

Новые показатели известных маркеров в раннем прогнозировании нарастания степени тяжести преэклампсии

Е.В. Тимохина¹, И.В. Игнатко¹, Ю.А. Самойлова^{1,2}, Д.Х. Сарахова², И.С. Григорьян¹, Т.В. Рассказова², А.Б. Самара¹, В.А. Анохина¹, А.В. Сайкина¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

² Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Преэклампсия — мультисистемное осложнение, которое поражает 2–8% беременных и вносит значительный вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Цель. Определить прогностическую ценность уровня sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF для прогнозирования нарастания тяжести преэклампсии в течение двух недель.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 64 пациентки с одноплодной беременностью, осложнившейся повышением артериального давления более 140/90 мм рт. ст. и/или протеинурией, поступившие в ГКБ им. С.С. Юдина (Москва) на сроке гестации 22–38 недель. У всех беременных при поступлении взяли венозную кровь для определения концентрации sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF. В зависимости от варианта течения и исхода беременности пациенток разделили на 2 группы: I группа — 30 (54,5%) женщин с преэклампсией, у которых отмечалось нарастание тяжести состояния матери и/или ухудшение состояния плода, потребовавшее досрочного родоразрешения; II группа — 25 (45,5%) женщин со стабильным течением преэклампсии, которым на фоне лечения согласно клиническим рекомендациям удалось пролонгировать беременность до доношенного срока. Первая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от срока родоразрешения: подгруппа Ia — женщины, родоразрешённые в течение двух недель; подгруппа Ib — женщины, родоразрешённые более чем через 2 недели.

Результаты. В результате анализа уровень sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF статистически значимо отличались в сравниваемых группах ($p < 0,01$ и $p = 0,011$ соответственно), однако при оценке уровня PlGF не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,076$). Пороговые значения уровней sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF, указывающие на высокий риск развития преэклампсии, потребовавшей досрочного родоразрешения составили 30297 пг/мл и 3030 соответственно. На следующем этапе исследования определили пороговые значения данных маркеров, прогнозирующие утяжеление преэклампсии в течение двух недель — 23497,0 пг/мл и 977,7 для sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF соответственно.

Заключение. Проведённое исследование позволило установить пороговые величины sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF, указывающие на высокий риск развития преэклампсии у пациенток с первыми неспецифичными симптомами. Кроме того, выявили пороговые величины, определяющие высокую вероятность нарастания тяжести преэклампсии, потребовавшей родоразрешения в течение двух недель.

Ключевые слова: преэклампсия; ангиогенные факторы; sFlt-1; PlGF; соотношение sFlt-1/PlGF.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тимохина Е.В., Самара А.Б., Самойлова Ю.А., Сарахова Д.Х., Рассказова Т.В., Анохина В.А., Сайкина А.В., Игнатко И.В., Григорьян И.С. Новые показатели известных маркеров в раннем прогнозировании нарастания степени тяжести преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 3. С. XX–XX. DOI: 10.17816/aog676879 EDN: ?????

Рукопись получена: 05.03.2025

Рукопись одобрена: 16.06.2025

Опубликована online: ????????

Все права защищены © Эко-Вектор, 2025

New Indicators of Known Markers in Early Prediction of the Increase in the Severity of Preeclampsia

Elena V. Timokhina¹, Irina V. Ignatko¹, Yulia A. Samoilova^{1,2}, Dzhamilia Kh. Sarakhova², Irina S. Grigoryan¹, Tatiana V. Rasskazova², Alina B. Samara¹, Valeria M. Anokhina¹, Alexandra V. Saikina¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Preeclampsia (PE) is a multisystem complication that affects 2-8% of pregnant women and contributes significantly to maternal and perinatal morbidity and mortality.

AIM: to determine the prognostic value of sFlt-1, PlGF levels and sFlt-1/PlGF ratio for predicting an increase severity of preeclampsia within two weeks.

METHODS: A prospective cohort study was conducted, which included 64 patients with singleton pregnancy complicated by an increase in blood pressure figures of more than 140/90 mmHg and/or proteinuria admitted to the S.S. Yudin Municipal Clinical Hospital of Moscow at 22-38 weeks' gestation. Venous blood was collected from all pregnant women on admission to determine the concentration of sFlt-1, PlGF and sFlt-1/PlGF ratio. Depending on the variant of the course and outcome of pregnancy, the patients were divided into 2 groups. Group I consisted of 30 (54.5%) women with pre-eclampsia, in whom there was an increase in the severity of the mother's condition and/or deterioration of the fetus's condition, which required early delivery. Group II consisted of 25 (45.5%) women with a stable course of PE, so that it was possible to prolong the pregnancy to term against the background of the treatment, according to clinical recommendations.

The first group was divided into 2 subgroups depending on the term of delivery. The first subgroup (Ia) included women delivered within 2 weeks. The second subgroup (Ib) included women delivered more than 2 weeks later.

RESULTS: As a result of the analysis, sFlt-1 levels and sFlt-1/PlGF ratios were statistically significantly different between the groups ($p < 0.01$ and $p = 0.011$, respectively); however, no statistically significant differences were found when assessing PlGF levels ($p=0.076$). The threshold values of sFlt-1 levels and sFlt-1/PlGF ratio indicating a high risk of PE requiring early delivery were 30297 pg/ml and 3030, respectively. In the next stage of our study, we determined the threshold values of these markers predicting the severity of PE within 2 weeks, which were 23497.0 pg/ml and 977.7 for sFlt-1 and sFlt-1/PlGF ratio, respectively.

CONCLUSION: This study identified sFlt-1 thresholds and sFlt-1/PlGF ratios that indicate a high risk of PE in patients with first non-specific symptoms. Moreover, we identified threshold values that determine a high probability of increasing severity of PE requiring delivery within 2 weeks.

Keywords: preeclampsia; angiogenic factors; sFlt-1; PlGF; sFlt-1/PlGF ratio.

TO CITE THIS ARTICLE:

Timokhina EV, Samara AB, Samoilova YuA, Sarakhova DKh, Rasskazova TV, Anokhina VM, Saikina AV, Ignatko IV, Grigoryan IS. New indicators of known markers in early prediction of the increase in the severity of preeclampsia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(3):xx-xx. DOI: 10.17816/aog676879 EDN: ????

Received: 05.03.2025

Accepted: 16.06.2025

Published online: ????????

All rights reserved © Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное осложнение, которое поражает 2–8% беременных и вносит значительный вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность [1, 2]. Согласно Международному обществу по изучению артериальной гипертензии при беременности, ПЭ определяется как впервые возникший подъём систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. после 20-й недели беременности, сопровождающийся по крайней мере одним из следующих состояний: протеинурией, дисфункцией внутренних органов или маточно-плацентарной дисфункцией [3, 4]. Таким образом, клиническая картина ПЭ неспецифична, её симптомы и лабораторно-инструментальные данные могут значительно отличаться у разных пациенток, постановка диагноза затруднена. С одной стороны, недооценка симптомов, несвоевременная диагностика ПЭ и задержка с родоразрешением могут привести к фатальным последствиям для плода и для матери. С другой стороны, необоснованное раннее родоразрешение без убедительного подтверждения ПЭ приводит к рождению недоношенных новорождённых с низкой массой тела, которым требуется сложная и дорогостоящая реабилитация, повышает риск неоправданных оперативных вмешательств.

Установление роли циркулирующих ангиогенных факторов в патогенезе ПЭ стало крупным достижением в области её диагностики [5]. Особое внимание уделяется растворимой fms-подобной тирозинкиназе-1 (sFlt-1) и плацентарному фактору роста (PlGF). sFlt-1 является растворимой формой рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и PlGF, она свободно циркулирует в плазме крови и может связывать ангиогенные белки. PlGF — это проангиогенный фактор, который экспрессируется в плаценте и усиливает действие VEGF-A, необходимого для развития сосудов плаценты. При ПЭ дисфункция синцитиотрофобласта приводит к повышенной экспрессии и высвобождению sFlt-1 в кровотоке матери [6, 7], который действует как антиангиогенный агент, связываясь с циркулирующим свободным PlGF, вызывая существенное снижение концентрации PlGF и препятствуя его связыванию с мембранными рецепторами [8]. Доказано, что уровень циркулирующего материнского sFlt-1 повышается примерно за 3–6 недель до манифестации клинических симптомов ПЭ [9]. Увеличение уровней sFlt-1 и снижение уровней PlGF приводят к увеличению соотношения sFlt-1/PlGF. Было показано, что данное соотношение конкретно связано с началом и тяжестью ПЭ [10, 11]. У женщин с подозрением на ПЭ соотношение sFlt1/PlGF имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, позволяя исключить развитие ПЭ в последующие 7 дней [12]. С другой стороны, превышение этого соотношения чётко указывает на прогрессирование осложнения и неблагоприятные материнские и плодовые исходы [13, 14] или связанную с этим необходимость родоразрешения в течение 14 дней [14].

Так, в работе З.С. Ходжаевой и соавт. [15] продемонстрированы преимущества применения соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток группы риска в диагностике ПЭ, снижение риска развития тяжёлой ПЭ, приводящей к преждевременным родам и перинатальной смертности.

На сегодняшний день нет определённого мнения относительно практического использования ангиогенных биомаркеров для выявления ПЭ.

Цель исследования. Определить прогностическую ценность уровней sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF для прогнозирования нарастания тяжести ПЭ в течение двух недель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования.

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. Критериями включения являлись срок гестации 22–38 недель, одноплодная беременность, осложнившаяся артериальной гипертензией и/или протеинурией. У всех беременных ($n=64$), поступивших в ГКБ им. С.С. Юдина (Москва), взяли венозную кровь в момент поступления для определения концентрации sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF.

Анализ выполняли в лаборатории «СайСторЛаб» с помощью тест-системы для оценки риска развития и дифференциальной диагностики ПЭ (ООО «СайСторЛаб», Москва, Россия) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Обследование и лечение проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава Российской Федерации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» от 2024 г.

Наблюдение и анализ течения беременности проводили во 2-м и 3-м триместрах беременности с момента постановки диагноза до родоразрешения и в послеродовом периоде. В ходе исследования получили следующие данные из историй беременности и родов: особенности семейного, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и родов, а также состояние новорождённых на момент рождения.

Критерии включения в исследование: одноплодная самостоятельная беременность, срок гестации 22–38 недель, установленный диагноз «преэклампсия».

Критерием исключения являлась многоплодная беременность, отказ пациентки от дальнейшего обследования.

В зависимости от варианта течения и исхода беременности пациенток разделили на 2 группы. I группу составили 30 (54,5%) женщин с ПЭ, у которых отмечалось нарастание тяжести состояния матери и/или ухудшение состояния плода, потребовавшие досрочного родоразрешения. II группу составили 25 (45,5%) женщин со стабильным течением ПЭ, которым на фоне лечения согласно клиническим рекомендациям удалось пролонгировать беременность до доношенного срока. I группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от срока родоразрешения: подгруппа Ia — женщины, родоразрешённые в течение ближайших двух недель; подгруппа Ib — женщины, родоразрешённые более чем через две недели.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (протокол № 22/22 от 03.11.2022г.).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Забранные образцы крови пациенток были помещены в стерильные пробирки и центрифугированы в течение 15 мин при 1500 оборотах. После этого образцы плазмы хранили при +4 °С до момента передачи в лабораторию. Анализ для определения концентраций антигенных маркеров был проведен в течение суток с момента взятия биоматериала.

Уровни sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF определяли в сыворотке крови путём иммуноферментного иммуноанализа согласно протоколу производителя (ООО «СайтСторЛаб», Москва, Россия). Забор, хранение и анализ образцов проведён согласно требованиям производителя реагентов.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программы SPSS, Statistica 13.3 (Tibco, США), обработку данных также проводили в приложении Microsoft Excel for Windows.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае распределения, отличного от нормального, количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

В ходе межгруппового сравнения количественных показателей использовали *U*-критерий Манна–Уитни при распределении признака, отличавшегося от нормального. Для динамической оценки исследуемых гормональных показателей использовали критерий Вилкоксона.

Для оценки диагностической значимости sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF при прогнозировании определённого исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведённого анализа в I и II группах не было выявлено существенных различий в показателях возраста пациенток, количества беременностей и паритета. Средний возраст пациенток в I и II группах составил 35,0±6,8 и 32,0±6,8 года соответственно. И в I, и во II группах большая часть женщин были первородящие — 66,7 и 72,0% соответственно (табл. 1).

При анализе структуры гинекологической заболеваемости выявлено, что миома матки встречалась у 8 (26,7%) пациенток I группы и у 3 (12,0%) пациенток II группы ($p > 0,05$). У 9 (30,0%) пациенток из I группы и 4 (16,0%) пациенток из II группы наблюдалось первичное или вторичное бесплодие, беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий ($p > 0,05$).

Значимых различий по сопутствующим соматическим заболеваниям в сравниваемых группах не наблюдалось (табл. 2).

При анализе течения беременности выявлено, что задержка роста плода отмечалась у 14 (46,7%) пациенток I группы и 3 (12,0%) пациенток II группы. Также у 6 (20,0%) пациенток из I группы и 5 (20,0 %) пациенток из II группы наблюдался гестационный сахарный диабет. В табл. 3 представлены данные о течении беременности пациенток, включённых в исследование.

Обнаружено, что 15 (50,0%) пациенток I группы имели высокий риск развития ПЭ по данным скрининга I триместра, при этом профилактика ПЭ ацетилсалициловой кислотой проводилась лишь у 6 (40,0%) из них.

Во II группе высокий риск развития ПЭ отмечался у 10 (40,0%) пациенток, при этом у 8 (80,0%) из них проводилась профилактика ацетилсалициловой кислотой.

Средний срок родоразрешения в I и II группах составили $30,4 \pm 3,9$ и $37,2 \pm 2,84$ недели соответственно.

У 92,8% женщин I группы беременность завершилась операцией кесарева сечения. Во II группе оперативные роды были у 15 (55,6%) пациенток. Средние весоростовые показатели новорождённых в I и II группах были $1554,0 \pm 821,7$ г и $40,0 \pm 7,9$ см и $3053,0 \pm 752,0$ г и $50,0 \pm 4,0$ см соответственно.

Уровень sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF статистически значимо отличались в I и II группах ($p < 0,01$; $p = 0,011$ соответственно). При оценке уровня PlGF (пг/мл) в сравниваемых группах не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,076$). Используемый метод: U-критерий Манна–Уитни (табл. 4).

Медиана уровней sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF в I и II группах составила 36064 и 10025; 31 и 47; 3283 и 688 соответственно (табл. 5).

Построены прогностические модели для определения пороговых величин sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF, указывающих на высокий риск развития ПЭ, потребовавшей досрочного родоразрешения.

Площади под ROC-кривой для sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF составили $0,789 \pm 0,061$ и $0,702 \pm 0,070$ соответственно. Пороговые значения уровней sFlt-1 (пг/мл) и соотношения sFlt-1/PlGF, указывающие на высокий риск развития ПЭ, потребовавшей досрочного родоразрешения, составили 30297 пг/мл и 3030 соответственно.

Если у беременной определялся уровень sFlt-1 и sFlt-1/PlGF выше указанных величин, то прогнозируем высокий риск развития тяжёлой ПЭ, потребовавшей досрочного родоразрешения. Чувствительность и специфичность моделей составили 76,67 и 84,00%; 60,00 и 88,00% соответственно. Положительные и отрицательные прогностические значения для sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF составили 85,19 и 75,00%; 85,71 и 64,71% соответственно.

У пациенток основной группы провели детальный анализ для определения, через какой промежуток времени разовьётся тяжёлая ПЭ, потребовавшая родоразрешения до двух недель и более двух недель от момента включения в исследование. Показатели данных маркеров в группах sFlt-1 — 38499,00 и 10062,00 пг/мл; соотношение sFlt-1/PlGF — 3664,00 и 49,00 соответственно.

При сравнении уровня sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток, родоразрешённых в течение двух недель (подгруппа Ia) и более двух недель (подгруппа Ib), были получены статистически значимые различия ($p = 0,047$ и $p = 0,025$ соответственно; используемый метод U-критерий Манна–Уитни).

Построены прогностические модели для определения пороговых величин для sFlt-1 (пг/мл) и соотношения sFlt-1/PlGF, прогнозирующие утяжеление ПЭ в течение двух недель, потребовавшей досрочного родоразрешения.

Площади под ROC-кривой для sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF составили $0,728 \pm 0,095$ (95% ДИ: 0,541–0,914) и $0,762 \pm 0,089$ (95% ДИ: 0,587–0,937) соответственно. Пороговые значения данных маркеров, прогнозирующие утяжеление ПЭ в течение двух недель в точках cut-off, которым соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составили для sFlt-1 — 23497,0 пг/мл, для соотношения sFlt-1/PlGF — 977,7. Родоразрешение более чем через 2 недели прогнозировалось при значениях sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF ниже данных величин. Чувствительность и специфичность моделей составили 55,6% и 95,2%; 66,7% и 81,0% соответственно. Положительные и отрицательные прогностические значения для sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF — 83,33% и 83,33%; 85,00% и 60,00% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день родоразрешение остаётся единственным радикальным методом лечения ПЭ, поэтому прогнозирование и профилактика развития данного заболевания является важной целью для снижения материнских и перинатальных потерь. По результатам нашего исследования установлены пороговые величины для sFlt-1 (30297 пг/мл) и соотношения sFlt-1/PlGF (3030), указывающие на высокую вероятность развития тяжёлой ПЭ у беременных с артериальной гипертензией и/или протеинурией. Наши результаты согласуются с предыдущими работами,

которые показывают, что содержание sFlt-1 в сыворотке крови повышается, тогда как концентрация PlGF снижается ещё до развития клинических симптомов ПЭ, что, в свою очередь, приводит к увеличению соотношения sFlt-1/PlGF, которое является важным маркером развития ПЭ и/или неблагоприятного исхода для плода в краткосрочной перспективе у женщин с подозрением на ПЭ. Так, в многоцентровом исследовании «случай–контроль» Verlohren и соавт. [16] пороговые значения sFlt-1/PlGF ≤ 33 и ≥ 85 от 20+0 до 33+6 недель беременности и ≤ 33 и ≥ 110 после 34 недель беременности имели высокие показатели чувствительности и специфичности. В исследовании Zeisler и соавт. [17] «Прогнозирование краткосрочных результатов у беременных женщин с подозрением на ПЭ» (PROGNOSIS) пороговая величина соотношения sFlt-1/PlGF ≤ 38 исключала развитие ПЭ в течение одной недели, а отношение выше 38 являлось прогностическим фактором развития ПЭ в последующие 4 недели после проведения теста. Метаанализ Agrawal и соавт. [18] показал, что низкие уровни PlGF у матери (80–120 пг/мл) могут предсказать развитие ПЭ у бессимптомных пациенток и значительно коррелируют с преждевременными родами.

Однако нами отмечено, что полученные концентрации sFlt-1 и PlGF значительно выше, чем пороговые величины предыдущих авторов. Представленные ранее пороговые величины, указывающие на высокий риск развития ПЭ, достигались как у пациенток с ПЭ, так и у пациенток с хронической артериальной гипертензией/гестационной артериальной гипертензией и/или протеинурией и не позволяли прогнозировать развитие тяжёлой ПЭ, требующей досрочного родоразрешения.

В нашей работе проанализировано течение ПЭ в двухнедельный период и установлены пороговые величины маркеров, которые с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозируют нарастание степени тяжести ПЭ, потребовавшей досрочного родоразрешения: sFlt-1 — 23497 пг/мл, соотношение sFlt-1/PlGF — 977,7.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клиническая значимость определения sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток с артериальной гипертензией обусловлена возможностью максимально раннего прогнозирования ПЭ, нарастания тяжести её течения, что может потребовать досрочного родоразрешения в течение двух недель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило установить пороговые величины sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF, указывающие на высокий риск развития ПЭ у пациенток с первыми неспецифичными симптомами. Кроме того, мы рассчитали пороговые величины (для sFlt-1 более 23497,0 пг/мл и для соотношения sFlt-1/PlGF более 977,7), определяющие высокую вероятность нарастания тяжести ПЭ, потребовавшей родоразрешения в течение двух недель. Указанные показатели являются важными ориентирами для обследования, ведения, решения вопроса о госпитализации пациенток с первыми неспецифичными симптомами гипертензивных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Тимохина Е.В. — определение концепции, руководство исследованием, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Самара А.Б. — работа с данными, проведение исследования, обеспечение исследования, валидация, визуализация, написание черновика рукописи; Самойлова Ю.А. — анализ данных, обеспечение исследования, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Сарахова Д.Х. — администрирование проекта, обеспечение исследования, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Рассказова Т.В. — анализ данных, обеспечение исследования, валидация, написание черновика рукописи; Анохина В.М. — анализ данных, работа с данными, написание черновика рукописи; Сайкина А.В. — анализ данных, работа с данными, написание черновика рукописи; Игнатко И.В. — определение концепции, администрирование проекта, обеспечение исследования, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Григорьян И.С. — валидация, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (протокол № 01-19 от 23.01.2019 г.). Все участники исследования подписали форму информированного добровольного согласия до включения в исследование.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние 36 месяцев с третьими лицами (физическими и юридическими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Заявление об оригинальности. Использованы впервые собранные или созданные данные.

Доступ к данным. Авторы сообщают, что все данные представлены в статье и/или приложениях к ней.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа направлена в редакцию журнала в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два рецензента, член редакционной коллегии и главный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

The contribution of the authors.

Timokhina E.V. — definition of the concept, research management, validation, revision and editing of the manuscript;

Samara A.B. — working with data, conducting research, providing research, validation, visualization, writing a draft manuscript;

Samoilova Yu.A. — data analysis, research support, validation, revision and editing of the manuscript;

Sarakhova D.H. — project administration, research support, validation, revision and editing of the manuscript;

Rasskazova T.V. — data analysis, research support, validation, writing a draft manuscript;

Anokhina V.M. — data analysis, working with data, writing a draft manuscript;

Saykina A.V. — data analysis, working with data, writing a draft manuscript;

Ignatko I.V. — definition of the concept, project administration, research support, validation, revision and editing of the manuscript;

Grigoryan I.S. — validation, revision and editing of the manuscript.

All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Protocol No. 01-19 dated January 23, 2019). All study participants signed an informed voluntary consent form before being included in the study.

Consent to publication. Not applicable.

Sources of financing. Missing.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relations, activities and interests over the past 36 months with third parties (individuals and legal entities), whose interests may be affected by the content of the article.

A statement of originality. The information collected or created for the first time was used.

Access to data. The authors report that all data is presented in the article and/or its appendices.

Generative artificial intelligence. Generative artificial intelligence technologies were not used in the creation of this article.

Review and peer review. This work has been sent to the editorial office of the journal on its own initiative. Two reviewers, a member of the editorial board and the editor-in-chief of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Reddy M, Rolnik DL, Harris K, et al. Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):606.e1–606.e21. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.272
2. Muminova KT, Khodzhaeva ZS, Shmakov RG, et al. Risk factors and possible predictors of PE based on proteomic (peptidomic) urine analysis. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education.* 2020;8(4):8–13. doi: 10.24411/2303-9698-2020-14001 EDN: HMULEV
3. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):390–391. doi: 10.1002/ijgo.12892
4. Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV. Imitators of severe preeclampsia: on differential diagnosis and multidisciplinary management. *Obstetrics, Gynaecology and Reproduction.* 2019;13(1):70–78. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.070-078 EDN: YFHYPT
5. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918–926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763
6. Reznick VA, Ivanov DO, Ruhlyada NN, et al. Significance of the antiangiogenic substances endoglin and sFlt-1 and the endogenous digitalis-like factor marinobufagenin in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatrician.* 2020;11(1):5–12. doi: 10.17816/PED1115-12 EDN: PSZQUL
7. Guryeva VM, Kotov YuB, Matveev MO, et al. Mathematical model of the relationship between preeclampsia markers sFLT-1 and PLGF. *Vestnik natsional'nogo issledovatel'skogo yadernogo universiteta "MIFI".* 2021;10(2):129–134. doi: 10.56304/S2304487X21020024 EDN: GCPVBB
8. Kapustin RV, Tsybuk EM, Chepanov SV, et al. Evaluation of sFlt-1 and PlGF for predicting preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases.* 2021;70(4):43–56. doi: 10.17816/JOWD64108 EDN: NOOFVE
9. Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Pankratov VV, Zinin VN. Pathogenetic approach to early preeclampsia and the feasibility of pregnancy prolongation. *General Reanimatology.* 2022;18(2):37–44. doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-37-44 EDN: GYVGUP
10. Timokhina EV, Strizhakov AN, Zafiridi NV, Gubanova EV. Innovative approach to prediction and therapy of preeclampsia: global experience. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;(5):5–10. doi: 10.18565/aig.2019.5.5-10 EDN: MXDCTD
11. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42–50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003
12. Bian X, Biswas A, Huang X, et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. *Hypertension.* 2019;74(1):164–172. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760
13. Cavoretto PI, Farina A, Salmeri N, et al. First trimester risk of preeclampsia and rate of spontaneous birth in patients without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(4):452.e1–452.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2024.01.008
14. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1071–S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020
15. Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Shuvalova MP, et al. A Russian model for evaluating the efficiency of the sFlt-1/PlGF test for preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;(2):52–58. doi: 10.18565/aig.2019.2.52-58 EDN: YYXPOP

16. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58.e1–58.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037
17. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
18. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, et al. Predictive performance of PlGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2019;74(5):1124–1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

* Автор, ответственный за переписку	* Corresponding author
* Григорьян Ирина Сергеевна , аспирант; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ORCID: 0000-0001-6994-0090; eLibrary SPIN: 9037-2433; e-mail: irina_grss@mail.ru	* Irina S. Grigoryan , Graduate Student; address: 2 Bolshaya Pirogovskaya st, bldg 4, Moscow, Russia, 119435; ORCID: 0000-0001-6994-0090; eLibrary SPIN: 9037-2433; e-mail: irina_grss@mail.ru
Тимохина Елена Владимировна , д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-6628-0023; eLibrary SPIN: 4946-8849; e-mail: timokhina_e_v@staff.sechenov.ru	Elena V. Timokhina , MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-6628-0023; eLibrary SPIN: 4946-8849; e-mail: timokhina_e_v@staff.sechenov.ru
Игнатко Ирина Владимировна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-9945-3848; eLibrary SPIN: 8073-1817; e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru	Irina V. Ignatko , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-9945-3848; eLibrary SPIN: 8073-1817; e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru
Самойлова Юлия Алексеевна , канд. мед. наук, ассистент; ORCID: 0000-0001-7448-515X; eLibrary SPIN: 3304-8805; e-mail: Samoylova2005@yandex.ru	Yulia A. Samoilova , MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Lecturer; ORCID: 0000-0001-7448-515X; eLibrary SPIN: 3304-8805; e-mail: Samoylova2005@yandex.ru
Сарахова Джамиля Хажбаровна , канд. мед. наук; ORCID: 0009-0008-0531-0899; eLibrary SPIN: 9194-9863; e-mail: dzh2010@yandex.ru	Dzhamilia Kh. Sarakhova , MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0009-0008-0531-0899; eLibrary SPIN: 9194-9863; e-mail: dzh2010@yandex.ru
Рассказова Татьяна Викторовна , врач-акушер-гинеколог; ORCID: 0009-0000-7681-9707; eLibrary SPIN: 8709-6093; e-mail: tat.rassk3ova@yandex.ru	Tatiana V. Rasskazova , Obstetrician-Gynaecologist; ORCID: 0009-0000-7681-9707; eLibrary SPIN: 8709-6093; e-mail: tat.rassk3ova@yandex.ru
Самара Алина Байяновна , ординатор; ORCID: 0000-0001-8266-6524; eLibrary SPIN: 3062-0065; e-mail: linaasamaraa@gmail.com	Alina B. Samara , Resident; ORCID: 0000-0001-8266-65924; eLibrary SPIN: 3062-0065; e-mail: linaasamaraa@gmail.com
Анохина Валерия Максимовна , ординатор; ORCID: 0000-0002-0401-3023; eLibrary SPIN: 1190-1333; e-mail: valeriia.anockhina@gmail.com	Valeria M. Anokhina , Resident; ORCID: 0000-0002-0401-3023; eLibrary SPIN: 1190-1333; e-mail: valeriia.anockhina@gmail.com
Сайкина Александра Вячеславовна , студент; ORCID: 0009-0004-5743-566X; e-mail: a_saykina@mail.ru	Alexandra V. Saikina , Resident; ORCID: 0009-0004-5743-566X; e-mail: a_saykina@mail.ru

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Средний возраст, лет	35,0±6,8		32,0±6,8		0,128
Первородящие	20	66,7	18	72,0	0,895
Повторнородящие	9	30,0	8	32,0	
Первобеременные	12	40,0	14	56,0	0,237
Повторнобеременные	18	60,0	11	40,0	

Таблица 2. Данные соматического анамнеза пациенток, включённых в исследование

Соматическая патология	I группа (n=30)		II группа (n=25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Хроническая артериальная гипертензия	14	46,7	12	48,0	0,92
Нарушение жирового обмена	13	43,3	11	44,0	0,96
Гиперпролактинемия	2	6,7	0	0,0	>0,05
Сахарный диабет	0	0,0	3	12,0	>0,05
Гипотиреоз	5	16,7	4	16,0	>0,05
Антифосфолипидный синдром	1	3,3	1	4,0	>0,05
Гастрит	3	10,0	1	4,0	>0,05
Хронический бронхит	1	3,3	0	0,0	>0,05
Пороки сердца	3	10,0	0	0,0	>0,05
Наследственная тромбофилия	7	23,3	2	8,0	>0,05
Варикозная болезнь вен	4	13,3	1	4,0	>0,05
Хронический пиелонефрит	4	13,3	1	4,0	>0,05
Хронический гломерулонефрит	1	3,3	1	4,0	>0,05
Миопия	6	20,0	7	28,0	0,707

Таблица 3. Данные о течении беременности пациенток, включённых в исследование

Течение беременности	I группа (n=30)		II группа (n=25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Преэклампсия	30	100,0	25	100,0	–
Ранняя	22	73,3	0	0,0	<0,01*
Поздняя	8	26,7	23	92,0	0,185
Гестационная артериальная гипертензия	0	0,0	2	8,0	>0,05
Задержка роста плода	14	46,7	3	12,0	>0,05
Гестационный сахарный диабет	6	20,0	5	20,0	0,735
Внутрипеченочный холестаз	2	6,7	2	8,0	>0,05

Таблица 4. Оценка достоверности разности результатов исследования

Показатель	U-критерий Манна–Уитни	p
sFlt-1	159	<0,001
PIGF	274	0,076
Соотношение sFlt-1/PIGF	224	0,011

Примечание. H₀: μ₁=μ₂

Таблица 5. Анализ уровня sFLT (пг/мл), PIGF (пг/мл) и соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток I и II групп

Показатель	Группа	sFlt-1	PIGF	Соотношение sFLT-1/PIGF
Медиана	I	36064	31,0	3283
	II	10025	47,0	688
Минимум	I	1206	31,0	8
	II	731	31,0	3
Максимум	I	44500	45382,0	4744
	II	40817	45382,0	4082
25-й процентиль	I	30406	31,0	58,5
	II	5877	31,3	41,0
50-й процентиль	I	36064	31,0	3283
	II	10025	47,0	688
75-й процентиль	I	40000	175,0	4346
	II	23783	287,0	1058

Таблица 6. Анализ уровня sFlt-1 (пг/мл) и соотношения sFlt-1/PIGF на момент включения в исследование в зависимости от промежутка времени до родоразрешения

Подгруппа	Me	Q ₁ –Q ₃	N	p
sFlt-1				
Ia	38499,00	32708,00–40000,00	21	0,047*
Ib	10062,00	4238,00–40000,00	9	
Соотношение sFlt-1/PIGF				
Ia	3664,00	2350,00–4375,00	21	0,025*
Ib	49,00	10,00–3294,25	9	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

РИСУНКИ

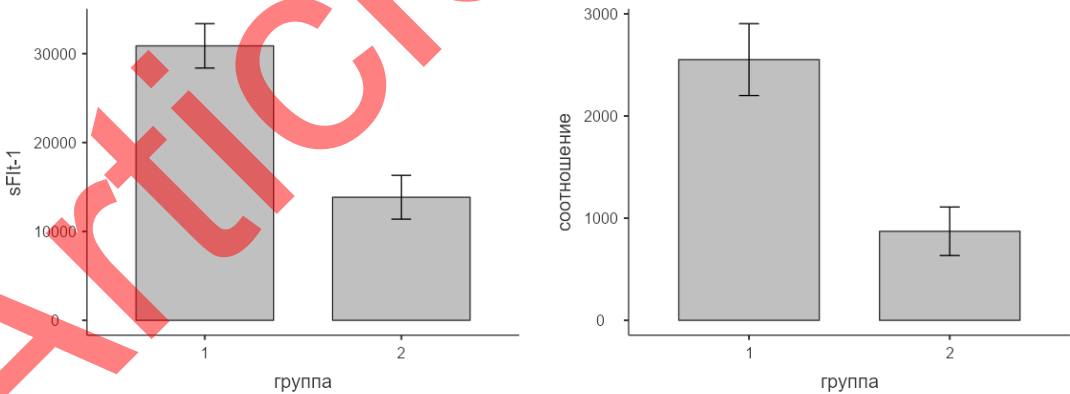


Рис. 1. Анализ уровня sFLT (пг/мл) и соотношения sFLT-1/ PIGF у пациенток I и II групп.

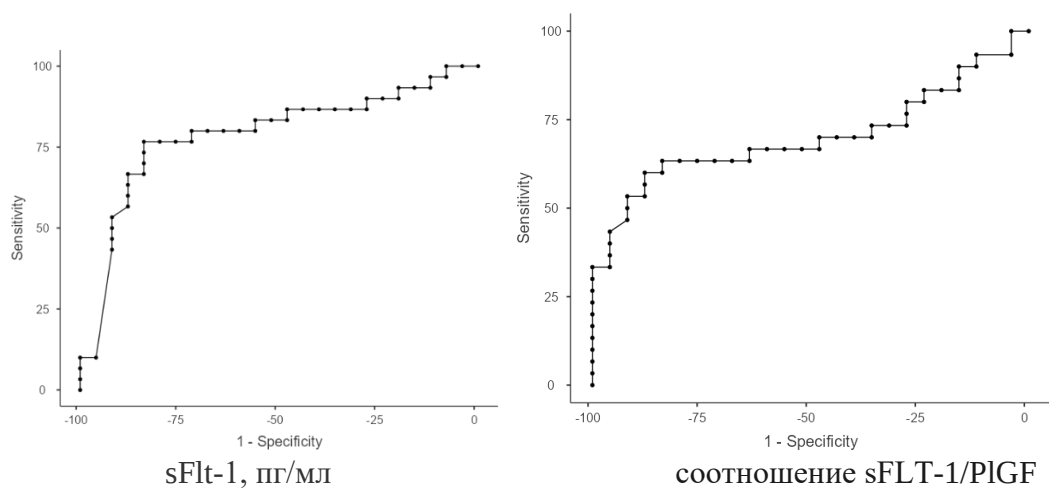


Рис. 2. ROC-кривые, характеризующие зависимость высокого риска развития преэклампсии, потребовавшей досрочного родоразрешения, от уровня sFlt-1 (пг/мл), PlGF (пг/мл) и соотношения sFlt-1/PlGF.

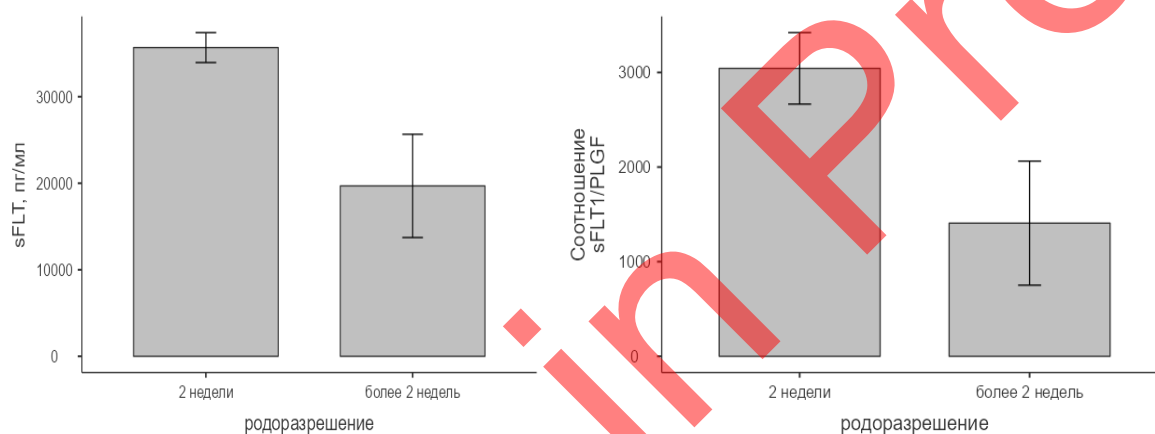


Рис. 3. Анализ уровня sFlt-1 (пг/мл) и соотношения sFlt-1/PlGF на момент включения в исследование в зависимости от промежутка времени до родоразрешения.

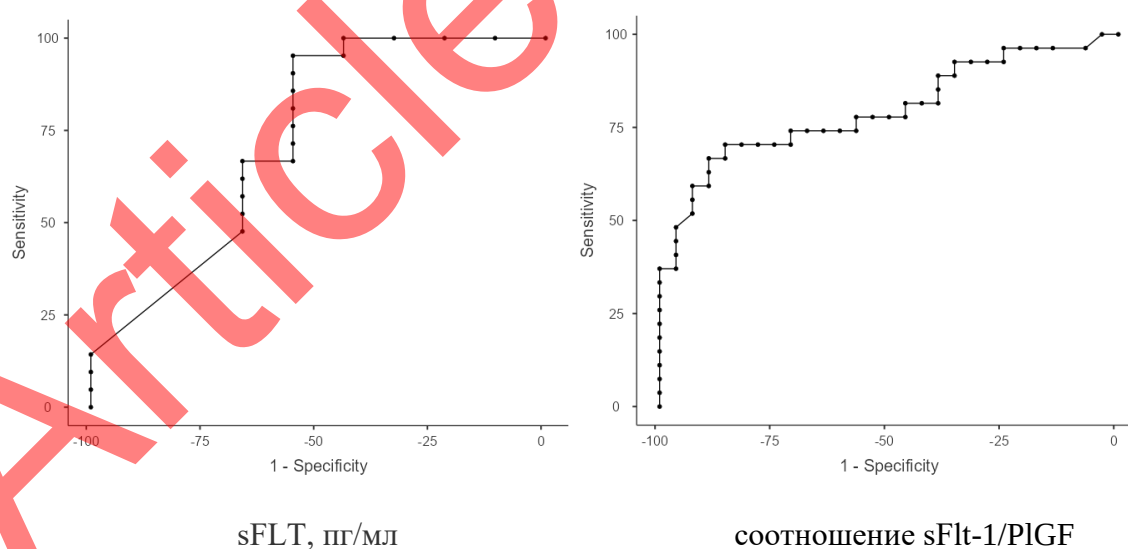


Рис. 4. ROC-кривые, характеризующие нарастание тяжести преэклампсии в течение двух недель: sFlt-1 (пг/мл), соотношение sFlt-1/PlGF.