

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2026 • ТОМ 20 • № 1

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2026 Vol. 20 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis1.ru.



Прогнозирование развития хронической плацентарной недостаточности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом на этапе планирования беременности

Д.Р. Еремеева^{1,2,3}, М.С. Зайнулина^{1,2,3}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева»; Россия, 192014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5;

³ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72А

Для контактов: Дина Рустемовна Еремеева, e-mail: dina-bikmullina@yandex.ru

Резюме

Введение. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) является одной из ведущих причин задержки роста плода (ЗРП), перинатальных потерь и осложненного течения беременности. На сегодняшний день отсутствуют валидированные методы прогнозирования ХПН на этапе планирования беременности, что затрудняет раннюю стратификацию пациенток группы риска и проведение своевременной профилактики.

Цель: разработать математическую модель прогнозирования риска развития ХПН у женщин с отягощенным акушерским анамнезом на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное клиническое исследование, включившее 462 пациентки с осложненным акушерским анамнезом. Оценивались исходы предыдущих беременностей, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, циркуляция критерияльных (антитела к β_2 -гликопротеину, кардиолипину, волчаночный антикоагулянт) и некритерияльных (к аннексину 5, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, протромбину, хорионическому гонадотропину человека) антифосфолипидных антител (АФА), показатели субпопуляционного состава лимфоцитов, коагуляционного профиля и генетической тромбофилии. Использованы методы иммуноферментного анализа, проточной цитометрии, ультразвуковой и гистологической диагностики. Для построения прогностической модели применяли бинарную логистическую регрессию, диагностическую значимость показателей оценивали по ROC-кривым.

Результаты. Наличие высоких титров АФА и/или волчаночного антикоагулянта ассоциировалось со значимо более высокой частотой ХПН (63,1 % против 4,6 %; $p < 0,001$) и ЗРП (43,4 % против 4,6 %; $p < 0,001$). Иммунологический дисбаланс (повышение относительного содержания В-лимфоцитов и НК-клеток) повышал риск реализации ХПН в 1,3–5,5 раза. Построенная модель прогнозирования, включающая показатели иммунологической активности и коморбидности, продемонстрировала высокую точность: AUC = 0,89, чувствительность 85,7 %, специфичность 85,7 %.

Заключение. Разработанная математическая модель позволяет с высокой точностью прогнозировать риск развития ХПН у женщин с отягощенным акушерским анамнезом еще до наступления беременности, что открывает возможности для персонализированного подбора профилактических мероприятий, в том числе иммуномодулирующей терапии и динамического наблюдения, и способствует снижению частоты перинатальных осложнений.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, ХПН, прогнозирование, антифосфолипидные антитела, АФА, иммунологические маркеры, акушерские осложнения, математическая модель, планирование беременности

Для цитирования: Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Прогнозирование развития хронической плацентарной недостаточности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом на этапе планирования беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(1):51–66. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.670>.

Predicting chronic placental insufficiency in patients with a complicated obstetric history at pregnancy planning stage

Dina R. Eremeeva^{1,2,3}, Marina S. Zainulina^{1,2,3}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 6/8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Snegirev Maternity Hospital No 6; 5 Mayakovskogo Str., Saint Petersburg 192014, Russia;

³Saint Petersburg Medical and Social Institute; 72A Kondratievsky Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia

Corresponding author: Dina R. Eremeeva, e-mail: dina-bikmullina@yandex.ru

Abstract

Introduction. Chronic placental insufficiency (CPI) is one of the leading causes of fetal growth restriction (FGR), perinatal loss, and complicated pregnancy. Currently, no validated methods for predicting CPI during pregnancy planning are available, which complicates high-risk patient stratification early and enabling timely prevention.

Aim: to develop a mathematical model for predicting CPI risk in women with a complicated obstetric history at the pre-pregnancy preparation stage.

Materials and Methods. A retrospective clinical study assessing 462 patients with a complicated obstetric history was conducted. The outcomes of previous pregnancies, concomitant extragenital diseases, circulation of criterial (anti- β_2 -glycoprotein and anti-cardiolipin antibodies, lupus anticoagulant) and non-criterial (anti-annexin 5, anti-phosphatidylserine, anti-phosphatidylinositol, anti-prothrombin, anti-human chorionic gonadotropin) antiphospholipid antibodies (APA), indicators of lymphocyte subpopulation composition, coagulation profile, and genetic thrombophilia were evaluated. Enzyme-linked immunosorbent assay, flow cytometry, ultrasound, and histological diagnostics were used. Binary logistic regression was applied to construct a prognostic model, and the diagnostic significance of the indicators was assessed using ROC curves.

Results. Detected APA high titers and/or lupus anticoagulant were associated with significantly elevated CPI incidence (63.1% vs. 4.6%; $p < 0.001$) and FGR (43.4% vs. 4.6%; $p < 0.001$). Immunological imbalance (increased percentage of B-lymphocytes and NK cells) increased CPI risk by 1.3–5.5 times. The constructed prediction model, which included indicators of immunological activity and comorbidity, demonstrated high accuracy: AUC = 0.89, sensitivity 85.7%, specificity 85.7%.

Conclusion. The developed mathematical model allows for highly accurate prediction of CPI risk developing in women with a complicated obstetric history even before pregnancy, which opens up avenues for personalized selection of preventive measures, including immunomodulatory therapy and dynamic monitoring, and contributes to lowering frequency of perinatal complications.

Keywords: chronic placental insufficiency, CPI, prediction, antiphospholipid antibodies, APA, immunological markers, obstetric complications, mathematical model, pregnancy planning

For citation: Eremeeva D.R., Zainulina M.S. Predicting chronic placental insufficiency in patients with a complicated obstetric history at pregnancy planning stage. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(1):51–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.670>.

Введение / Introduction

Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) представляет собой мультифакторное патологическое состояние, обусловленное нарушением трофобластической инвазии и ремоделирования спиральных ар-

терий, приводящее к снижению трансплацентарного кровотока, гипоксии и нутритивной недостаточности плода [1, 2]. ХПН может формироваться в течение всей беременности, однако наиболее тяжелые формы закладываются еще в I триместре на стадии плацентации. По различным данным, проявления плацентарной

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) – ключевой патогенетический механизм задержки роста плода (ЗРП), преэклампсии и перинатальных потерь у женщин с осложненным акушерским анамнезом.
- ▶ Аутоиммунные нарушения, в частности наличие антифосфолипидных антител (АФА), достоверно ассоциированы с риском развития ХПН, особенно при их выявлении до беременности.
- ▶ Иммунологический дисбаланс (повышение содержания НК-клеток и В-лимфоцитов) может нарушать иммунную толерантность на границе мать–плод, способствуя формированию ХПН.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые разработана математическая модель прогнозирования ХПН на этапе планирования беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, основанная на иммунологических предикторах.
- ▶ Установлена высокая прогностическая значимость иммунологических маркеров – титров АФА, В-лимфоцитов и НК-клеток для выявления пациенток с риском формирования ХПН еще до наступления беременности.
- ▶ Предложенная модель позволяет стратифицировать пациенток группы риска с чувствительностью и специфичностью 85,7 %, что превышает показатели существующих диагностических алгоритмов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Модель позволяет выявлять пациенток высокого риска ХПН до наступления беременности и назначать индивидуализированную прегравидарную подготовку.
- ▶ Внедрение алгоритма в клиническую практику улучшит стратификацию риска и позволит персонализировать тактику ведения беременности.
- ▶ Использование модели может снизить частоту ХПН, ЗРП и перинатальных потерь за счет раннего вмешательства и динамического мониторинга.

дисфункции выявляются у 20–60 % женщин с осложненным акушерским анамнезом, при этом в 15–20 % случаев она становится непосредственной причиной перинатальных потерь [3, 4].

С клинической точки зрения, ХПН проявляется снижением темпов роста плода, нарушениями мозгового кровотока у плода, увеличением частоты кесаревых сечений и перинатальных потерь [5]. При этом существующие методы диагностики позволяют выявлять плацентарную недостаточность лишь на развернутой стадии, что значительно ограничивает возможности коррекции нарушений и профилактики неблагоприятных исходов.

В последние годы в литературе все больше внимания уделяется роли иммунологических и аутоиммунных механизмов в патогенезе ХПН. Наиболее изученной является группа антифосфолипидных антител (АФА), которые воздействуют на эндотелий, вызывают тромбообразование, нарушают ангиогенез и имплан-

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Chronic placental insufficiency (CPI) is a major contributor to fetal growth restriction (FGR), preeclampsia, and perinatal loss, especially in patients with adverse obstetric histories.
- ▶ Detected antiphospholipid antibodies (APA) significantly associate with increased CPI risk and adverse pregnancy outcomes, even during preconception stages.
- ▶ Immune imbalance, particularly increased NK cells and B-lymphocytes, contributes to maternal-fetal immune tolerance and impaired trophoblast invasion.

What are the new findings?

- ▶ For the first time, a mathematical model based on immunological predictors for predicting CRF at pregnancy planning stage in women with complicated obstetric history has been developed.
- ▶ High diagnostic value of immunological markers – APA titers, B-lymphocytes, and NK cells for revealing patients with CPI risk before conception was demonstrated.
- ▶ The proposed model allows to stratify patients into risk groups with 85.7% sensitivity and specificity, which exceeds the performance indicators of existing diagnostic algorithms.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The model allows to early identify high-risk women before pregnancy for personalized preconception intervention.
- ▶ Introducing the algorithm into clinical practice will improve risk stratification and enable personalized pregnancy management strategies.
- ▶ Using the model can help to reduce the incidence of CPI, FGR and perinatal losses via early intervention and dynamic monitoring.

тацию [6, 7]. Помимо критериальных АФА, таких как IgG/IgM к β_2 -гликопротеину и кардиолипину, доказана клиническая значимость некритериальных антител – к аннексину 5, фосфатидилсерину и фосфатидилинозитолу [8, 9].

Существенный вклад в развитие ХПН вносят и клеточные механизмы иммунного ответа. В частности, увеличение популяции натуральных киллеров (НК-клеток), обладающих цитотоксической активностью по отношению к клеткам трофобласта, а также гиперактивность В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела, сопровождаются нарушением иммунологической толерантности на границе мать–плод [10–12]. Эти иммунные сдвиги нередко выявляются уже на этапе планирования беременности и могут служить маркерами неблагоприятного прогноза.

Однако в текущей клинической практике отсутствуют валидированные подходы к количественной оценке риска развития ХПН до наступления беременности.

Это делает невозможным полноценную стратификацию пациенток по степени риска и не позволяет своевременно внедрять индивидуальные меры профилактики, включая иммуномодулирующую терапию, коррекцию коагуляционного профиля и раннее динамическое наблюдение.

В связи с этим становится актуальной задача создания прогностических моделей, основанных на совокупной оценке иммунологических маркеров (как гуморальных, так и клеточных), с целью выявления женщин, находящихся в группе высокого риска по развитию ХПН. Такие модели могут стать основой для персонализированного подхода в прегравидарной подготовке и снизить частоту осложненного течения беременности.

С учетом вышеизложенного, особую актуальность приобретает разработка моделей прогнозирования ХПН до наступления беременности с использованием показателей аутоиммунной активности и лимфоцитарного профиля. В настоящем исследовании оценивается прогностическая значимость таких параметров, а также представлена математическая модель, предназначенная для стратификации пациенток группы риска по развитию ХПН на этапе прегравидарной подготовки.

Цель: разработать математическую модель прогнозирования риска развития ХПН у женщин с отягощенным акушерским анамнезом на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Осуществлено ретроспективное клиническое исследование, в ходе которого проанализированы исходы беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Обследованы 462 пациентки, проанализированы течение и исходы предыдущих беременностей, оценено влияние коморбидных состояний и иммунологической дисфункции. Исследование проведено с 2019 по 2023 гг. в СПб ГБУЗ РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: отягощенный перинатальными потерями или плацента-ассоциированными осложнениями (ПАО) анамнез – невынашивание беременности в I и II триместрах, ХПН, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсия (ПЭ), антенатальная гибель плода в анамнезе.

Критерии невключения: аномалии полового аппарата; доброкачественные новообразования матки больших размеров (более 5 см); истмико-цервикальная недостаточность (анатомическая); злокачественные

новообразования; тяжелая экстрагенитальная патология, включая сахарный диабет 1-го типа.

Методы исследования / Study methods

Исследуемые параметры: АФА – волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, аннексину 5, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, протромбину; хорионический гонадотропин человека (ХГЧ); субпопуляции лимфоцитов; содержание D-димера, гомоцистеина; расширенная коагулограмма; гены наследственной тромбофилии; иммуногистохимическое исследование эндометрия; коморбидные состояния.

Клинический метод / Clinical approach

Оценивали жалобы, особенности акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза, приемы наружного акушерского осмотра, артериальное давление (АД).

Иммуноферментный метод / ELISA

Определяли уровень как критериальных АФА (к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, ВА), так и некритериальных (к аннексину 5, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, протромбину, ХГЧ), а также уровень эндоглина. Содержание АФА в сыворотке периферической крови определяли с использованием тест-систем Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия). Использовали стандартные и контрольные образцы для построения калибровочной кривой. Учет результатов анализа проводили инструментально путем измерения оптической плотности на автоматическом спектрофотометре для микропланшета ELx808 (BioTek Instruments Inc., США) при длине волны 450 нм. Результаты исследования оценивали в соответствии с рекомендациями производителя и в соответствии с референсными значениями.

Концентрацию эндоглина в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного ИФА: на лунки микропланшета сорбировали моноклональные антитела (АТ) к эндоглину в течение 18 часов при +40 °С. Далее вносили по 100 мкл образцов сыворотки, инкубировали при 37 ± 2 °С в течение 1 часа, отмывали 3 раза моющим буфером и добавляли по 100 мкл АТ к эндоглину, конъюгированных с пероксидазой хрома, инкубировали 45 минут при 37 ± 2 °С, отмывали 3 раза моющим буфером и добавляли по 100 мкл субстратно-хромогенного раствора, содержащего тетраметилбензидин и перекись водорода. Планшет инкубировали в течение 5 минут в темноте. Ферментативную реакцию останавливали внесением в лунки по 50 мкл «стоп»-реагента. Учет результатов анализа проводили инструментально путем измерения оптической плотности на автоматическом фотометре для микропланшета ELx808 (BioTek Instruments Inc., США) при длине волны 450 нм.

Коагулологический метод / Coagulation test

Определяли значения фибриногена (ФГ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), антитромбина III (АТ-III), международного нормализованного отношения (МНО), D-димера, гомоцистеина, ВА с помощью теста с разбавленным ядом гадюки Рассела (скрининговый и подтверждающий тест). Определение основных параметров коагулограммы осуществляли оптическим методом на автоматическом коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) с реактивами HemosIL (Италия). Определение и оценку лабораторного теста на ВА основали на способности АФА удлинять время свертывания крови с учетом рекомендаций Международного общества по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) по выявлению ВА.

Метод проточной цитометрии / Flow cytometry

Определяли субпопуляционный состав лимфоцитов, анализировали тромбоцитарно-моноцитарные комплексы. Для анализа субпопуляции лимфоцитов использовали периферическую кровь, взятую в пробирки с антикоагулянтом (гепарин). На следующем этапе 50 мкл крови переносили в пробирки, содержащие стандартное количество флуоресцентных микрочастиц, и проводили инкубацию лимфоцитов крови со смесью моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами (анти-CD3-FITC, анти-CD16-PE, анти-CD56-PE, анти-CD45-PerCP-Cy5.5, анти-CD4-PE-Cy7, анти-CD19-APC, анти-CD8-APC-Cy7), взятой в количестве 20 мкл. Инкубацию проводили в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. Затем к образцам добавляли 450 мкл лизирующего раствора и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. Затем методом проточной цитометрии определяли экспрессию дифференцировочных антигенов (CD3, CD4, CD8, CD19 и CD16+56). После проведения измерений определяли относительное содержание Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток в процентах (%) к общему количеству лимфоцитов, а также рассчитывали их абсолютное содержание в 1 мкл крови, исходя из анализа концентрации флуоресцентных микрочастиц.

Ультразвуковой метод / Ultrasound testing

Ультразвуковые исследования проводили при беременности в 11–14, 19–21, 30–32 недели, при выявлении ХПН повторяли в III триместре с частотой 1 раз в 2 недели. Исследование проводили на диагностических ультразвуковых аппаратах Voluson E6, Voluson S8, Voluson E10 и Voluson-730 Expert (GE, США) с доплеровским блоком. Использовали трансабдоминальный конвексный датчик с частотой 2–9 МГц, работающий в импульсном режиме. Предполагаемую массу плода вычисляли автоматически по формуле F.P. Hadlock

с соавт. [13]. Диагноз задержки роста плода (ЗРП) устанавливали на основании международного консенсуса Delphi, 2016 [14]. Доплерометрическое исследование кровотока проводили в артериях пуповины, средней мозговой артерии плода, а также в правой и левой маточных артериях беременной. Для предотвращения низкочастотных сигналов от пульсации сосудистых стенок применяли фильтры на уровне 100 Гц. При выполнении качественного анализа кривых скоростей кровотока вычисляли пульсационный индекс. С целью выявления признаков централизации плодово-плацентарного кровотока вычисляли церебро-плацентарное отношение. Степень нарушения гемодинамики определяли по классификации Н.Г. Павловой с соавт. [15].

Гистологический метод исследования плацент / Placental histological examination

Для гистологического исследования плацент образцы фиксировали в 10 % формалине в течение 24–48 часов при комнатной температуре. После фиксации ткани промывали, обезвоживали через серию спиртов возрастающей концентрации, обрабатывали ксилолом и заливали в парафин. Парафиновые блоки нарезали на микротоме на срезы толщиной 4–5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином для визуализации под микроскопом. Микроскопический анализ включал оценку морфологического состояния ворсинчатого дерева, наличие инфарктов, фибриноидных отложений, воспалительных изменений и других патологических признаков. Полуколичественно оценивали наличие тромбов и воспалительных инфильтратов.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения StatTech версии 4.1.1 (ООО «Статтех», Россия). Для проверки соответствия количественных данных нормальному распределению использовали критерий Шапиро–Уилка при объеме выборки менее 50 наблюдений и критерий Колмогорова–Смирнова при объеме выборки свыше 50 наблюдений. Параметрические данные, соответствующие нормальному распределению, представляли через средние арифметические значения (M) и стандартные отклонения (SD), а также через 95 % доверительные интервалы (ДИ). Категориальные переменные описывали с использованием абсолютных и процентных значений. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывали отношение шансов (ОШ; англ. odds ratio, OR) с 95% ДИ. Сравнение двух групп по количественным переменным с нормальным распределением при равенстве дисперсий проводили с применением t-критерия Стьюдента, а при различии дисперсий – с использованием t-критерия Уэлча. Для оценки диагностической значимости количественных переменных в прогнозировании определенных исходов

применяли анализ ROC-кривых. Оптимальное разделяющее значение количественного признака (cut-off) определяли по максимальному значению индекса Юдена. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты / Results

Клинико-анамнестическая характеристика / Clinical and anamnestic characteristics

Средний возраст пациенток составил $33,2 \pm 2,1$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $25,8 \pm 1,4$. ПАО в анамнезе встречались со следующей частотой: ПОНРП – в 5,5 %, антенатальная гибель плода – в 9,39 % случаев, тяжелая ПЭ – в 2,0 %, преждевременные роды – в 11,0 %, предыдущая беременность закончилась живорождением детей с задержкой роста – у 7,5 %; невынашивание в I триместре было в 46,5 %, невынашивание во II триместре – в 28,3 % случаях.

У 79,2 % женщин были выявлены высокие титры АФА и/или ВА, диагностические титры критерильных АФА обнаружены у 21,7 % пациенток, некритерильных АФА – у 14,0 % женщин, высокий уровень ВА был у 55,8 % обследованных. Сравнительный анализ частоты перинатальных потерь и ПАО у женщин с но-

сительством АФА и женщин без АФА позволил определить следующее.

Абсолютные риски развития плацента-ассоциированных осложнений и перинатальных потерь / Absolute risks for developing placenta-associated complications and perinatal losses

Мы провели сравнительный анализ анамнеза пациенток с высоким титром критерильных АФА и без него. При повышении выше референсных значений уровня критерильных АФА неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) встречались в 1,8 раза чаще, чем у пациенток с нормальным титром АФА (22,6 и 12,5 % соответственно; $p = 0,047$); значимо различалась частота ПОНРП (9,7 и 2,7 % соответственно; $p = 0,026$) и гестационной артериальной гипертензии (АГ) (35,5 и 18,8 % соответственно; $p = 0,005$); ПЭ развивалась в 5,4 раза чаще у пациенток с высокими титрами АФА (19,4 и 3,6 % соответственно; $p < 0,001$), ХПН – чаще в 1,7 раза (74,2 и 42,9 % соответственно; $p < 0,001$), ЗРП – в 2,4 раза чаще (61,3 и 25,9 % соответственно; $p < 0,001$). Частота антенатальной гибели плода, двух, трех и более потерь беременности значимо не различалась при нормальном уровне и высоких титрах критерильных АФА (рис. 1).

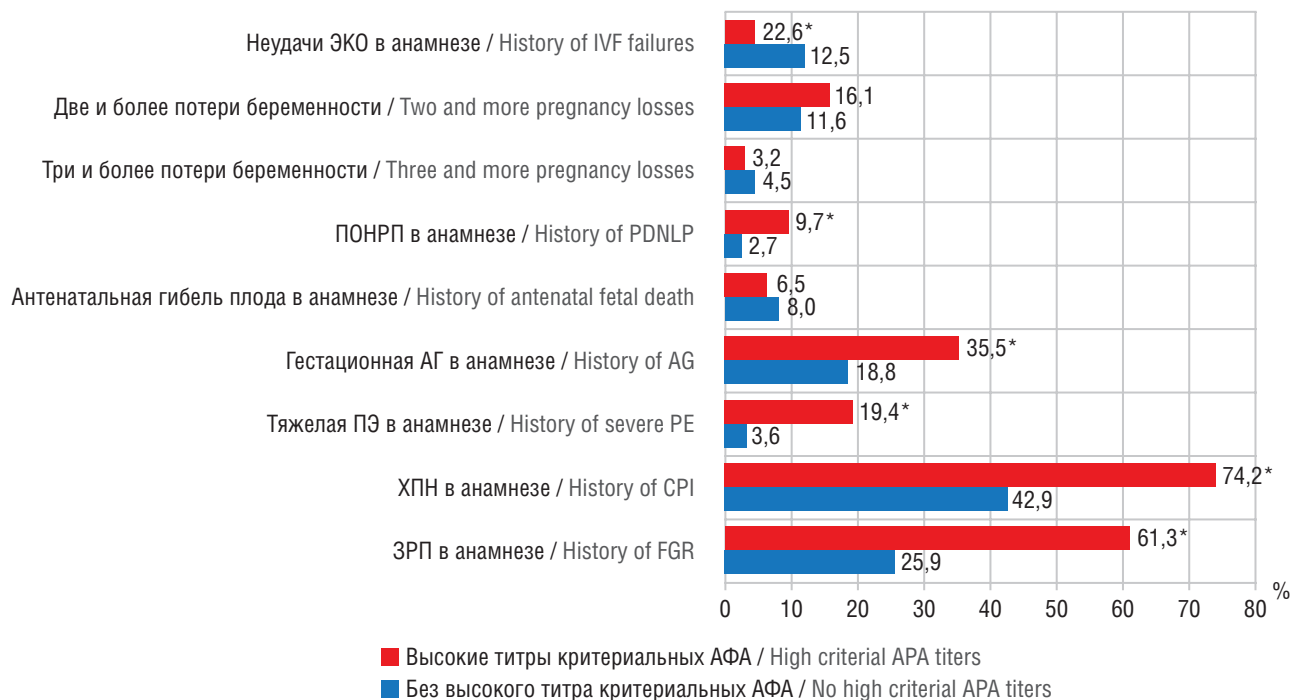


Рисунок 1. Структура и частота перинатальных потерь и плацента-ассоциированных осложнений у пациенток при наличии и отсутствии высоких титров критерильных антифосфолипидных антител (АФА).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия показателей статистически значимы; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; АГ – артериальная гипертензия; ПЭ – преэклампсия; ХПН – хроническая плацентарная недостаточность; ЗРП – задержка роста плода.

Figure 1. Pattern and frequency of perinatal losses and placenta-associated complications in patients with/without high criterial antiphospholipid antibodies (APA) titers.

Note: * $p < 0.05$ – denotes significant differences; IVF – in vitro fertilization; PDNLP – premature detachment of a normally located placenta; AG – arterial hypertension; PE – preeclampsia; CPI – chronic placental insufficiency; FGR – fetal growth restriction.

При повышении выше референсных значений уровня некритериальных АФА неудачные попытки ЭКО встречались в 1,9 раза чаще, чем у женщин с нормальными показателями данных АТ (25,0 и 13,0 % соответственно; $p = 0,047$); значимо отличалась частота развития ПЭ – в 2,7 раза (20,0 и 7,4 % соответственно; $p = 0,010$), ХПН – в 1,5 раза (70,0 и 46,3 % соответственно; $p = 0,006$), ЗРП диагностировалась в 1,6 раза чаще у пациенток с высокими уровнями АТ (50,0 и 30,9 % соответственно; $p = 0,018$). Частота других осложнений значимо не различалась (рис. 2).

При сравнении частоты ПАО у пациенток с высоким уровнем ВА и нормальным его содержанием значимые различия были выявлены только в отношении ХПН – она встречалась в 1,5 раза чаще (57,5 и 39,1 % соответственно; $p = 0,001$) и ЗРП – также в 1,5 раза чаще у пациенток с высоким ВА (40,2 и 26,1 % соответственно; $p = 0,009$). Частота других осложнений значимо не различалась (рис. 3).

Анализ частоты перинатальных потерь и ПАО у женщин с высоким уровнем АФА (критериальных и некритериальных) и/или высоким уровнем ВА показал, что значимо чаще встречались неудачные попытки ЭКО – в 5,5 раза чаще (17,2 и 3,1 % соответ-

ственно; $p = 0,004$); 2 и более потери беременности в анамнезе были в 2 раза чаще (28,1 и 13,9 % соответственно; $p = 0,007$), 3 и более потери осложняли анамнез в 4,7 раза чаще (15,6 и 3,3 % соответственно; $p < 0,001$), значимо отличалась частота гестационной АГ (24,6 и 6,2 % соответственно; $p = 0,001$), ХПН (63,1 и 4,6 % соответственно; $p < 0,001$), ЗРП (43,4 и 4,6 % соответственно; $p < 0,001$). Частота антенатальной гибели плода, ПОНРП, а также ПЭ значимо не различалась в этих группах (рис. 4).

Относительные риски развития ПАО и перинатальных потерь с учетом коморбидности и наличия иммунологических нарушений (дисбаланс иммунокомпетентных клеток, циркуляция АФА) / Relative risks for developing placenta-associated complications and perinatal losses accounting for comorbidity and detected immunological disorders (imbalanced immunocompetent cells, circulating APA)

Были рассчитаны шансы развития неблагоприятных исходов беременности у женщин с различными коморбидными состояниями, а также при наличии диагностических титров критериальных и некритериальных АФА и нарушений субпопуляционного состава лимфоцитов (табл. 1).

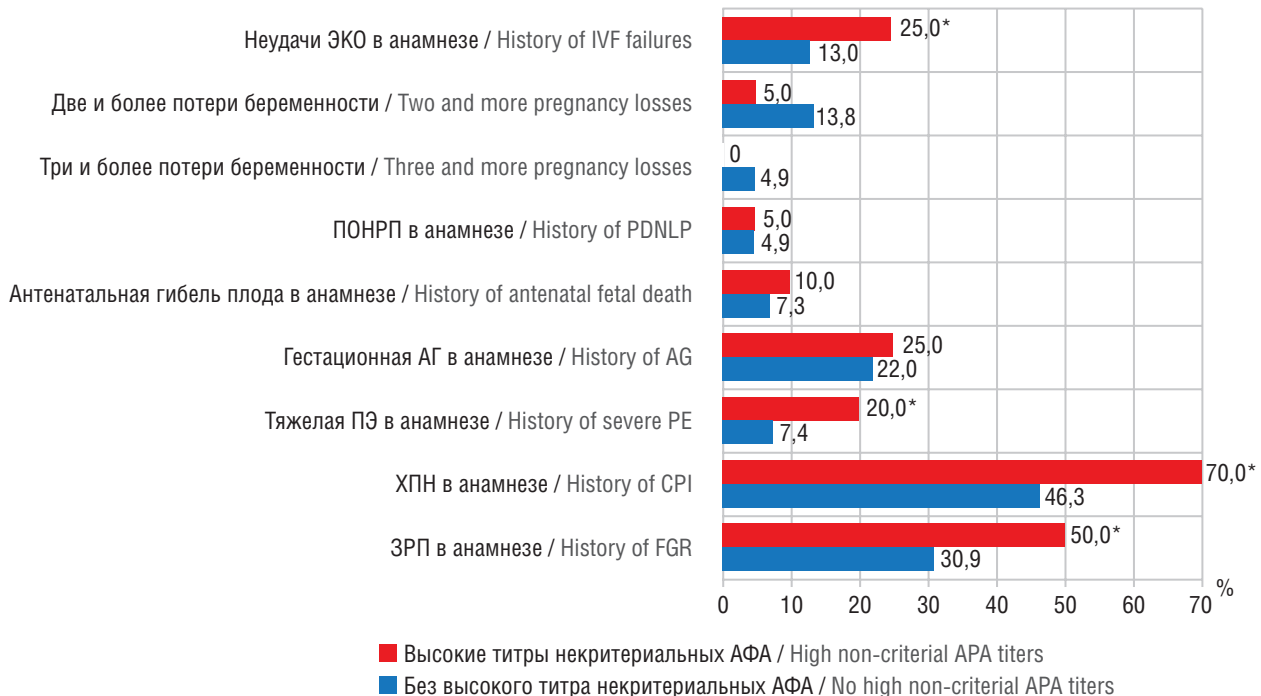


Рисунок 2. Структура и частота перинатальных потерь и плацента-ассоциированных осложнений у пациенток при наличии и отсутствии высоких титров некритериальных антифосфолипидных антител (АФА).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия показателей статистически значимы; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; АГ – артериальная гипертензия; ПЭ – преэклампсия; ХПН – хроническая плацентарная недостаточность; ЗРП – задержка роста плода.

Figure 2. Pattern and frequency of perinatal losses and placenta-associated complications in patients with/without high non-criteria antiphospholipid antibodies (APA) titers.

Note: * $p < 0,05$ – denotes significant differences; IVF – in vitro fertilization; PDNLP – premature detachment of a normally located placenta; AG – arterial hypertension; PE – preeclampsia; CPI – chronic placental insufficiency; FGR – fetal growth restriction.

Прогнозирование развития хронической плацентарной недостаточности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом на этапе планирования беременности

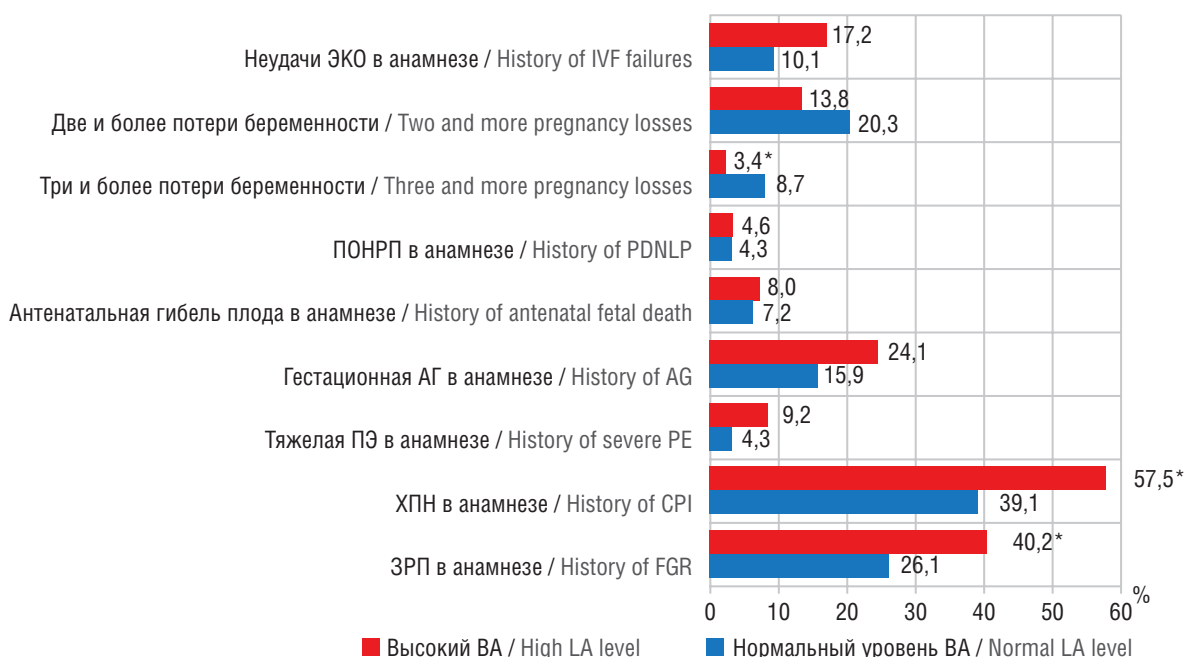


Рисунок 3. Структура и частота перинатальных потерь и плацента-ассоциированных осложнений у пациенток при наличии высокого и нормального уровня волчаночного антикоагулянта (ВА).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия показателей статистически значимы; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; АГ – артериальная гипертензия; ПЭ – преэклампсия; ХПН – хроническая плацентарная недостаточность; ЗРП – задержка роста плода.

Figure 3. Pattern and frequency of perinatal losses and placenta-associated complications in patients with high and normal lupus anticoagulant (LA) levels.

Note: * $p < 0.05$ – denotes significant differences; IVF – in vitro fertilization; PDNLP – premature detachment of a normally located placenta; AG – arterial hypertension; PE – preeclampsia; CPI – chronic placental insufficiency; FGR – fetal growth restriction.

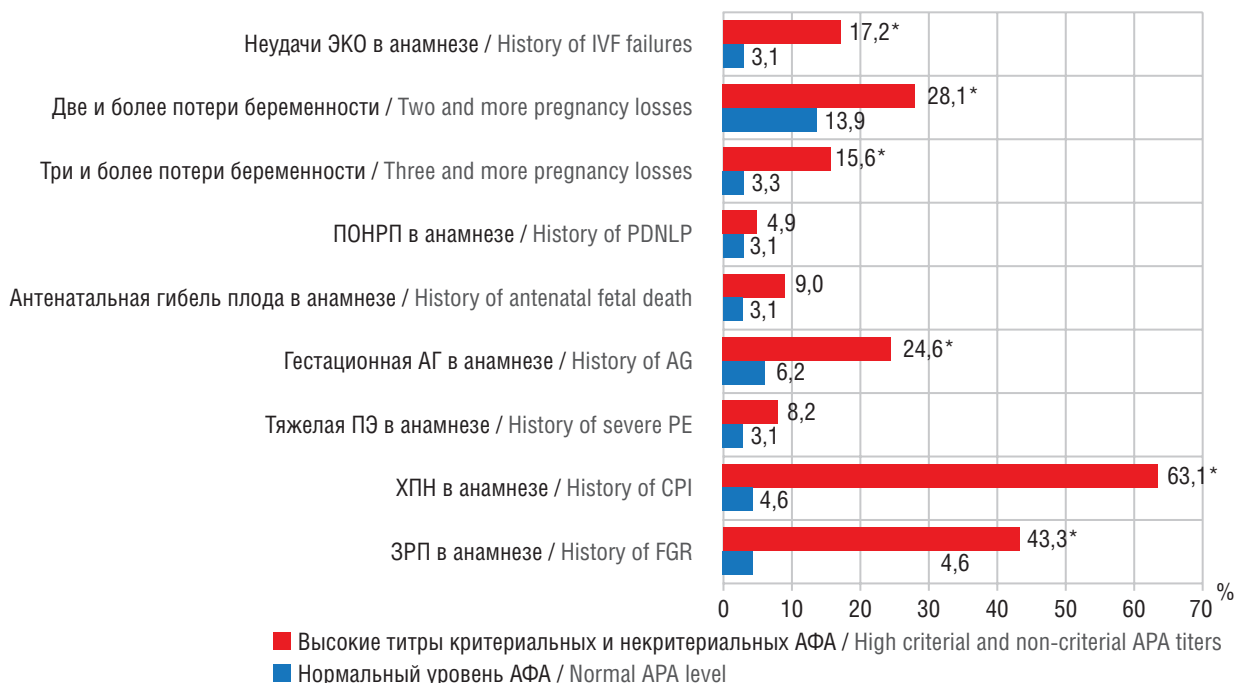


Рисунок 4. Структура и частота перинатальных потерь и плацента-ассоциированных осложнений у пациенток с высокими титрами критерияльных и некритерияльных антифосфолипидных антител (АФА) и при их отсутствии.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия показателей статистически значимы; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; АГ – артериальная гипертензия; ПЭ – преэклампсия; ХПН – хроническая плацентарная недостаточность; ЗРП – задержка роста плода.

Figure 4. Pattern and frequency of perinatal losses and placenta-associated complications in patients with/without high criterial and non-criterial antiphospholipid antibodies (APA) titers.

Note: * $p < 0.05$ – denotes significant differences; IVF – in vitro fertilization; PDNLP – premature detachment of a normally located placenta; AG – arterial hypertension; PE – preeclampsia; CPI – chronic placental insufficiency; FGR – fetal growth restriction.

Таблица 1 (начало). Выявленные статистически значимые ($p < 0,05$) значения шансов развития плацента-ассоциированных осложнений.

Table 1 (beginning). Identified statistically significant ($p < 0.05$) odds ratio for placenta-associated complications.

Осложнения Complications	Отношение шансов Odds ratio	95 % ДИ 95 % CI
<i>Хроническая артериальная гипертензия / Chronic hypertension</i>		
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	4,381	1,307–14,679
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	3,850	1,238–11,972
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	4,255	1,550–11,685
<i>Хронический пиелонефрит / Chronic pyelonephritis</i>		
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	2,467	1,127–5,400
<i>Хронический цистит / Chronic cystitis</i>		
Аntenатальная гибель плода / Antenatal fetal death	6,455	1,119–37,215
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	7,750	5,300–26,860
<i>Мочекаменная болезнь / Urolithiasis</i>		
Неудачные попытки ЭКО / Failed IVF attempts	5,500	2,714–21,164
Преэклампсия / Preeclampsia	4,5	1,424–9,872
<i>Наследственная тромбофилия / Hereditary thrombophilia</i>		
Неудачные попытки ЭКО / Failed IVF attempts	3,500	1,398–8,763
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	2,983	1,277–6,968
<i>Варикозная болезнь / Varicose veins</i>		
Гестационная артериальная гипертензия / Gestational hypertension	2,162	1,134–4,123
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	9,769	1,743–14,742
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	3,857	2,007–7,413
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	1,907	1,059–3,432
<i>Гипергомоцистеинемия / Hyperhomocysteinemia</i>		
Аntenатальная гибель плода / Antenatal fetal death	3,164	1,310–7,640
Гестационная артериальная гипертензия / Gestational hypertension	2,200	1,259–3,844
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	3,200	1,988–5,150
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	2,381	1,472–3,852
<i>Аутоиммунный тиреоидит / Autoimmune thyroiditis</i>		
Преэклампсия / Preeclampsia	3,250	1,182–8,937
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	2,246	1,080–4,671
<i>Субклинический гипотиреоз / Subclinical hypothyroidism</i>		
Аntenатальная гибель плода / Antenatal fetal death	3,069	1,294–7,280
Преэклампсия / Preeclampsia	3,611	1,483–8,792
<i>Ожирение / Obesity</i>		
Гестационная артериальная гипертензия / Gestational hypertension	2,628	1,340–5,154
Преэклампсия / Preeclampsia	6,322	2,771–14,420
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	2,007	1,056–3,813
<i>Диагностические титры критериальных АФА / High titers of criterial APA</i>		
ПОНРП / PDNLP	3,893	1,209–12,531
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	7,655	1,368–42,828
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	3,833	2,047–7,179
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	4,532	2,507–8,192

Прогнозирование развития хронической плацентарной недостаточности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом на этапе планирования беременности

Таблица 1 (окончание). Выявленные статистически значимые ($p < 0,05$) значения шансов развития плацента-ассоциированных осложнений.

Table 1 (ending). Identified statistically significant ($p < 0.05$) odds ratio for placenta-associated complications.

Осложнения Complications	Отношение шансов Odds ratio	95 % ДИ 95 % CI
<i>Диагностические титры некртериальных АФА / High titers of non-criterial APA</i>		
Преэклампсия / Preeclampsia	3,139	1,262–7,809
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	2,702	1,314–5,557
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	2,237	1,138–4,399
<i>Высокие титры АФА (критериальные и/или некртериальные) / High titers of criterial and/or non-criterial APA</i>		
Неудачные попытки ЭКО / Failed IVF attempts	6,446	1,517–27,390
Гестационная артериальная гипертензия / Gestational hypertension	4,891	1,706–14,023
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	22,022	13,465–360,204
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	9,919	6,069–162,142
<i>Нарушение иммунологического профиля / Immunological profile disorder</i>		
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	5,471	1,527–56,746
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	1,322	1,410–4,264

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; АФА – антифосфолипидные антитела; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note: IVF – in vitro fertilization; PDNLP – premature detachment of a normally located placenta; APA – antiphospholipid antibodies; VA – lupus anticoagulant; 95 % CI – 95 % confidence interval.

У пациенток с установленным диагнозом хронической АГ статистически значимо выше относительные риски развития тяжелой ПЭ (OR = 4,381; 95 % ДИ = 1,307–14,679), ХПН (OR = 3,850; 95 % ДИ = 1,23–11,972), ЗРП (OR = 4,255, 95 % ДИ = 1,550–11,685). При наличии хронического пиелонефрита относительные риски развития ХПН выше в 2,467 раза ($p < 0,05$). У женщин с диагнозом хронический цистит статистически значимо чаще встречается антенатальная гибель плода и тяжелая ПЭ (в 6,455 и 7,750 раза; $p < 0,05$). Наличие мочекаменной болезни значимо увеличивает риски неудачных попыток ЭКО (OR = 5,500; 95 % ДИ = 2,714–21,164) и ПЭ (OR = 4,5; 95 % ДИ = 1,424–9,872). При диагностированной варикозной болезни относительные риски гестационной АГ выше в 2,162 раза, тяжелой ПЭ – в 9,769 раза, ХПН – в 3,857 раза, ЗРП – в 1,907 раза ($p < 0,05$).

Наследственная тромбофилия повышает риски развития ЗРП в 2,983 раза, а также неудачных попыток ЭКО в 3,5 раза.

Статистически значимо выше риски развития антенатальной гибели плода (OR = 3,164; 95 % ДИ = 1,310–7,640), гестационной АГ (OR = 2,2; 95 % ДИ = 1,259–3,844); ХПН (OR = 3,200; 95 % ДИ = 1,988–5,150), ЗРП (OR = 2,381, 95 % ДИ = 1,472–3,852) у пациенток с гипергомоцистеинемией.

Установленный у женщины диагноз аутоиммунного тиреоидита (АИТ) статистически значимо повышает шансы возникновения ПЭ в 3,250 раза и ХПН в 2,246 раза. Субклинический гипотиреоз у пациентки увеличивает риски антенатальной гибели плода (OR = 3,069) и ПЭ (OR = 3,611).

Наличие у женщины ожирения статистически значимо увеличивает относительные риски развития гестационной АГ (OR = 2,628; 95 % ДИ = 1,340–5,154), ПЭ (OR = 6,322; 95 % ДИ = 2,771–14,420) и ХПН (OR = 2,007; 95 % ДИ = 1,056–3,813).

Пациентки с диагностическими титрами критериальных АФА имеют высокие шансы таких осложнений, как ПОНРП (OR = 3,893; 95 % ДИ = 1,209–12,531), тяжелая ПЭ (OR = 7,655; 95 % ДИ = 1,368–42,828), ХПН (OR = 3,833; 95 % ДИ = 2,047–7,179), ЗРП (OR = 4,532; 95 % ДИ = 2,507–8,192). При выявлении высоких уровней некртериальных АФА выше риски возникновения ПЭ (OR = 3,139; 95 % ДИ = 1,262–7,809), ХПН (OR = 2,702; 95 % ДИ = 1,314–5,557), ЗРП (OR = 2,237; 95 % ДИ = 1,138–4,399).

У пациенток с изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов достоверно выше шансы тяжелой ПЭ (OR = 5,471; 95 % ДИ = 1,527–56,746) и ХПН (OR = 1,322; 95 % ДИ 1,410–4,264).

Таким образом, для пациенток, у которых на фоне иммунологических нарушений развиваются неблагоприятные перинатальные исходы, факторами коморбидности на этапе планирования беременности являются: хроническая АГ, ожирение, варикозная болезнь, АИТ, субклинический гипотиреоз, наследственная тромбофилия, гипергомоцистеинемия, хронический пиелонефрит, хронический цистит, мочекаменная болезнь.

Наибольшее увеличение отношения шансов наблюдается при хронической АГ, ожирении и наличии высоких уровней АФА в отношении риска развития тяжелой ПЭ, гестационной АГ и ХПН, а также ЗРП. Это указыва-

ет на критическую роль указанных состояний в патогенезе ПАО, что подчеркивает важность тщательного мониторинга и управления этими заболеваниями, начиная с этапа планирования беременности.

В целом, данные подтверждают важность комплексного подхода к предварительной оценке состояния здоровья женщин перед и во время беременности, а также необходимость адекватного лечения и мониторинга заболеваний, которые могут увеличить риск развития ПАО.

Построение прогностической модели для определения вероятности развития хронической плацентарной недостаточности на этапе планирования беременности / Constructing a prognostic model to assess probability of developing chronic placental insufficiency at pregnancy planning stage

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ХПН в зависимости от наличия диагностических титров АФА (критериальных и/или некритериальных), НК-клеток, В-лимфоцитов. Наблюдаемая зависимость описывается формулой (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%, \quad (1)$$

где P – риск развития хронической плацентарной недостаточности (%); z – уравнение регрессии; e – основание натуральных логарифмов.

Расчет z проводится по формуле (2):

$$z = -4,529 - 1,092X_{\text{Диагностические титры АФА}} + 0,003X_{\text{НК-клетки}} + 0,330X_{\text{В-лимфоциты (CD19+)}} \quad (2),$$

где $X_{\text{Диагностические титры АФА}}$ – 0 – без АФА, 1 – диагностические титры критериальных и/или некритериальных АФА; $X_{\text{НК-клетки}}$ – НК-клетки (%); $X_{\text{В-лимфоциты (CD19+)}}$ – В-лимфоциты (CD19+) (%).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 50,3 % наблюдаемой дисперсии ХПН.

При увеличении В-лимфоцитов (CD19+) на 1,0 % шансы ХПН увеличивались в 1,4 раза.

В **таблице 2** и на **рисунке 5** отражена связь предикторов модели для прогнозирования ХПН.

При оценке зависимости вероятности ХПН от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (**рис. 6, 7**).

Площадь под ROC-кривой составила $0,878 \pm 0,064$ с 95% ДИ = $0,752-1,000$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,336. Хроническая плацентарная недостаточность прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7 % и 85,7 %, соответственно (**табл. 3**).

Таким образом, представленная модель предлагает значительные возможности для ранней диагностики и превентивного управления риском ХПН, основываясь на анализе иммунологических маркеров, что, в свою очередь, способствует улучшению исходов беременности и снижению риска осложнений как для матери, так и для плода.

Таблица 2. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития хронической плацентарной недостаточности.

Table 2. Characteristics for the association between model predictors and probability of developing chronic placental insufficiency.

Предикторы Predictors	Без корректировки на другие переменные Unadjusted		С корректировкой на другие переменные Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Диагностические титры АФА (критериальные и/или некритериальные) / Diagnostic criterial and/or non-criterial APA titers	0,364; 0,090–1,462	0,044*	0,335; 0,056–1,992	0,230
НК-клетки / NK cells	0,821; 0,683–0,988	0,037*	1,003; 0,798–1,260	0,983
В-лимфоциты (CD19+) / B-lymphocytes (CD19+)	1,354; 1,083–1,692	0,008*	1,390; 1,045–1,850	0,024*

Примечание: * $p < 0,05$ – влияние предиктора статистически значимо; COR – нескорректированное отношение шансов; AOR – скорректированное отношение шансов; АФА – антифосфолипидные антитела; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note: * $p < 0,05$ – denotes a significant predictor-related effect; COR – crude odds ratio; AOR – adjusted odds ratio; APA – antiphospholipid antibodies; 95 % CI – 95 % confidence interval.

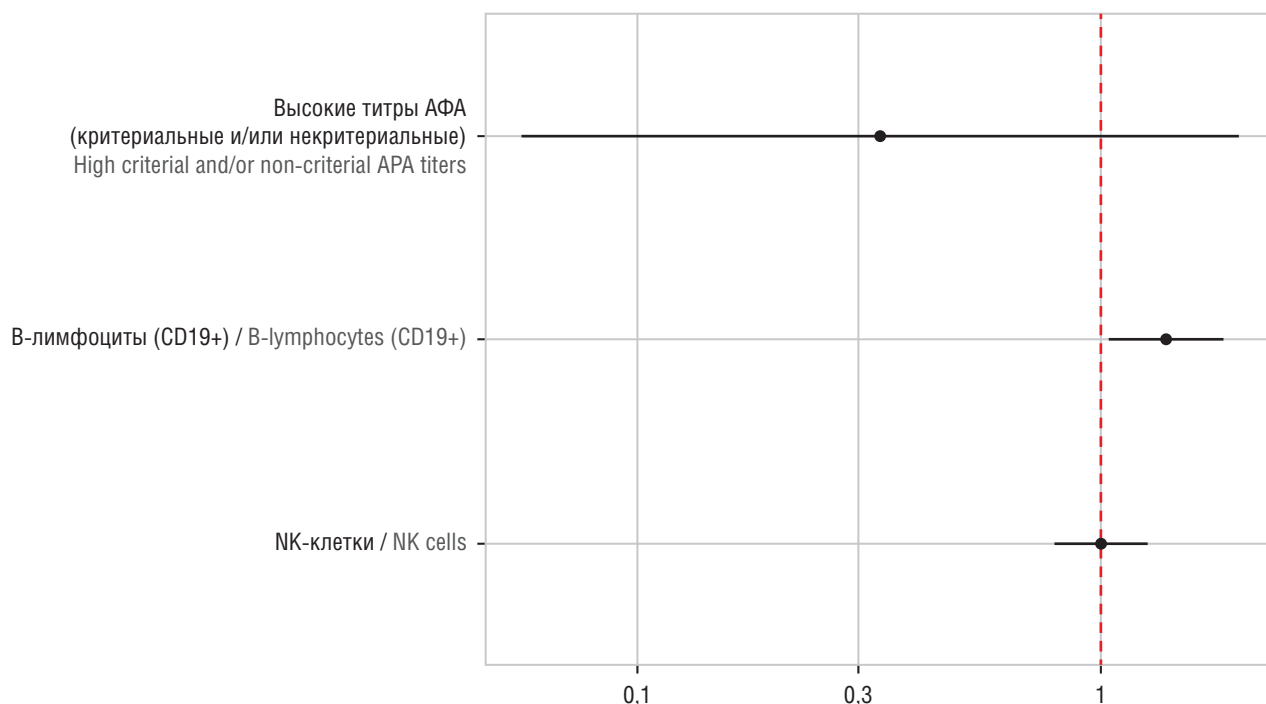


Рисунок 5. Оценка отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) для изучаемых предикторов хронической плацентарной недостаточности.

Примечание: АФА – антифосфолипидные антитела.

Figure 5. Estimating odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (CI) for studied predictors of chronic placental insufficiency.

Note: APA – antiphospholipid antibodies.

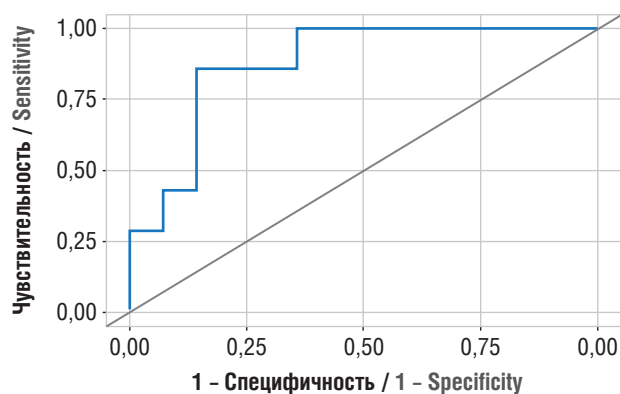


Рисунок 5. Оценка отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) для изучаемых предикторов хронической плацентарной недостаточности.

Примечание: АФА – антифосфолипидные антитела.

Figure 5. Estimating odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (CI) for studied predictors of chronic placental insufficiency.

Note: APA – antiphospholipid antibodies.

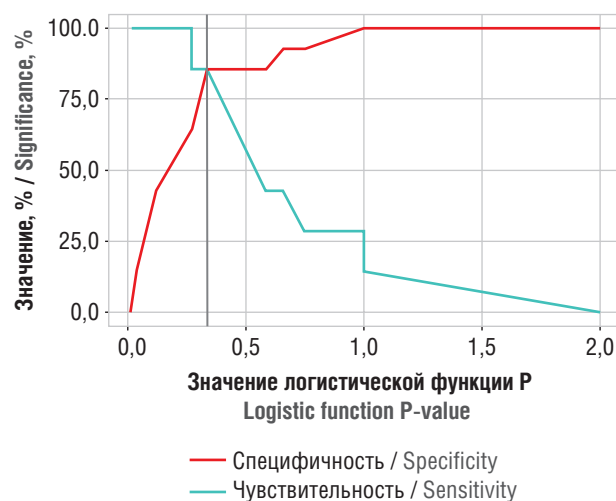


Рисунок 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития хронической плацентарной недостаточности от значения логистической функции P.

Figure 6. ROC curve characterizing the probability of developing chronic placental insufficiency based on the logistic function P value.

Таблица 3. Пороговые значения логистической функции P.

Table 3. Logistic P function thresholds.

Порог / Threshold	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %	Положительная прогностическая ценность, % / Positive predictive value, %	Отрицательная прогностическая ценность, % / Negative predictive value, %
0,336	85,7	85,7	85,7	85,7

Обсуждение / Discussion

Хроническая плацентарная недостаточность является одним из ключевых патогенетических звеньев в структуре перинатальных потерь и осложненного течения беременности. Согласно данным литературы и настоящего исследования, формирование ХПН связано с нарушениями процессов имплантации и плацентации, дисфункцией эндотелия и иммунной толерантности на границе мать–плод [16–18]. Современные подходы к прогнозированию риска ХПН остаются ограниченными, что затрудняет проведение своевременной профилактики и индивидуализацию ведения пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

В настоящем исследовании разработана математическая модель прогнозирования риска развития ХПН на этапе планирования беременности, основанная на комплексной оценке иммунологических маркеров (критериальные и некритериальные АФА, НК-клетки, В-лимфоциты). Модель продемонстрировала высокую чувствительность (85,7 %) и специфичность (85,7 %), что значительно превышает показатели большинства ранее предложенных алгоритмов стратификации риска [19–21]. Полученные результаты согласуются с выводами J.M. Moore с соавт. [22] и K. Racicot с соавт. [23], указывающими на ключевую роль иммунного дисбаланса в патогенезе ПАО и перинатальных потерь.

Повышение выше референсных значений уровня АФА и повышение относительного содержания В-лимфоцитов и НК-клеток в крови женщины до наступления беременности ассоциировались с трех- и более кратным увеличением риска реализации ХПН и ЗРП. Эти данные подтверждают ранее опубликованные результаты G.A. Dekker с соавт. [24] и M. Tong с соавт. [25, 26], указывающие на связь аутоиммунной активности с нарушением процессов ангиогенеза и васкулогенеза в плаценте. В нашем исследовании была показана значимая корреляция между титрами АФА и экспрессией маркеров апоптоза и инвазии трофобласта (аннексин 5, Kissreptine, CD34+) в плаценте, что патогенетически объясняет прогностическую ценность иммунологических показателей [27].

Разработанная модель основана на методе бинарной логистической регрессии и позволяет не только количественно оценить вероятность развития ХПН, но и выделить группу женщин высокого риска для проведения прегравидарной иммуномодулирующей профилактики. Ранее проведенные исследования, включая работу J. Kornacki с соавт. (2021), показали значимость маркеров ангиогенеза – плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PlGF), растворимой Fms-подобной тирозинкиназы-1 (англ. soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1), эндоглина в прогнозировании осложнений беременности [28]. В отличие от этих подходов, предложенная нами модель интегрирует кле-

точные и гуморальные компоненты иммунного ответа, обеспечивая более высокую точность прогнозирования уже на доконцепционном этапе.

Практическая значимость предложенной модели заключается в возможности раннего выявления пациенток, у которых патогенетически обосновано проведение иммуномодулирующей терапии, включая внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), что было подтверждено нашими клиническими исследованиями [27]. Иммуноглобулинотерапия в прегравидарном периоде и ранние сроки беременности сопровождалась значимым снижением титров АФА, нормализацией маркеров воспаления и адгезии, улучшением экспрессии факторов васкулогенеза в плаценте. Эти данные согласуются с результатами рандомизированных исследований, опубликованных R. Egerup с соавт. [29], и рекомендациями EULAR [30, 31], которые рассматривают ВВИГ как компонент комплексного ведения пациенток с тяжелыми формами антифосфолипидного синдрома.

Преимущества и ограничения исследования / Study benefits and limitations

Дополнительным преимуществом модели является возможность интеграции в клинические информационные системы и электронные регистры пациенток группы риска. Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный дизайн и необходимость валидации модели на независимых выборках. В дальнейшем предполагается проведение многоцентровых проспективных исследований для подтверждения полученных результатов и оценки влияния внедрения прогностической модели на частоту неблагоприятных исходов беременности.

Заключение / Conclusion

Разработанная математическая модель прогнозирования риска развития ХПН на этапе планирования беременности обладает высокой прогностической ценностью и клинической значимостью. Интеграция иммунологических маркеров (АФА, НК-клетки, В-лимфоциты) и учет коморбидных состояний позволяют с высокой точностью стратифицировать женщин группы риска, обосновывать назначение патогенетически направленной профилактики и проводить индивидуализованное ведение беременности.

Внедрение данной модели в клиническую практику способствует ранней идентификации пациенток с высоким риском реализации ХПН и перинатальных потерь, оптимизации прегравидарной подготовки и улучшению репродуктивных исходов. Модель может служить основой для разработки национальных клинических рекомендаций по прогнозированию и профилактике ПАО, а также интеграции персонализированных стратегий ведения беременностей высокого риска.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 30.07.2025. В доработанном виде: 05.10.2025. Принята к печати: 17.11.2025. Опубликована: 28.02.2025.	Received: 30.07.2025. Revision received: 05.10.2025. Accepted: 17.11.2025. Published: 28.02.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 9 от 27.12.2019.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethical Committee of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Protocol No. 9 dated of 27.12.2019.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик dina-bikmullina@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox dina-bikmullina@yandex.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1080 p.
- Mayrlink J., Costa M.L., Cecatti J.G. Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology and prediction. *Sci World J.* 2018;2018(1):6268276. <https://doi.org/10.1155/2018/6268276>.
- Воронцова З.А., Жилияева О.Д., Золотарева С.Н., Логачева В.В. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2021;15(1):35–46. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-1-5>.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>.
- Mifsud W., Sebire N.J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117–28. <https://doi.org/10.1159/000359969>.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- Branch D.W., Gibson M., Silver R.M. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1740–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1005330>.
- Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(11):1033–44. <https://doi.org/10.1056/nejmra1112830>.
- Оруджова Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В. и др. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(2):189–200. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.
- Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:387–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>.
- Guleria I., Pollard J.W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy. *Nat Med.* 2000;6(5):589–93. <https://doi.org/10.1038/75074>.
- Kwak J.Y.H., Beaman K.D., Gilman-Sachs A. et al. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood

- lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 1995;34(2):93–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1995.tb00924.x>.
13. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharmar R.S. et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4).
 14. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
 15. Павлова Н.Г., Аржанова О.Н., Зайнулина М.С., Колобов А.В. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие. СПб, 2007. 28 с.
 16. Игнатко И.В., Денисова Ю.В., Филиппова Ю.А., Дубинин А.О. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода. *Уральский медицинский журнал.* 2020;(12):91–7. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.12.22>.
 17. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам. *М.: Медицина*, 2007. 344 с.
 18. Erkan D., Aguiar C.L., Andrade D. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):685–96. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01>.
 19. Tong M., Johansson C., Xiao F. et al. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarmin-g for preeclampsia. *Sci Rep.* 2017;7:16556. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16448-5>.
 20. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: A systematic review of their In vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):97–118. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu049>.
 21. Hoxha A., Tormene D., Campello E., Simioni P. Treatment of refractory/high-risk pregnancies with antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Front Pharmacol.* 2022;13:849692. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.849692>.
 22. Moore J.M., Nahlen B.L., Lal A.A., Udhayakumar V. Immunologic memory in the placenta: a lymphocyte recirculation hypothesis. *Med Hypotheses.* 2000;54(3):505–10. <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0888>.
 23. Racicot K., Kwon J.Y., Aldo P. et al. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):107–16. <https://doi.org/10.1111/aji.12289>.
 24. Dekker G.A. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):422. <https://doi.org/10.1097/00003081-199909000-00002>.
 25. Tong M., Abrahams V.M. Immunology of the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):49–63. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.006>.
 26. Tong M., Kayani T., Jones D.M. et al. Antiphospholipid antibodies increase endometrial stromal cell decidualization, senescence, and inflammation via toll-like receptor 4, reactive oxygen species, and p38 MAPK signaling. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(6):1001–12. <https://doi.org/10.1002/art.42068>.
 27. Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Оценка эффективности профилактики плацента-ассоциированных осложнений у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и циркуляцией антифосфолипидных антител. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(4):475–91. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.479>.
 28. Kornacki J., Gutaj P., Kalantarova A. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy complications. *Biomedicines.* 2021;9(12):1756. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121756>.
 29. Egerup P., Lindschou J., Gluud C. et al. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: a systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141588>.
 30. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
 31. Gao R., Qin L. Correspondence on “EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults”. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):e107. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220092>.

References:

1. Savelyeva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T. Obstetrics: national leadership. [Акушерство. Национальное руководство]. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 1080 p. (In Russ.).
2. Mayrink J., Costa M.L., Cecatti J.G. Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology and prediction. *Sci World J.* 2018;2018(1):6268276. <https://doi.org/10.1155/2018/6268276>.
3. Vorontsova Z.A., Zhilyaeva O.D., Zolotareva S.N., Logacheva V.V. Experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome (literature review). [Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы)]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* 2021;15(1):35–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-1-1-5>. (In Russ.).
4. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>.
5. Mifsud W., Sebire N.J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117–28. <https://doi.org/10.1159/000359969>.
6. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
7. Branch D.W., Gibson M., Silver R.M. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1740–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1005330>.
8. Giannakopoulos B., Kriis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(11):1033–44. <https://doi.org/10.1056/nejmra1112830>.
9. Orudzkhova E.A., Samburova N.A., Anichkova E.V. et al. Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation. [Тромбофилия в патогенезе задержки роста плода]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(2):189–200. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.
10. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:387–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>.
11. Guleria I., Pollard J.W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy. *Nat Med.* 2000;6(5):589–93. <https://doi.org/10.1038/75074>.
12. Kwak J.Y.H., Beaman K.D., Gilman-Sachs A. et al. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 1995;34(2):93–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1995.tb00924.x>.
13. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharmar R.S. et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4).
14. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
15. Pavlova N.G., Arzhanova O.N., Zainulina M.S., Kolobov A.V. Placental insufficiency: educational and methodological manual. [Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие]. Saint Petersburg, 2007. 28 p. (In Russ.).
16. Ignatko I.V., Denisova Yu.V., Filippova Yu.A., Dubinin A.O. Differential diagnosis of early and late forms of fetal delay syndrome.

- [Diferencial'naya diagnostika rannej i pozdnej form sindroma zaderzhki razvitiya ploda]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2020;(12):91–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.12.22>.
17. Chekhonin V.P., Gurina O.I., Dmitrieva T.B. Monoclonal antibodies to neurospecific proteins. [Monoklonal'nye antitela k nejrospecificheskim belkam]. *Moscow: Medicina*, 2007. 344 p. (In Russ.).
 18. Erkan D., Aguiar C.L., Andrade D. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):685–96. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01>.
 19. Tong M., Johansson C., Xiao F. et al. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarmin-g for preeclampsia. *Sci Rep*. 2017;7:16556. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16448-5>.
 20. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: A systematic review of their In vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):97–118. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu049>.
 21. Hoxha A., Tormene D., Campello E., Simioni P. Treatment of refractory/high-risk pregnancies with antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Front Pharmacol*. 2022;13:849692. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.849692>.
 22. Moore J.M., Nahlen B.L., Lal A.A., Udhayakumar V. Immunologic memory in the placenta: a lymphocyte recirculation hypothesis. *Med Hypotheses*. 2000;54(3):505–10. <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0888>.
 23. Racicot K., Kwon J.Y., Aldo P. et al. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(2):107–16. <https://doi.org/10.1111/aji.12289>.
 24. Dekker G.A. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(3):422. <https://doi.org/10.1097/00003081-199909000-00002>.
 25. Tong M., Abrahams V.M. Immunology of the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):49–63. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.006>.
 26. Tong M., Kayani T., Jones D.M. et al. Antiphospholipid antibodies increase endometrial stromal cell decidualization, senescence, and inflammation via toll-like receptor 4, reactive oxygen species, and p38 MAPK signaling. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(6):1001–12. <https://doi.org/10.1002/art.42068>.
 27. Eremeeva D.R., Zainulina M.S. Assessing the effectiveness of preventing placenta-associated complications in patients with burdened obstetric history and circulating antiphospholipid antibodies. [Otsenka effektivnosti profilaktiki platsenta-assotsirovannykh oslozhenii u patsientok s otiazhchennym akusherskim anamnezom i tsirkulatsiei antifosfolipidnykh antitel]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(4):475–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.479>.
 28. Kornacki J., Gutaj P., Kalantarova A. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy complications. *Biomedicines*. 2021;9(12):1756. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121756>.
 29. Egerup P., Lindschou J., Gluud C. et al. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: a systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141588>.
 30. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
 31. Gao R., Qin L. Correspondence on “EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults”. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):e107. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220092>.

Сведения об авторах / About the authors:

Еремеева Дина Рустемовна, к.м.н. / **Dina R. Eremeeva**, MD, PhD. E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4512-9599>. Scopus Author ID: 57201320518. WoS ResearcherID: ODL-0454-2025. eLibrary SPIN-code: 8272-0950.

Зайнулина Марина Сабировна, д.м.н., проф. / **Marina S. Zainulina**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5000>. Scopus Author ID: 37076359000. WoS ResearcherID: B-5746-2018. eLibrary SPIN-code: 3955-8429.