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина// Акушерство и гинекология. – 2019. – №4. – С. 26-33. doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33
18. Фролова, О.Г. Статистика преэклампсии и эклампсии при современных параметрах учета рождений /О.Г. Фролова, С.В. Павлович, Т.К. Гребенник// Вестник РУДН, серия Медицина. – 2014. – № 2. – С. 71-74.
19. Mol, V.W. Preeclampsia / V.W. Mol, C.T. Roberts, S. Thangaratinam // Lancet. – 2016. – 387. – P.999-1011.
20. Игнатко, И.В. Перипартальная кардиомиопатия и «клинические маски» тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения/ И.В. Игнатко, Л.А. Стрижаков, Е.В. Тимохина [и др.]// Акушерство и гинекология. – 2017. – (11). – P.114-122.
21. Стрижаков, А.Н. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения/ А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Том 13, № 1. – С. 70-78. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.070-078.
22. J.T. Henderson [et al.] Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality(US); 2017 Apr. Report No: 14-05211-EF-1.
23. Roberts, J.M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / J.M. Roberts, C.A. Hubel // Placenta. – 2009. – 30. – P.32-37.
24. Сухих, Г.Т. Преэклампсия / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
25. Овчарова, В.С. Роль генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ в развитии преэклампсии /В.С. Овчарова// Автореф. дис. канд. биол. наук. – Белгород, 2016. – 18 с.
26. Юсупова, З.С. Современные представления о преэклампсии — патогенез, диагностика, прогнозирование / З.С. Юсупова, В.А. Новикова, А.С. Оленев// Практическая медицина. – 2018. – Том 16, № 6. – С. 45-51. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51
27. Муцалханова, Ю. С. Прогнозирование преэклампсии в ранние сроки беременности/ Ю. С. Муцалханова // Автореф. ...канд.мед. наук. – М., 2018. – 18 с.
28. Султонова, Н.А. Факторы риска развития преэклампсии у беременных и пути её снижения / Н.А. Султонова, Э.Р. Наврузов// Наука молодых. – 2015. – С. 67-74.

29. Ward, K. Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia/Eclampsia / K. Ward, R. N. Taylor, // Journals & Books – 2015. – <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/eclampsia-and-preeclampsia>
30. Dekker, G. The etiology of preeclampsia: the role of the father / G. Dekker, P.Y. Robillard, C Roberts // J. Reprod. Immunol- 2011.- Vol. 89, N 2.- P. 126-132.
31. Сидорова, И.С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии /И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2014.– № 14(5).– С. 44-49.
32. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy.–London: RCOG Press, 2010.
33. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia // Obstetrics and Gynecology.–2015.– Vol. 126.–P. 25-27.
34. O’Gorman [et al.] Multicenters creening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations // Ultrasound Obstet Gynecol.–2017.– Vol. 49.– P. 756-760.
35. Дубровина, С.О. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) / С.О. Дубровина, Ю.С. Муцалханова, В.В. Васильева// Проблемы репродукции. – 2018. – № 3. – С. 67-73. doi:org/10.17116/repro201824367.
36. Iacobelli, S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in Reunion Island / S. Iacobelli, F. Bonsante, P. Robillard //Journal of Reproductive Immunology. – 2017. – 123. – P.12-16. doi:org/10.1016/j.jri.2017.08.005
37. Phupong, V. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler / V. Phupong, T. Dejthevaporn// Hypertens Pregnancy. – 2008. – 27. – P.387-395.
38. Sritippayawan, S. Risk assessment of preeclampsia in advanced maternal age by uterine arteries Doppler at 17-21 weeks of gestation / S. Sritippayawan, V. Phupong //J Med Assoc Thai. – 2007. – 90. – P.1281-1286.
39. Kaufmann, P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy / P. Kaufmann, T.M. Mayhew, D.S. Charnock-Jones [et al] // Placenta. – 2004. – 25. – P.114-126.
40. Molvarec, A. Decreased circulating anandamide levels in preeclampsia /A. Molvarec, G. Fugedi, E. Szabo [et al]//Hypertens Res. – 2015. – 38(6). – P.413-418.
41. Nordqvist, S. Ovarian response is affected by a specific histidine-rich glycoprotein polymorphism: a preliminary study / S. Nordqvist, K. Karehed, A. Skoog Svanberg [et al] // Reprod Biomed Online. – 2015. – 30(1). – P.74-81.
42. Poon, I.K. Histidinerich glycoprotein: the Swiss Army knife of mammalian plasma/ I.K. Poon, K.K. Patel, D.S. Davis [et al] // Blood. – 2011. – 17(7). – P.2093-2101.
43. Bolin, M. Prediction of preeclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler /M. Bolin, A.K. Wikstrom, E. Wiberg-Itzel Am J Hypertens. – 2012. – 25(12). – P.1305-1310.

44. Jones, A.L. Histidine-rich glycoprotein: a novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems / A.L. Jones, M.D. Hulett, C.R. Parish // *Immunol Cell Biol.* – 2005. – 83(2). – P.106-118.
45. Karehed, K. Fibrinogen and histidine-rich glycoprotein in earlyonset preeclampsia/K. Karehed, A.K. Wikstrom, A.K. Olsson [et al] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2010. – 89(1). – P.131-139.
46. Kalafat, E. Cardiovascular origins of preeclampsia / E.Kalafa, B. Thilaganathan // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – №29 (6). – P. 383-389. doi: 10.1097/47. /GCO.0000000000000419.
48. Smyth, A. Preeclampsia: a Cardiorenal Syndrome in Pregnancy/ A. Smyth, C. Ronco, V.D. Garovic // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2017. – №19 (2). – P. 15. doi: 10.1007/s11906-017-0714-5.
49. Staff, A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia / A.C.Staff // *Pregnancy Hypertens.* – 2011. – 1, (1). – P. 28-42.
50. Tsatsaris, V. Early prediction of preeclampsia with maternal parameters, SVEGF-R1, PLGF, Inhibin-A and PAPP-A in general population: Results from the MSPE study/ V. Tsatsaris, F. Muller, F. Maillard [et al] // *Pregnancy Hypertens.* – 2012. – 2, (3). – P. 197-198.
51. Redman, C.W. IFPA Senior award lecture: making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia / C.W. Redman, I.L. Sargent, A.C. Staff // *Placenta.* – 2014. – 35. – P.20-25.
52. Щербаков, В.И. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6 и сосудистоэндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская [и др.]//*Акушерство и гинекология.* – 2017. – 3. – С.50-54.
53. Кирсанова, Т.В. Имитаторы тяжелой преэклампсиии HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью / Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова, Т.А. Федорова// *Акушерство и гинекология.* – 2016. – №12. – С. 5-14.
54. Baghli, S. Atypical Presentation of Pregnancy-Related Hemolytic Uremic Syndrome / S. Baghli, C. Abendroth, U. Farooq [et al] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2018. – P. S0272-6386(17)31099-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.006.
55. Pelzer, E. Review: Maternal health and the placental microbiome /E. Pelzer, L.F. Gomez-Arango, H.L. Barrett [et al] // *Placenta.* – 2017. – №54. – P. 30-37. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.003.
56. Nourollahpour Shiadeh, M. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / M. Nourollahpour Shiadeh, Z. Behboodi Moghadam, I. Adam [et al] // *Infection.* – 2017. – №45 (5). – P. 589-600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2.
57. Winship, A. Interleukin-11 is upregulated in preeclampsia and leads to inflammation and preeclampsia features in mice/A. Winship, E. Dimitriadis // *J. Reprod. Immunol.* – 2018. – №125. – P. 32-38. doi: 10.1016/j.jri.2017.11.004
58. Zhu, M. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy / M. Zhu, Z.

- Ren, J.S. Possomato-Vieira [et al] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2016. – 311(3). – P.505–521. DOI: 10.1152/ajpregu.00137.2016.
59. Aksornphusitaphong, A. Combination of serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler to predict preeclampsia/A. Aksornphusitaphong, V. Phupong//*Hypertension* bellResearch. – 2018. – 41(4). – P.275-281.
60. Рыкова, О. В. Прогнозирование преэклампсии: современные возможности лабораторной диагностики/ О. В. Рыкова// *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2015. – № 9 (95). – С. 75-77.
61. Торчинов, А.М. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов/А.М. Торчинов, В.М. Кузнецов, А.В. Акуденко [и др] // *Проблемы репродукции.* – 2018. – №1. – С. 87-91
62. Goetzinger, K.R. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia // K.R. Goetzinger, M.G. Tuuli, A.G. Cahill [et al] // *Am. J. Perinatol.* – 2014. – №31 (12). – P. 1049-1056. doi: 10.1055/s-0034-1371705
63. O’Gorman, N. Accuracy Of Competing-Risks Model in Screening For Preeclampsia By Maternal Factors and Biomarkers at 11-13 Weeks’ Gestation / N. O’Gorman, D. Wright, L.C. Poon [et al] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – 49(6). – P.751-755.
64. Kenny, L.C. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study / L.C. Kenny, M.A. Black, L. Poston [et al] // *Hypertension.* – 2014. – 64(3). – P. 644-652.
65. Skråstad, R.B. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population/ Skråstad R.B., Hov G.G., Blaas H.G. [et al] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2014. – №93 (12). – P. 1238-1247. doi: 10.1111/aogs.12479.
66. Proctor, L.K. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A / L.K. Proctor, M. Toal, S. Keating [et al] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – 34. – P.274-282.
67. Зарипова, Л.Р. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии/ Л.Р. Зарипова, Т.В. Галина, Т.П. Голикова [и др.] // [Вестник Российского университета дружбы народов.](#) – 2012. – С. 12-16.
68. [Ukah, U. V.](#) Placental Growth Factor as a Prognostic Tool in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review/ [U. V. Ukah, J. A. Hutcheon, B. Payne](#) // [Hypertension.](#) – 2017. – 70(6). doi: 10.1161/117.10150
69. Kashanian, M. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia/M. Kashanian, F. Aghbali, N. Mahali // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2013. – 39(12). – P.1549-1554.

70. Craici, I.M. Podocyturia Predates Proteinuria and Clinical Features of risk factors and predictors of pre-eclampsia/ I.M. Craici, S.J. Wagner, K.R. Bailey [et al] // Hypertension. – 2013. - 61(6). – P.1289–1296.
71. Neto, R.M. 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia / R.M.Neto, J.G.Lopes Ramos // ResearchGate. – 2015. doi: 10.1016/j.preghy.2015.11.003
72. Alves, J.G. [Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil](#) / J.G. Alves, B.Y. SilvaII, P.C.P. de SousaI [et al] // [Obstet. – 2013. – 35: 8.](#)
73. Wang, C. Effect of maternal age on pregnancy outcomes in Beijing / C. Wang, X.Y. Wang, H.X. Yang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.– 2017.–Vol. 52, N 8.– P. 514-520.
74. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.– М., 2016.– 72 с.
75. Emily Bartsch [et al.]Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // BMJ.– 2016.–Vol. 353.– P. 753
76. D. Gallo [et al.] Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks' gestation // Fetal Diagn. Ther.– 2014.– Vol. 36.– P. 28-37.
77. F. Pettit [et al.] Preeclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum // Pregnancy Hypertens.– 2015.–Vol. 5, N 2.–P.198-204
78. K. Sung, A.J. Roh, K. Eoh, E. Kim Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent preeclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study // Obstet. Gynecol. Sci.– 2017.– Vol. 60, N 2.– P. 154-162.
79. Y. Giguere [et al.] Screening for preeclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers // BJOG.– 2015.–Vol. 122.– P. 402-410
80. Cole, L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules / L.A. Cole // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2010. – Vol.8.– P.102.
81. B. Mirjana [et al.]Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner // [Eur. J. Epidemiol.](#)– 2017.– Vol. 32, N 2.– P. 135-144.
82. C. Salomon, S.W. Yee, M.D. Mitchell, G.E. Rice The possible role of extravillous trophoblast-derived exosomes on the uterine spiral arterial remodeling under both normal and pathological conditions // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – ID 693157
83. N. O’Gorman [et al.] Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2016.– Vol. 214, N 103.–P.1-12.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Рисунок А - Дизайн исследования



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Рисунок Б - Акты внедрения

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы «ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ»

ГККП на ПХВ «МГБ №1 акушерский блок - КДО»
Кафедра акушерства и гинекологии №1

Наименования предложения «Усовершенствовать раннее прогнозирование преэклампсии на основании изучения клинико-anamnestических данных, биохимических маркеров и доплерометрии маточных артерий при сроках гестации 11-13 недель беременности».

Алгоритм разработан из диссертационной работы магистра на тему: «Прогнозирование преэклампсии в ранние сроки беременности».

Форма внедрения: Применение в практической деятельности врачами акушерами – гинекологами, терапевтами, кардиологами для выделения женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии, с целью ранней профилактики ацетилсалициловой кислотой.

Ответственный за внедрение и исполнитель: профессор, к.м.н. Ахмедьянова Г.У., магистрант Шорманова Л.Ж., зав. женской консультации Жумажанова Б.К.

Эффективность внедрения: Выделенные анамnestические, клинические и лабораторные факторы, могут быть использованы в повседневной практике для выявления пациенток с высоким риском развития преэклампсии, для начала ранней профилактики ацетилсалициловой кислотой.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

При обращении беременных в ЛПУ г. Нур-Султан обследовать их согласно алгоритму раннего обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии, с целью выделения женщины группы высокого риска по развитию преэклампсии

Сроки внедрения: 1-2 квартал 2021г.

Председатель комиссии:

Директор: Абдуов М.К.

Члены комиссии:

Зам. директора по акушерской службе МГБ №1 Есимбаева Ш.А.

Профессор, к.м.н. Ахмедьянова Г.У.

Зав. кафедрой акушерство и гинекологии №1

Доктор PhD Хамидуллина З.Г.

Исполнители:

Зам. директора по акушерской службе МГБ №1 Есимбаева Ш.А.

Магистрант Шорманова Л.Ж.



АКТ
Внедрения результатов научно-исследовательской работы
**«ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ
БЕРЕМЕННОСТИ»**

ГККП на ПХВ «Городская поликлиника №8»

Кафедра акушерства и гинекологии №1

Наименования предложения «Усовершенствовать раннее прогнозирование преэклампсии на основании изучения клинико-анамнестических данных, биохимических маркеров и доплерометрии маточных артерий при сроках гестации 11-13 недель беременности».

Алгоритм разработан из диссертационной работы магистра на тему: «Прогнозирование преэклампсии в ранние сроки беременности».

Форма внедрения: Применение в практической деятельности врачами акушерами – гинекологами, терапевтами, кардиологами для выделения женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии, с целью ранней профилактики ацетилсалициловой кислотой.

Ответственный за внедрение и исполнитель: профессор, к.м.н. Ахмедьянова Г.У., магистрант Шорманова Л.Ж., зав. женской консультации Жумажанова Б.К.

Эффективность внедрения: Выделенные анамнестические, клинические и лабораторные факторы, могут быть использованы в повседневной практике для выявления пациенток с высоким риском развития преэклампсии, для начала ранней профилактики ацетилсалициловой кислотой.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

При обращении беременных в ЛПУ г. Нур-Султан обследовать их согласно алгоритму раннего обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии, с целью выделения женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии

Сроки внедрения: 1-2 квартал 2021г.

Председатель комиссии:

Директор: Касымова А.Г.

Члены комиссии:

Зам. директора по лечебной работе Бросха Л.П.

Профессор, к.м.н. Ахмедьянова Г.У.

Зав. кафедрой акушерство и гинекологии №1,
доктор PhD Хамидуллина З.Г.

Исполнители:

Зав. женской консультации: Жумажанова Б.К.

Магистрант Шорманова Л.Ж.



АКТ
Внедрения результатов научно-исследовательской работы
**«ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ
БЕРЕМЕННОСТИ»**

ГККП на ПХВ «МГБ №3 акушерский блок - КДО»
Кафедра акушерства и гинекологии №1

Наименования предложения «Усовершенствовать раннее прогнозирование преэклампсии на основании изучения клинико-anamnestических данных, биохимических маркеров и доплерометрии маточных артерий при сроках гестации 11-13 недель беременности».

Алгоритм разработан из диссертационной работы магистра на тему: **«Прогнозирование преэклампсии в ранние сроки беременности».**

Форма внедрения: Применение в практической деятельности врачами акушерами – гинекологами, терапевтами, кардиологами для выделения женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии, с целью ранней профилактики ацетилсалициловой кислотой.

Ответственный за внедрение и исполнитель: профессор, к.м.н. Ахмедьянова Г.У., магистрант Шорманова Л.Ж., зав. женской консультации Жумажанова Б.К.

Эффективность внедрения: Выделенные анамnestические, клинические и лабораторные факторы, могут быть использованы в повседневной практике для выявления пациенток с высоким риском развития преэклампсии, для начала ранней профилактики ацетилсалициловой кислотой.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

При обращении беременных в ЛПУ г. Нур-Султан обследовать их согласно алгоритму раннего обследования беременных женщин по прогнозированию преэклампсии, с целью выделения женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии

Сроки внедрения: 1-2 квартал 2021г.

Председатель комиссии:

Директор: д.м.н. Данбаева Ж.С.

Члены комиссии:

И.О. зам. директора по акушерской службе Царенко И.В.

Профессор, к.м.н. Ахмедьянова Г.У.

Зав. кафедрой акушерство и гинекологии №1

доктор PhD Хамидуллина З.Г.

Исполнители:

Зав. КДО: Серікбаева Г.С.

Магистрант Шорманова Л.Ж.

