

На правах рукописи

ХОЛИН

Алексей Михайлович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА
ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ
НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ МАТЕРИНСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ,
ЭХОГРАФИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.25. Лучевая диагностика

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна

доктор медицинских наук, профессор Гус Александр Иосифович

Официальные оппоненты:

Петрухин Василий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Буланов Михаил Николаевич - доктор медицинских наук, ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница», заведующий отделом ультразвуковой диагностики, Институт медицинского образования ГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», профессор кафедры внутренних болезней.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «__» апреля 2022 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Holin%20AM-disser.pdf?181031835>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Преэклампсия (ПЭ) осложняет течение 2-8% беременностей, продолжает вносить основной вклад в материнскую и неонатальную заболеваемость и смертность. [Duley, 2009; Hitti, 2018; Stevens, 2017; Шувалова, 2014] [Оленев, 2020; Росстат, 2019] Распространенность ПЭ увеличилась на 25% за последние десятилетия. [Rana, 2019; Wallis, 2008]. Раннее выявление женщин с повышенным риском ПЭ имеет первостепенное значение для минимизации ближайших и отдаленных неблагоприятных событий для матери и ребенка как за счет тщательного мониторинга, так и фармакологических вмешательств на ранних сроках беременности (аспирин в низких дозах ≤ 16 недель). [Bujold, 2010; Groom and David, 2018; Roberge, 2018; Rolnik, 2017; Wright and Nicolaides, 2019; Wright, 2018]

Возможность точного прогнозирования ПЭ, обуславливающая ее эффективную профилактику, является предметом острых дискуссии во всем мире. [Kane, 2016; Nicolaides, Wright, 2019; Poon, 2019; Rana, 2019; Sibai, 2015; Михалева, 2018] Множество биомаркеров было предложено для идентификации ПЭ. [Gormley, 2017; Pekis, 2016; Kedia, 2016; Игнатко, 2017] Разработан ряд моделей скрининга для выявления беременностей высокого риска в 11–13 недель. [Allen, 2017; Brunelli and Prefumo, 2015; Kleinrouweler, 2016; Sonek, 2018; Wright, 2019] Хотя многопараметрические алгоритмы демонстрировали высокую чувствительность, но более низкую эффективность при применении в популяциях, отличных от популяции, в которой были получены. [Cuckle, 2011] В этой связи до момента широкого внедрения в клиническую практику важно определить, применимы ли модели, разработанные в Европе и других регионах мира, для российской популяции [O'Gorman, 2016; Wright, 2012]

Допплеровская оценка кровотока в маточных артериях является подтвержденным неинвазивным методом опосредованной оценки инвазии трофобласта [Lin, 1995] и плацентарной перфузии [Павлова, 2012], которые становятся патологическими на прееклинических стадиях заболевания. С появлением в 2004 году 3D энергетической доплеровской ангиографии (3DPD) стала возможной прямая количественная оценка васкуляризации плаценты и миометрия, изучение ранних изменений в плацентарном ложе, включающем материнские спиральные артерии и межворчинчатое пространство. [Gebb, Dar, 2011; Morel, 2011; Raine-Fenning, 2008; Краснопольский, 2003] Хотя данная технология показала многообещающие возможности, отсутствуют исследования, которые бы валидировали ее использование для прогнозирования ПЭ в комбинированных скрининговых моделях. [Rodriguez, 2016]

Появляются убедительные доказательства того, что ПЭ в основе своей является кардиоваскулярным расстройством, и неспособность сердечно-

сосудистой системы матери адаптироваться к беременности может быть основным механизмом, приводящим к вторичной плацентарной дисфункции. [Perry, 2018; Thilaganathan, 2018; Стрижаков, 2011] В связи с важностью материнского кардиоваскулярного профилирования и успехами в разработке и применении неинвазивных устройств мониторинга минутного объема кровообращения открываются возможности по прогнозированию, профилактике и ведению гипертензивных расстройств при беременности с учетом клинического фенотипа ПЭ. [Vinayagam, 2017; Vonck, 2016]

В последнее время рядом авторов ставится вопрос о необходимости модификации существующих алгоритмов скрининга ПЭ первого триместра как с точки зрения расчета риска, так и возможности идентификации персонализированных терапевтических мишеней с предоставлением индивидуализированной профилактики. [Baschat, 2015; Myatt, 2020; Шалина, 2020]

Цель исследования

Разработка алгоритма прогнозирования и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе комбинированной оценки клинико-anamnestических факторов, показателей материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamnestические факторы, профили риска, материнские и перинатальные исходы в зависимости от клинических фенотипов и времени манифестации преэклампсии.
2. Провести проспективную оценку эффективности опубликованных алгоритмов прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности.
3. Оценить различия в показателях материнской гемодинамики в первом триместре беременности в зависимости от клинических фенотипов ПЭ и результатов комбинированного скрининга.
4. Изучить прогностическую роль трехмерной энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа в прогнозировании ПЭ в первом триместре беременности.
5. Сравнить ценность эхографических и биохимических маркеров преэклампсии в комбинированных скрининговых моделях первого триместра.
6. Оценить влияние ранней профилактики ПЭ на распространенность гипертензивных расстройств беременности при использовании многомаркерного алгоритма прогнозирования и стратификации риска ПЭ в первом триместре беременности.

Научная новизна

Впервые на российской популяции была проспективно валидирована модель комбинированного скрининга преэклампсии в 11-13 недель беременности, разработанная Фондом медицины плода (FMF), включающая клинические факторы риска, АД, доплерометрию маточных артерий, плацентарный фактор роста, которая продемонстрировала высокую чувствительность в отношении преэклампсии с ранним началом.

Впервые показано, что в первом триместре беременности у здоровых женщин гемодинамический профиль с низким минутным объемом кровообращения и высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением ассоциируется с развитием преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода.

Представлен новый подход к скринингу преэклампсии, включающий комбинированную оценку васкуляризации маточно-плацентарного пространства с помощью трехмерной энергетической доплеровской ангиографии, плацентарного фактора роста, клиничко-анамнестических факторов, параметров материнской гемодинамики.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Работа подтверждает, что многофакторные скрининговые алгоритмы, предложенные Фондом медицины плода для раннего прогнозирования преэклампсии, эффективны при обследовании российской популяции.

Результаты исследования представляют важные данные относительно клинической ценности неинвазивных измерений материнской гемодинамики для прогнозирования преэклампсии с ранним и поздним началом. Продемонстрирована эффективность использования нового альтернативного метода скрининга преэклампсии с учетом данных о васкуляризации плацентарного ложа, параметрах материнской гемодинамики.

Показано, что комбинированные скрининговые модели являются эффективным и воспроизводимым методом прогнозирования в первом триместре беременности ПЭ, особенно ее ранних форм, при различном наборе скрининговых маркеров, если проводятся обученным и опытным персоналом.

Включение в алгоритм прогнозирования в первом триместре беременности расширенного набора параметров материнской гемодинамики в сочетании с четко установленными клиничко-анамнестическими факторами, эхографическими и биохимическими маркерами, позволяет наряду с расчетом риска преэклампсии идентифицировать персонализированный кардиоваскулярный риск, характерный для развития преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода, открывая возможность терапевтических профилактических воздействий.

Положения, выносимые на защиту

1. Внешняя валидация на российской популяции алгоритмов прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности демонстрирует высокую прогностическую ценность отрицательного результата теста, более низкую по сравнению с заявленной в оригинальных исследованиях чувствительность и в целом умеренную эффективность по прогнозированию ранней преэклампсии.

2. У здоровых женщин в первом триместре беременности измененный гемодинамический профиль с низким МОК и высоким ОПСС ассоциируется с последующим развитием ПЭ с ЗРП. При положительном результате скрининга на нарушение плацентации даже в отсутствие развития ПЭ и ЗРП в первом триместре беременности наблюдаются гемодинамические различия, характеризующие нарушение сердечной адаптации и повышенный риск неблагоприятных перинатальных исходов.

3. 3D энергетическая доплеровская ангиографии плацентарного ложа в 11-13 недель беременности демонстрирует снижение индексов васкуляризации при последующем развитии преэклампсии. Васкуляризационный индекс плацентарного ложа и пульсационный индекс маточных артерий значимо повышают эффективность прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности.

4. Эффективность прогнозирования и профилактики ПЭ в первом триместре беременности последовательно повышается при использовании комбинированного алгоритма оценки клинико-анамнестических факторов, показателей материнской гемодинамики, плацентарного фактора роста, доплерометрии маточных артерий, индекса васкуляризации плацентарного ложа, профилирования риска.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке задач, клиническом и инструментальном обследовании, в сборе биологического материала, ведении пациенток, сборе данных об исходах беременностей. Самостоятельно выполнялись эхографические исследования в ходе скрининга в первом триместре беременности, включая доплерометрию маточных артерий, трехмерную энергетическую доплеровскую ангиографию плацентарного ложа, оценку параметров материнской гемодинамики и последующее наблюдение беременности. Диссертантом проведён анализ медицинской документации, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.1.25. Лучевая диагностика. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования

специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и пункту 1 паспорта специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Апробация результатов

Основные положения работы доложены и обсуждены на заседании межклинической конференции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России «15» июня 2021 г. Апробация диссертации прошла на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России «30» августа 2021 г. (протокол №5).

Материалы работы автором были доложены на английском языке на 24-м и 26-м Европейских конгрессах Европейского общества акушерства и гинекологии EBCOG (Турин, Италия, 2016; Париж, Франция, 2018). В 2014-2021 гг. материалы работы неоднократно докладывались на ежегодных Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (2021, 2019, 2018, 2017, 2016), Всероссийских конгрессах «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья», VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2015).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный и оптимизированный алгоритм прогнозирования и стратификации риска преэклампсии в первом триместре беременности внедрен в практическую работу клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 2 статьи на английском языке в международных журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 130 страницах печатного текста, содержит 25 таблиц, 22 рисунка. Библиография содержит 206 литературных источников, в том числе 20 на русском и 186 на английском языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данные для исследования были получены в ходе проспективного скрининга на неблагоприятные акушерские исходы у женщин, обратившихся в клинику ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2013 по 2020 гг. В 11+0 – 13+6 недель беременности регистрировались клиничко-анамнестические факторы, выполнялся комбинированный скрининг на анеуплоидии. Срок беременности определялся при измерении копчико-теменного размера в 11-13 недель. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование было наличие одноплодной беременности в ходе прохождения комбинированного скрининга первого триместра на анеуплоидии и последующее родоразрешение фенотипически нормального живого ребенка или антенатальная гибель плода в сроки 22 недели и более. **Критерии исключения:** беременности с анеуплоидиями и крупными пороками развития плода, случаи прерывания, невынашивания беременности или гибели плода в сроки <22 недель беременности.

Оценивались **клиничко-анамнестические факторы** (общий, медицинский, акушерский, семейный анамнез, возраст, рост, вес, этническая принадлежность, метод зачатия, курение, ХАГ, СД, СКВ, АФС и др.), параметры материнской гемодинамики, эхографические и биохимические маркеры.

Материнская гемодинамика. Проводилось двукратное измерение уровня АД на обеих руках с интервалом в 1 мин, рассчитывалось среднее АД с помощью автоматизированного устройства OMRON HEM 907 (Omron Healthcare Co., Ltd., Япония). Оценка кардиоваскулярной функции в первом триместре беременности проводилась ультразвуковым неинвазивным монитором МОК USCOM 1A (USCOM Ltd, Синдней, Австралия). Датчик помещался в область яремной вырезки и в режиме непрерывно-волнового доплера (2,2 МГц) выполнялся спектральный анализ скоростей восходящего трансаортального кровотока. После введения данных об АД, массе тела, росте пациентки прибор рассчитывал параметры материнской гемодинамики, включая МОК, УО, общее периферическое сосудистое сопротивление. Метод основан на алгоритме определения диаметра выходного тракта левого желудочка.

Эхографическое исследование выполнялось как один из компонентов скрининга на анеуплоидии в первом триместре. **Допплеровская оценка маточных артерий** в первом триместре выполнялась трансвагинально, согласно утвержденному протоколу. Автоматически измерялись пульсационные индексы маточных артерий и рассчитывалось среднее значение ПИ МА. В режиме **3D энергетической доплеровской**

ангиографии на приборах Voluson E8 (GE Medical Systems), оснащенных 3D/4D конвексным датчиком RAB4-8-D с частотой 4-8 МГц, забирался трехмерный объем плаценты, а также прилежащего децидуомиометрия. Режим VOCAL использовался для последовательной оценки шести срезов плаценты, каждый с углом смещения 30 градусов от предыдущего положения, ротированного горизонтально как в плоскости А, так и в плоскости В. В каждом из шести срезов вручную очерчивался контур плацентарного ложа (субплацентарного миометрия, маточно-плацентарного межворсинчатого пространства). Субплацентарный объем миометрия обозначался под плацентой в пределах до 1 см вглубь. [Hafner, 2013] Васкуляризационные индексы плацентарного ложа автоматически рассчитывались с помощью программного обеспечения 4DView (GE Healthcare).

Биохимические маркеры. Материнские сывороточные маркеры PAPP-A, free β -hCG, PlGF измерялись на анализаторе DELFIA Xpress (Perkin-Elmer, Турку, Финляндия). На иммунохимическом анализаторе COBAS e411 (Roche, Швейцария) с помощью электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA также проводилось определение в сыворотке матери sFlt-1 (sVEGFR-1) и PlGF.

Внешняя валидация скрининговых алгоритмов. После получения информации об исходах беременности рассчитывались риски ранней (<34 недель) и поздней (\geq 34 недель) преэклампсии по алгоритмам, предложенным Poop (2009), Parra-Cordero (2013), Crovetto (2015). Эффективность прогностических алгоритмов сравнивалась с таковой в оригинальных публикациях и оценивалась по факторам, объясняющим различия в прогнозе.

Оцениваемые исходы. Данные по исходам беременности собирались из больничных акушерских карт или от врачей общей медицинской практики. Акушерские записи всех женщин с предсуществующей или ассоциированной с беременностью гипертензией оценивались на предмет наличия преэклампсии, которая определялась по критериям Международного общества по изучению гипертензии при беременности. [Brown, 2001]

Статистические методы. Сырые данные конвертировались в значения кратные медианам (MoM, Multiple of Median). Для сравнения ряда наблюдаемых или измеряемых параметров (весовых, гемодинамических) в группах с разным сроком беременности значения представлялись в виде стандартной оценки (z-оценка), показывающей количество стандартных отклонений измеряемой величины от среднего значения. Для прогнозирования ПЭ использовался логистический регрессионный анализ.

Для ведения базы данных и расчета рисков пациентов использовалась МИС Astraia (Astraia Software Gmgh, Германия). Для анализа данных использовался пакет статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0), статистический программный пакет R (R Development Core Team), MedCalc (MedCalc v.20.009, Mariakerke, Бельгия). Результаты считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Клинико-anamнестические факторы, профили риска, материнские и перинатальные исходы в зависимости от клинических фенотипов преэклампсии

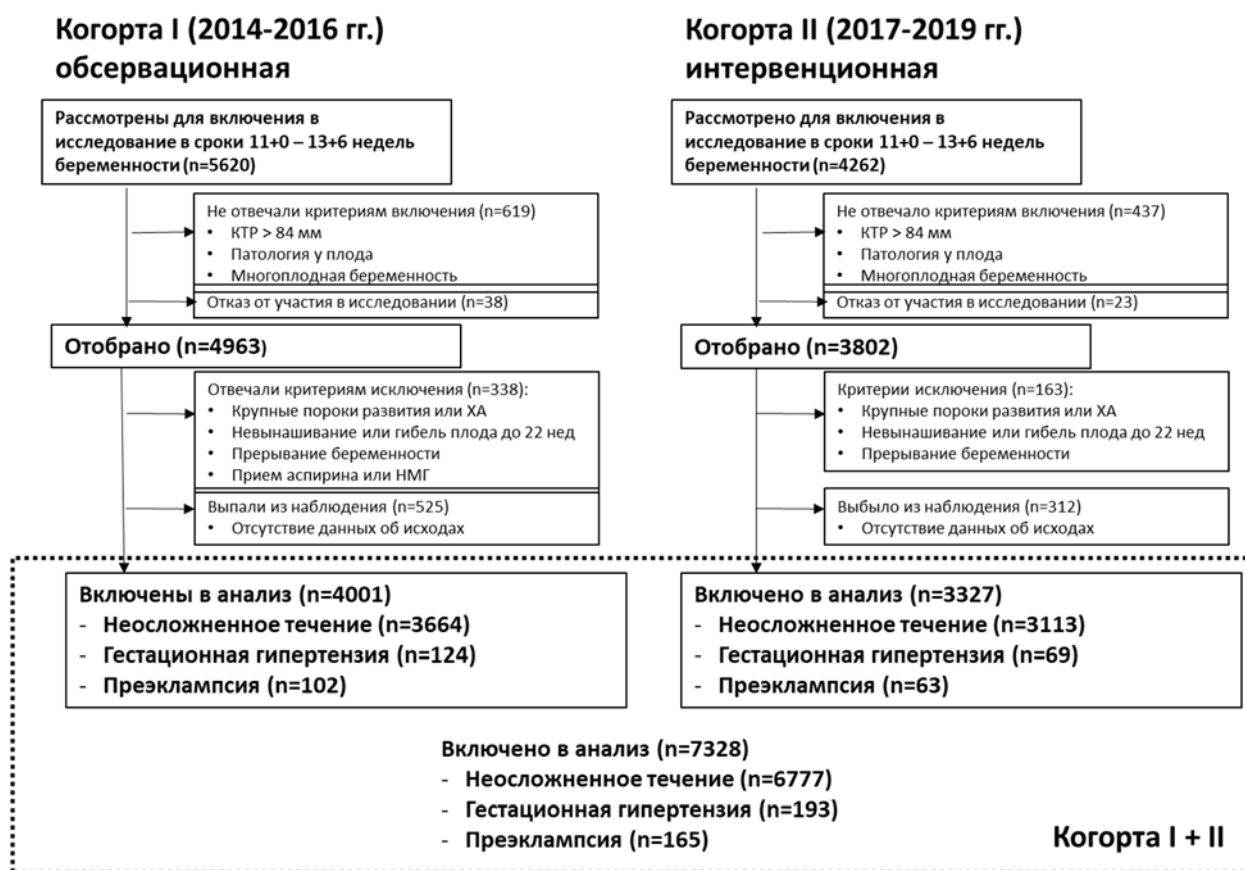


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование

Проведен анализ клинико-anamнестических факторов, акушерских и перинатальных исходов 7328 беременностей, включая случаи ранней 37 (0,5%) и поздней 128 (1,7%) ПЭ, гестационной гипертензии 193 (2,6%) (Рис. 1). Эпидемиологическая и клиническая характеристика изучаемой популяции по подтипам гипертензивных расстройств при беременности, акушерские и неонатальные исходы представлена в таблице 1. Хроническая гипертензия наблюдалась у 235 (3,2%) беременных, среди которых в 39 (0,5%) случаях развилась ПЭ на фоне ХАГ, что составило 24% от числа всех ПЭ. ПЭ сочеталась с ЗРП в 35 (0,5%) случаях, что составило 22% от числа всех ПЭ и 14% (35 из 250) от числа всех случаев ЗРП.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика, акушерские и перинатальные исходы в изучаемой популяции

Показатель	Неосложненная беременность (n=6777)	Преэклампсия (n=165)	Гестационная гипертензия (n=193)
Демография			
Возраст, лет	31 (28 - 34)	32 (28 - 36)*	31 (28,5 - 35)
ИМТ, кг/м ²	21,4 (19,7 - 23,5)	23,5 (20,6 - 26,5)*	23,7 (20,9 - 26,65)
Курение	222 (3,3%)	5 (3,0%)	11 (5,7%)
Медицинский анамнез			
Хроническая гипертензия	196 (2,7%)	39 (23,6%)*	0 (0%)
Сахарный диабет (тип I, тип II)	1166 (17,2%)	31 (18,8%)	48 (24,9%)**
Заболевания почек	137 (2,0%)	7 (4,2%)*	5 (2,6%)
Аутоиммунные заболевания (АФС, СКВ, другие)	45 (0,7%)	2 (1,2%)*	2 (1,0%)
Коагуляционные расстройства	116 (1,7%)	8 (4,8%)*	4 (2,1%)
Зачатие			
ВРТ	486 (7,2%)	18 (10,9%)	23 (11,9%)
Индукция овуляции	41 (0,6%)	5 (3,0%)*	0 (0,0%)
Акушерский анамнез			
Первородящие	2372 (39,0%)	72 (44,7%)*	63 (35,8%)
ПЭ в анамнезе	115 (1,7%)	24 (14,5%)*	20 (10,4%)
ЗРП в анамнезе	84 (1,2%)	5 (3,0%)*	4 (2,1%)
Антенатальная гибель	120 (1,8%)	6 (3,7%)*	11 (5,7%)**
Преждевременные роды	435 (6,4%)	60 (36,3%)*	20 (10,3%)
Родоразрешение			
Влагалищные роды	4837 (71,4%)	75 (45,5%)*	111 (57,5%)**
Кесарево сечение	1940 (28,6%)	90 (54,5%)*	82 (42,5%)**
Материнские исходы			
HELLP синдром	0	10 (6,0%)*	2 (0,1%)
Гестационный диабет	880 (13,0%)	36 (21,8%)*	40 (20,7%)**
ПОНРП	264 (3,9%)	10 (6,0%)*	0 (0%)
Неонатальные исходы			
Срок беременности на момент родов, нед.	39 (38 - 40)	37 (35 - 39)*	39 (38 - 40)
Масса новорожденного, г	3350 (3060 - 3640)	2845 (2165 - 3260)*	3390 (2970 - 3754)
Масса новорожденного, центиль	48,09 (28,81 - 68,37)	30,29 (12,73 - 57,62)*	52 (25,37 - 74,41)
Маловесный к сроку беременности	201 (3,0%)	35 (21,2%)*	14 (7,2%)
Перинатальная смертность	10 (0,2%)	8 (5%)*	1 (0,5%)
Индекс тяжелой неонатальной заболеваемости	322 (4,8%)	21 (12,7%)*	8 (4,1%)

Примечание: */** статистическая значимая разница между группа преэклампсии, гестационной гипертензии и группой неосложненного течения ($p < 0,05$).

Индекс включает хотя бы одно из следующих состояний: БЛД; ОАП, требующий лечения или хирургического вмешательства; анемия; ГИЭ; РДС; сепсис; ВЖК; НЭК; ретинопатия новорожденных.

Количественная характеристика случаев ПЭ и ЗРП в разрезе времени манифестации состояния и последующего родоразрешения приведена на Рис. 2.

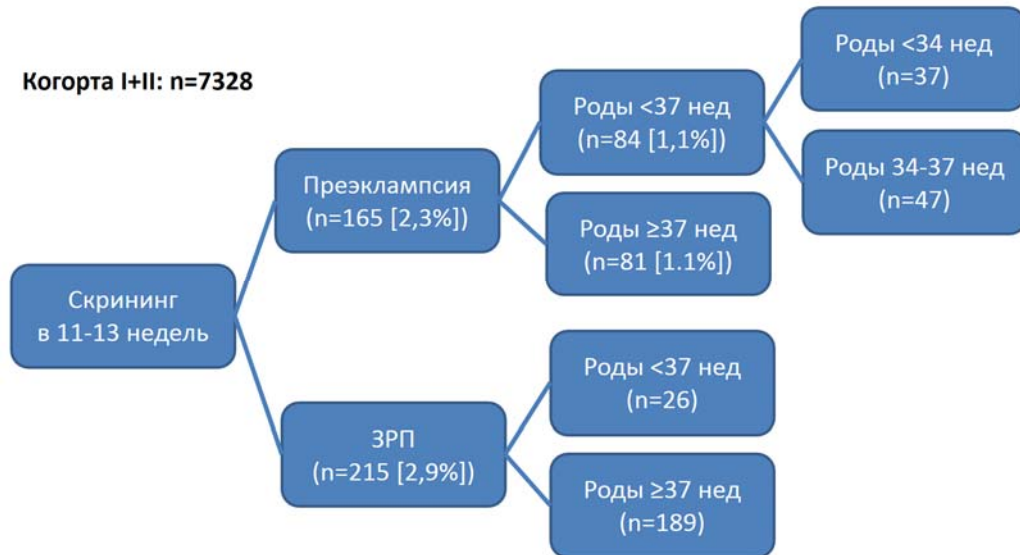


Рис. 2. Анализ случаев ПЭ и ЗРП в скрининговой когорте.

В зависимости от сроков родоразрешения (до 32, до 34 и до 37 нед.) доля фенотипов ПЭ с ХАГ, ПЭ с ЗРП и ПЭ в целом последовательно возрастала, при этом до срока 37 нед родоразрешалось 50% случаев ПЭ на фоне ХАГ, 46% случаев ПЭ с ЗРП и 36% случаев ПЭ в целом. (Рис. 3)

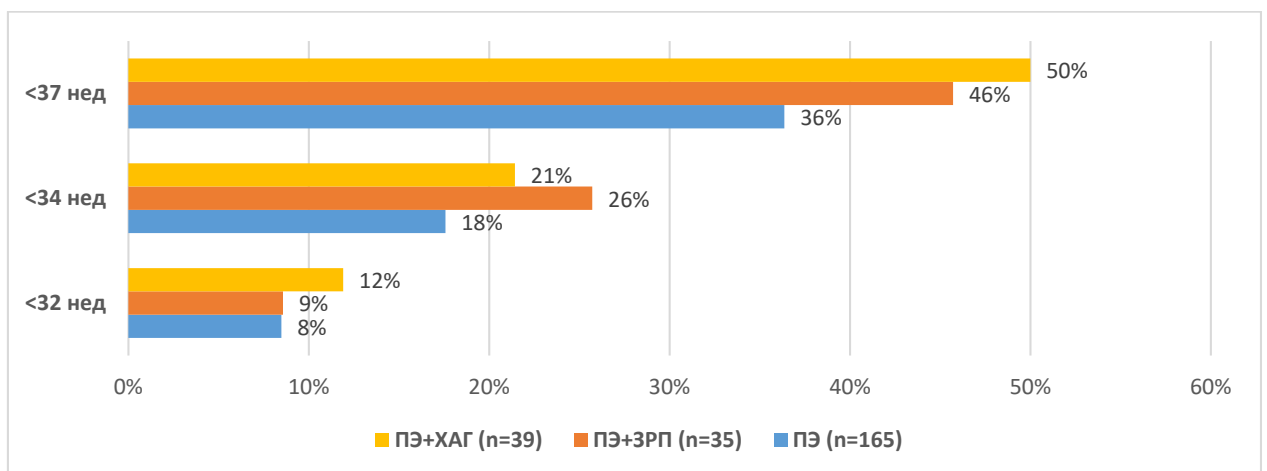


Рис. 3. Частота возникновения ПЭ, ПЭ с ЗРП и ПЭ с ХАГ, стратифицированная на основе времени родоразрешения.

Распределение случаев ПЭ в зависимости от срока беременности на момент родоразрешения, массе тела новорожденного и фенотипа ПЭ с ХАГ и с ЗРП представлена на рисунке 4. При ПЭ на фоне ХАГ не наблюдалось значимой связи с массой новорожденного (Рис. 4).

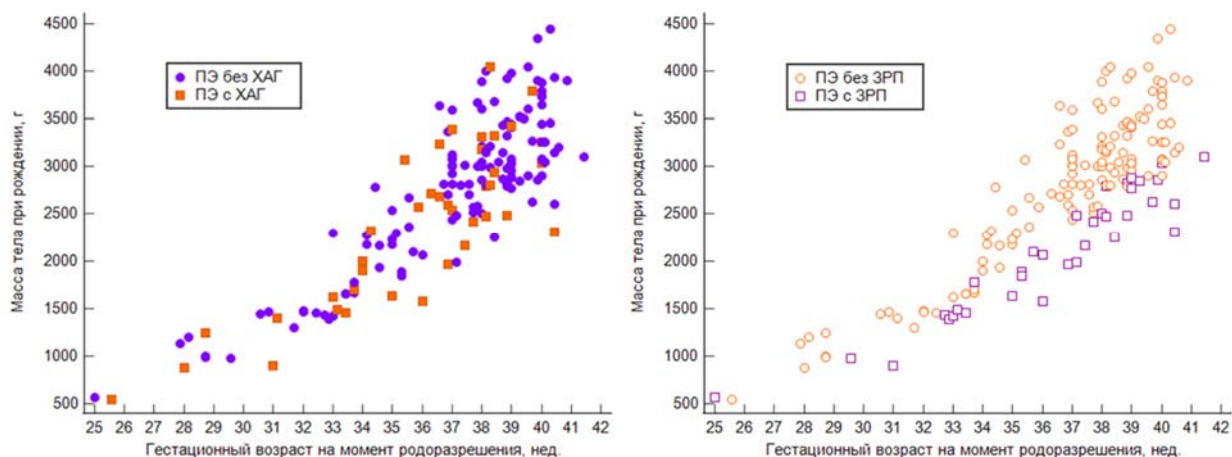


Рис. 4. Распределение случаев ПЭ (n=165) в зависимости от времени родоразрешения и массы тела новорожденного, стратифицированные по фенотипам ПЭ с наличием ХАГ (n=27) (слева) или ЗРП (n=35) (справа).

Анализ клинико-анамнестических факторов риска и их значимости позволил сформировать 4 профиля риска: персональный (возраст >35 лет, ПЭ в анамнезе, ГГ в анамнезе, ЗРП в анамнезе, ПЭ в семейном анамнезе, АФС или СКВ), кардиоваскулярный (хроническая гипертензия, АД >120/80 мм рт ст.), метаболический (СД, ГСД в анамнезе, индукция овуляции, СПКЯ), протромботический (тромбофилия, коагуляционные расстройства) профили.

Дальнейший анализ проводился в разрезе влияния каждого из четырех профилей на развитие подтипов ПЭ, классифицируемых на основе времени манифестации состояния или вовлеченности плода (сочетание с ЗРП). Максимальный риск среди всех профилей давал фенотип ПЭ с ЗРП (ОШ 1,6 (95% ДИ: 0,7-3,5) - для протромботического профиля, 3,1 (1,2-7,5) - для метаболического, 5,4 (2,7-10,7) - для персонального и 6,2 (2,8-13,6) - для кардиоваскулярного профиля). Взаимосвязь фенотипов ПЭ с 4 профилями рисков показана ниже (рис. 5).

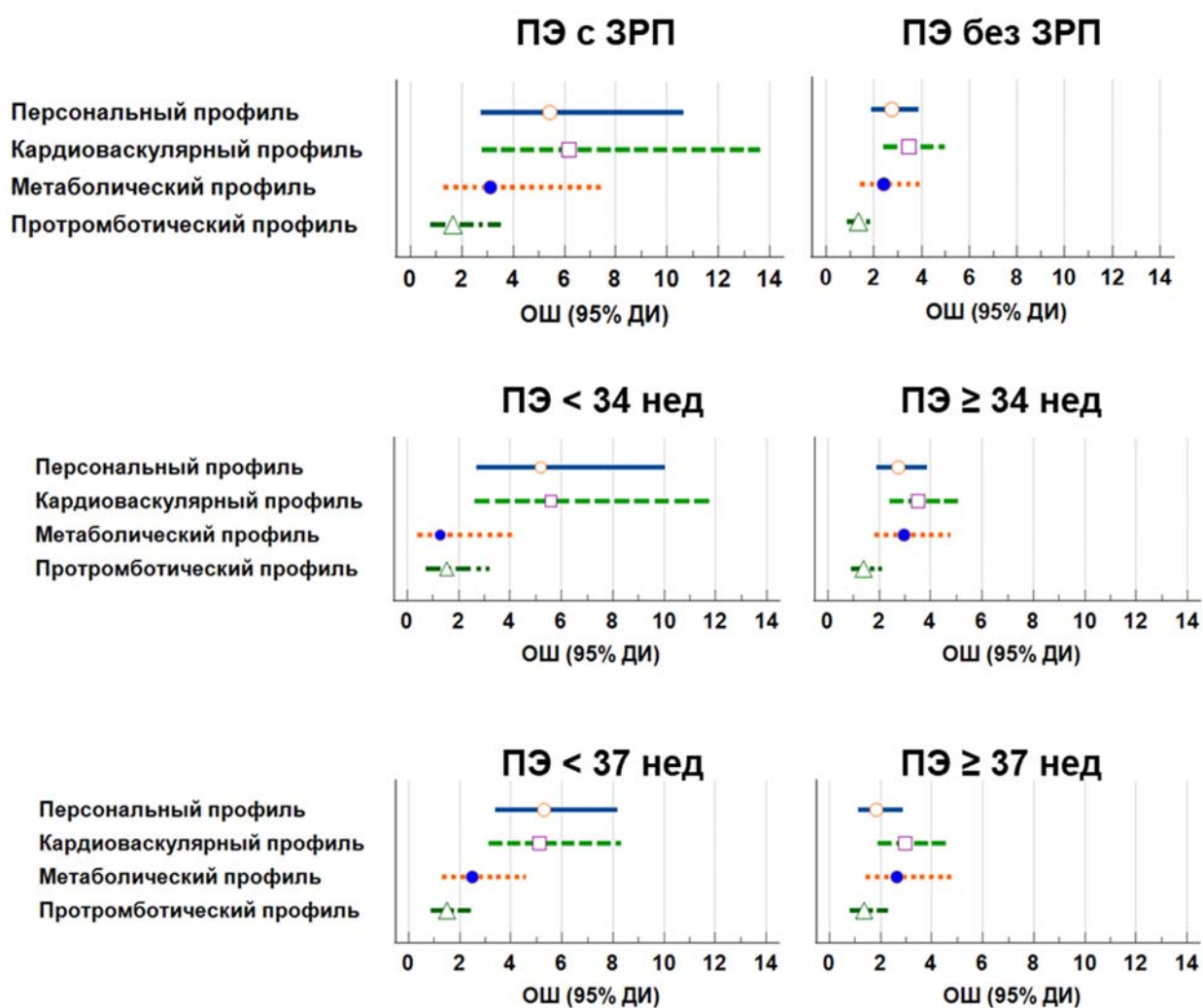


Рис. 5. Взаимосвязь профилей риска и подтипов ПЭ, определяемых на основе фенотипической (наличие ЗРП) и временной классификации (< 34 нед, <37 нед).

Валидация алгоритмов скрининга на преэклампсию

Валидация скрининговых алгоритмов Poon (2009), Parra-Cordero (2013) и Crovetto (2015) для ранней и поздней ПЭ проводилась в когорте I среди 4001 беременных, у 102 (2,5%) из которых развилась ПЭ, включая 73 (1,8%) случая поздней ПЭ и 29 (0,7%) случая ранней ПЭ, 124 (3,1%) случая гестационной гипертензии. Тесты показали приемлемую эффективность для ранней (AUC 0,79 (0,76-0,81); 0,69 (0,66-0,72); 0,75 (0,72-0,78)) и низкую для поздней (AUC

0,74 (0,71-0,77); 0,65 (0,62-0,68); 0,66 (0,63-0,69)) ПЭ (рис. 6). Чувствительность тестов варьировала от 57,8 до 31,6% для ранней ПЭ; от 37,2 до 25,5% – для поздней ПЭ при частоте ЛПР 10% и демонстрировали показатели ниже заявленных авторами на 15,1-47,2% для ранней ПЭ; и на 1,5 – 50,9% для поздней ПЭ.

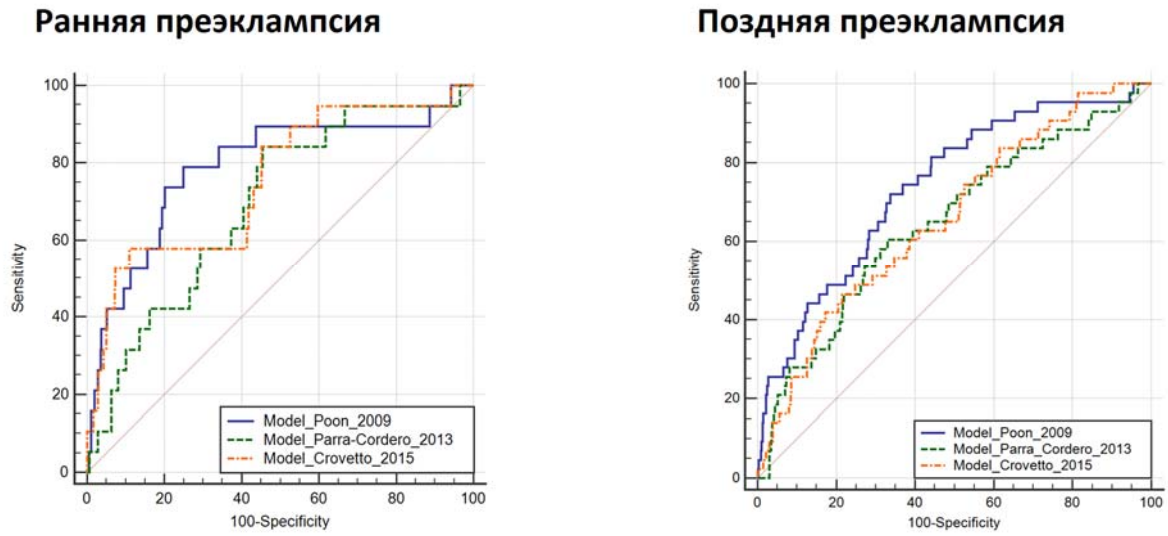


Рис. 6. Кривые операционных характеристик для 3-х валидируемых прогностических моделей ПЭ с ранним и поздним началом.

Ожидаемая и наблюдаемая характеристика алгоритма FMF (Poon, 2009) в прогнозировании ранней и поздней ПЭ на изучаемой популяции приведена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика ROC-кривой валидируемой прогностической модели FMF (Poon, 2009) на раннюю и позднюю ПЭ.

Когорта / модель	Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ
FMF	0,960 (0,956 – 0,964)	0,863 (0,855-0,870)
Валидационная	0,789 (0,763-0,813)	0,739 (0,711-0,765)

При фиксированной частоте ЛПР 10% прогностические модели имели чувствительность, варьирующуюся от 31,6 до 65,4% для ранней ПЭ и от 25,5 до 45,2% - для поздней ПЭ, высокую прогностическую ценность отрицательного результата, но низкую прогностическую ценность положительного результата теста от 3.1% до 5.3% - для ранней ПЭ и от 2,9%

до 3,6% - для поздней ПЭ. Все прогностические алгоритмы демонстрировали характеристики ниже опубликованных в оригинальных исследованиях (Таблица 2 и 3).

Таблица 3. Эффективность валидируемой прогностической модели на раннюю ПЭ FMF (Roop 2009) при различных уровнях отсечки.

Модель / риск	>1:130	>1:440	>1:1000
Чувствительность (%)	65%	79,3%	94,6%
ЛПР (%)	10%	24,4%	28%

Для достижения чувствительности, заявленной в оригинальных исследованиях, требовался значимый подъем границы ЛПР (Таблица 3).

Оценка материнской гемодинамики в первом триместре беременности

Стандартизированные измерения АД были классифицированы как нормотензивная (систолическое <120 мм рт ст и диастолическое <80 мм рт ст), прегипертензия (систолическое 120-139 или диастолическое 80-89 мм рт ст) и гипертензия (САД >140 или ДАД > 90 мм рт ст) в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества. Распределение ПЭ с ЗРП, ПЭ без ЗРП и ЗРП изолировано оценивалось для этих категорий АД. (Рис. 7).

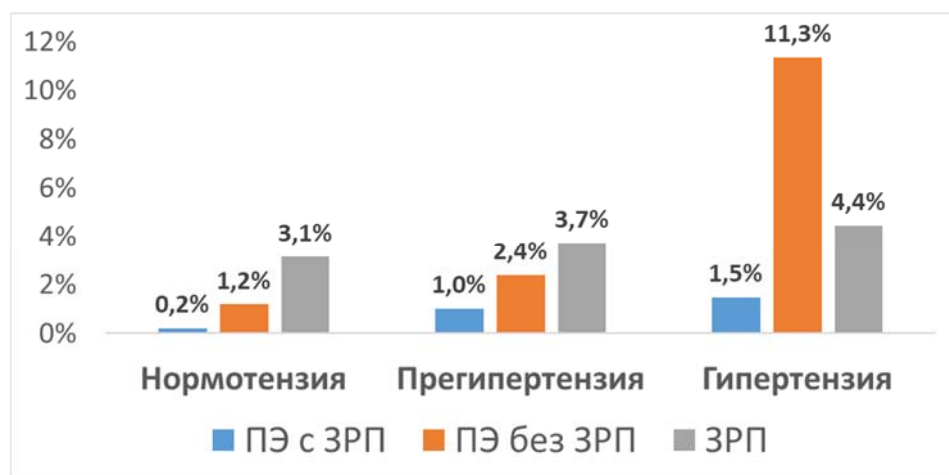


Рис. 7. Встречаемость ПЭ, ЗРП и ПЭ с ЗРП, стратифицированная по категориям АД (нормотензия, прегипертензия, гипертензия).

Z-оценки для СрАД и ОПСС были в подгруппах ПЭ и ПЭ с ЗРП значительно выше, чем в группе с нормальной беременностью (рис. 8). Z -оценка для МОК была значимо ниже в подгруппе женщин с ПЭ с ЗРП в сравнении с другими подгруппами. При анализе МОК между группой с ПЭ без ЗРП и группой с нормальным течением беременности значимой разницы не наблюдалось.

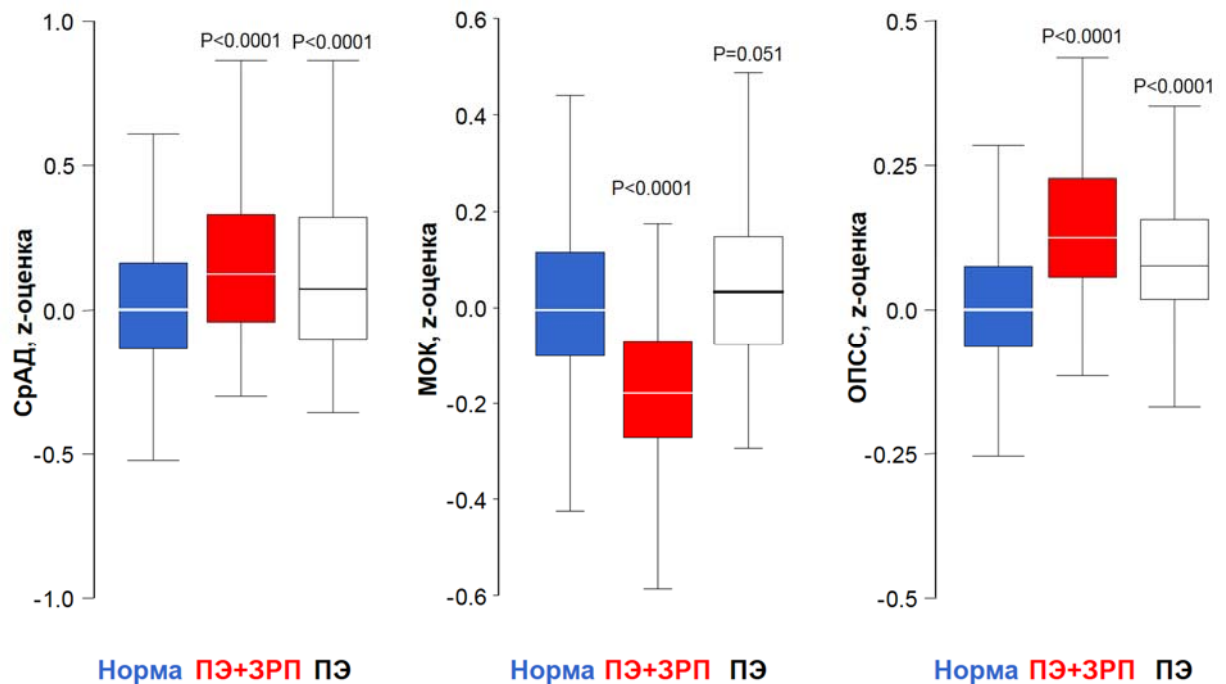


Рис. 8. Показатели материнской гемодинамики в I триместре в зависимости от фенотипов ПЭ с и без ЗРП.

Эхографические маркеры преэклампсии

При 2D доплерометрии значения среднего пульсационного индекса в маточных артериях (UtAPI) значимо повышались. Таблица 4 и рисунок 9 иллюстрируют медианы, интерквартильный размах и диапазон значений RI, VI, FI и VFI в группе ПЭ и в контрольной группе.

Таблица 4. Эхографическая оценка плаценты и плацентарного ложа в первом триместре беременности.

	Преэклампсия			Контроль (n=570)	p
	Ранняя (n=29)	Поздняя (n=73)	Всего (n=102)		
Маточные артерии					
Сред. UA PI	1,7 (1,36 - 2,35)	1,65 (1,35 - 2,09)	1,67 (1,35 - 2,1)	1,6 (1,35 - 1,9)	<0,01
Сред. UA PI (MoM)	1,09 (0,86 - 1,42)	1,01 (0,82 - 1,22)	1,03 (0,83 - 1,27)	0,98 (0,81 - 1,16)	<0,01
Плацентарное ложе (субплацентарный миометрий)					
VI	19,3 (12,4 - 26,32)*	26,37 (18,74 - 41,35)	23,59 (17,33 - 36,69)	39,54 (27 - 50,9)	<0,01
VFI	9,63 (4,88 - 14,71)*	15,23 (8,37 - 23,22)	11,99 (7,94 - 20,66)	18,41 (12,94 - 26,01)	<0,01
FI	42,63 (37,82 - 50,66)*	48,63 (41,76 - 53,3)	47,47 (41,5 - 51,95)	49,15 (41,58 - 53,61)	0,13

Значения представлены в виде медиана (интерквартильный интервал).

Значимость p получена при сравнении всей группы женщин (всего) с ПЭ и группы неосложненного течения (контроль)

(*) p<0,05 при сравнении показателей для ранней и поздней ПЭ

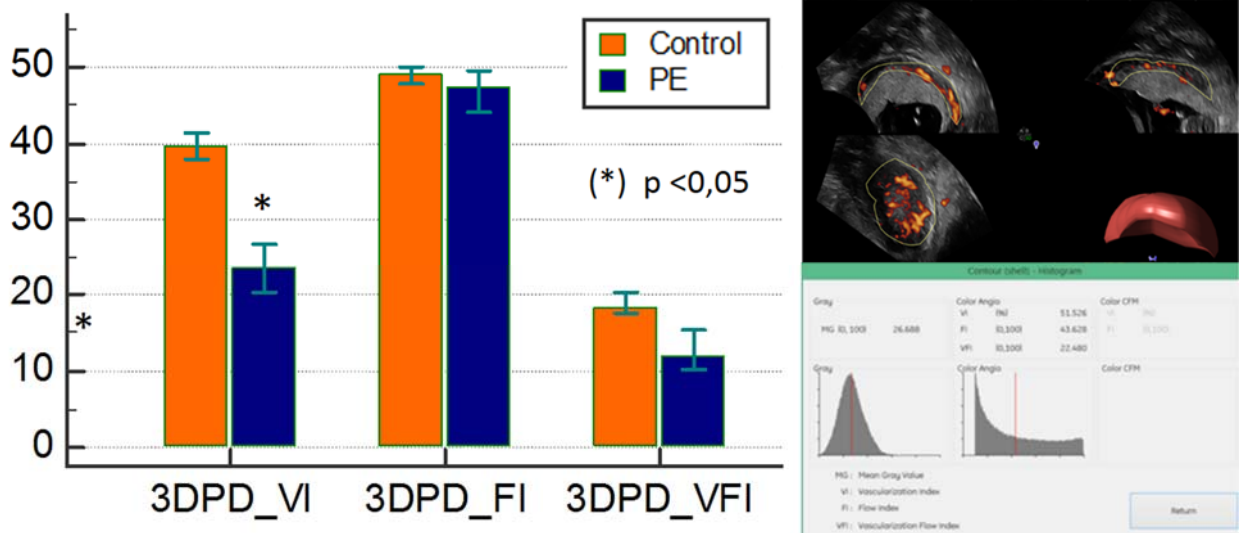


Рис. 9. Объемные индексы при 3D-ангиографии плацентарного ложа

Таблица 5 описывает ROC-кривые для каждого из доплеровских параметров объемного кровотока и 2D доплерометрии. Площадь под кривой (AUC) для прогнозирования с помощью VI, FI и VFI ранней ПЭ составила 0,738 (95% ДИ: 0,703 – 0,771); 0,675 (95% ДИ: 0,638-0,711); 0,546 (95% ДИ: 0,508-0,584), соответственно. Наблюдались значимые различия по этому параметру между 3D параметром VI и 2D параметром UtAPI.

Для 10% частоты ложноположительных результатов частота выявления всех случаев ранней и поздней ПЭ составила 48,3% и 27,4% - при использовании VI; 37,9% и 27,4% - для VFI; 10,3% и 8,2% - для FI. В сравнении с этим частота выявления ранней ПЭ для ПИ МА при такой же частоте ложноположительных результатов составила 37,9% и 19,2%. Хотя значения площади под кривыми при ROC-анализе кажутся более высокими для всех индексов при ранней ПЭ в сравнении со случаями ПЭ в целом, разница была статистически незначимой.

Таблица 5. Анализ ROC кривых для васкуляризационных индексов при ЗДРД плацентарного ложа в I триместре.

Тест	Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ	ПЭ
AUC (95% ДИ)			
ПИ МА	0,551 (0,512 – 0,589)	0,529 (0,490 - 0,567)	0,592 (0,553 - 0,629)
VI	0,738 (0,703 - 0,771)*	0,669 (0,632 - 0,704)*	0,846 (0,817 - 0,873)*
FI	0,546 (0,508 - 0,584)	0,505 (0,466 - 0,543)	0,655 (0,618 - 0,691)
VFI	0,675 (0,638 - 0,711)	0,606 (0,567 - 0,643)	0,799 (0,767 - 0,829)
Чувствительность (95% ДИ) при 10% ЛПР			
ПИ МА	37,93 (20,7 - 57,7)	19,18 (10,9 - 30,1)	25,49 (17,4 - 35,1)
VI	48,28 (29,4 - 67,5)*	27,40 (17,6 - 39,1)*	41,18 (31,5 - 51,4)*
FI	10,34 (2,2 - 27,4)	8,22 (3,1 - 17,0)	5,88 (2,2 - 12,4)
VFI	37,93 (20,7 - 57,7)	27,40 (17,6 - 39,1)	35,29 (26,1 - 45,4)
(*) $p < 0,05$ при сравнении VI с ПИ МА			

Комбинированные скрининговые модели

При многофакторном анализе среднего АД МоМ, РВ-VI и ПИ МА (UtA-PI) МоМ были значимо выше в группе ранней ПЭ ($p < 0,001$) и в группе поздней ПЭ ($p < 0,001$) в сравнении с группой неосложненного течения беременности, эти параметры также были значимо выше при ранней ПЭ в сравнении с поздней ПЭ ($p < 0,001$). PAPP-A МоМ и β -hCG МоМ были статистически незначимыми для обеих групп ПЭ. Значения PlGF МоМ были значимо ниже при ранней ПЭ ($p < 0,001$) в сравнении с группой контроля и поздней ПЭ ($p < 0,001$) (Таблица 6).

Применяя вышеописанный алгоритм для описанной ранее популяции была достигнута частота выявления ранней и поздней ПЭ с материнским риском а priori 48,3% и 42,5%; с добавлением биофизических маркеров (МАР и РВ-VI) 75,9% и 45,2%; с добавлением PIGF к биофизическим маркерам (МАР и РВ-VI) 89,7% и 50,7%, соответственно при фиксированной частоте ЛПР 10%. Не наблюдалось значимого повышения чувствительности при добавлении в модель данных о PAPP-A, UtA-PI по отдельности или вместе (Рисунок 10).

Таблица 6. Биофизические и биохимические прогностические маркеры в изучаемых подгруппах.

Характеристика	Ранняя ПЭ n=29	Поздняя ПЭ n=73	Неосложненное течение n=3230
Артериальное давление			
АДср, мм рт ст	94,9 (87,3 - 100,5) ^{#,*}	94,7 (87,6 - 101,9) ⁺	85,3 (80,8 - 91,5)
АДср, МоМ	1.14 (1.04-1.2) ^{#,*}	1.13 (1,03-1,21) ⁺	1.00 (0.96-1.08)
Биомаркеры			
β-hCG, нг/мл	58,0 (31.5 – 72.3)	64,0 (36,1-94.1)	64.1 (41,2-98,0)
β-hCG, МоМ	1,14 (1,04 – 1,20)	1,13 (1,03 – 1,21)	1,19 (0,97 – 1,81)
PAPP-A, мЕд/мл	2,960 (0,510-3,013) [#]	2,549 (0,312-3,282) ⁺	3,317 (0,463-3,729)
PAPP-A, МоМ	1,09 (0,69–1,53) [#]	1,07 (0,66–1,52) ⁺	1,2 (0,87–1,73)
PIGF, пг/мг	11,3 (8,8 – 18,5) ^{#, *}	21,2 (12,4 – 26,9) ⁺	26,6 (19,0 – 32,7)
PIGF, МоМ	0,51 (0,38 – 18,45) ^{#, *}	0,85 (0,60 – 1,04) ⁺	1,01 (0,80 – 1,33)
Допплерометрия маточных артерий			
UtA-PI	1,7 (1,36 - 2,35) [#]	1,65 (1,35 - 2,09) ⁺	1,54 (1,26 - 1,82)
UtA-PI, МоМ	1,09 (0,86 - 1,42) [#]	1,01 (0,82 - 1,22) ⁺	0,98 (0,81 – 1,16)
3D энергетическая доплерометрия плацентарного ложа			
РВ-VI	19,3 (12,4 - 26,32) ^{#,*}	26,37 (18,74 - 41,35) ⁺	39,71 (27,63 - 51,45)

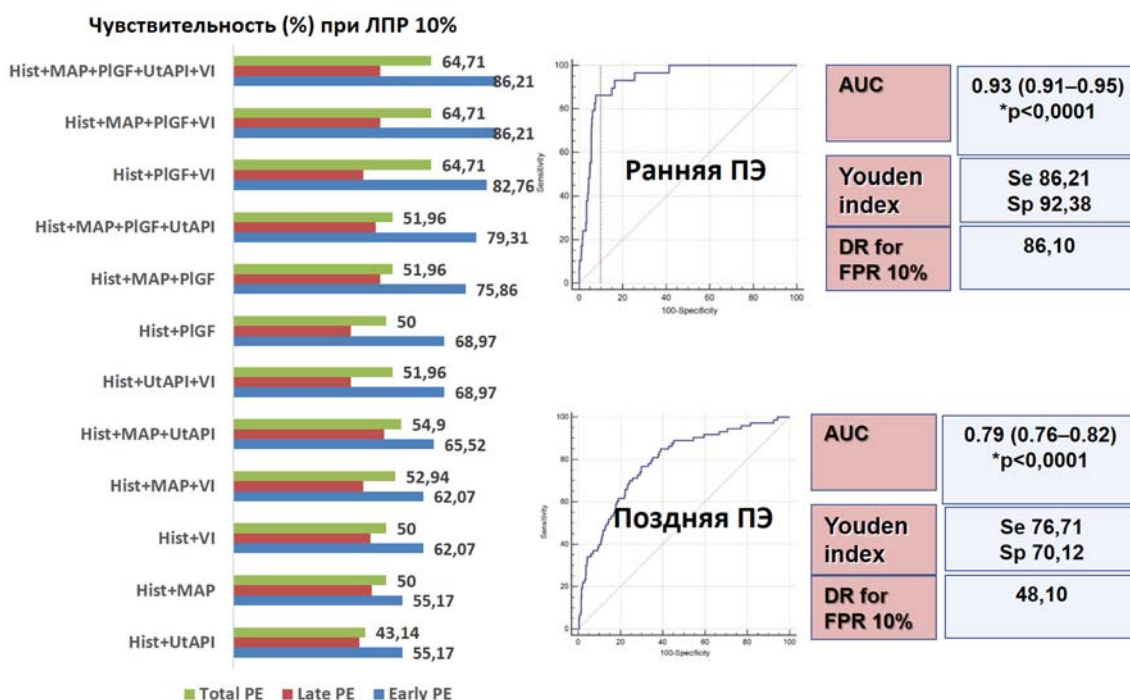


Рис. 10. Характеристики скрининговых моделей ПЭ

Эффективность прогнозирования и профилактики преэклампсии

Скрининг на раннюю ПЭ был проведен в обсервационной когорте и в интервенционной когорте. Демографические характеристики двух когорт приведены и сопоставлены в Таблице 7.

Таблица 7. Сравнение акушерских исходов в обсервационной (I) и интервенционной (II) когортах.

Характеристика	Когорта I	Когорта II	p
Возраст, лет	33 (30 - 36)	32 (29 - 35)	0,0001
ИМТ, кг/м ²	21,5(19,8-24)	21,5(19,8-23,8)	0,147
Первородящие	2309 (57,7%)	1695 (50,9%)	< 0,0001
ПЭ в анамнезе	1594 (39,8%)	1544 (46,4%)	< 0,0001
Курение	154 (3,8%)	89 (2,7%)	0,006
САД МоМ	1,03 (0,97- 1,09)	0,99 (0,93- 1,05)	0,0001
PIGF МоМ	0,91 (0,68- 1,19)	0,86 (0,64- 1,14)	0,001
ПИ МА МоМ	0,93 (0,77- 1,11)	0,94 (0,77- 1,12)	0,376
Самопроизвольные роды	3177 (79,4%)	1964 (59,0%)	< 0,0001
Кесарево сечение	824 (20,6%)	1363 (41,0%)	< 0,0001
ПЭ	102 (2,5%)	63 (1,9%)	0,069
ПЭ < 34	29 (0,7%)	8 (0,2%)	0,004
ПЭ 34-37	26 (0,6%)	21 (0,6%)	0,530
ПЭ < 37	55 (1,4%)	29 (0,9%)	0,047
ПЭ ≥ 37	47(1,2%)	34(1,0%)	0,112
ЗРП	150 (3,7%)	100 (3,0%)	0,081
ЗРП <37	10 (0,2%)	6 (0,2%)	0,860

Выявлены значимые различия в медианах возраста матери, при этом пациентки в интервенционной когорте были моложе. Распространенность ПЭ в анамнезе у рожавших женщин была значимо выше в интервенционной группе. Кратные медианы по СрАД, ПИ МА и РАРР-А были все значимо выше в интервенционной когорте. Ни один из других демографических факторов значимо не отличался. 3957 (98,9%) женщин в наблюдательной когорте и 3277 (98,5%) в интервенционной группе родили живых детей и были включены в последующий анализ. Две женщины в наблюдательной и одна в интервенционной когорте имели случаи неонатальной смерти (≤ 34 нед беременности), ни в одном из которых не развилась ПЭ. Последняя женщина после скрининга оказалась в группе низкого риска на ПЭ и таким образом не получала аспирин. Эти три женщины были исключены из дальнейшего анализа. Частота прерывания беременности, внутриутробной гибели плода и неонатальной смертности были такими же в обеих когортах.

Эффективность моделей прогнозирования ПЭ в изучаемых когортах приведены на рис. 11.

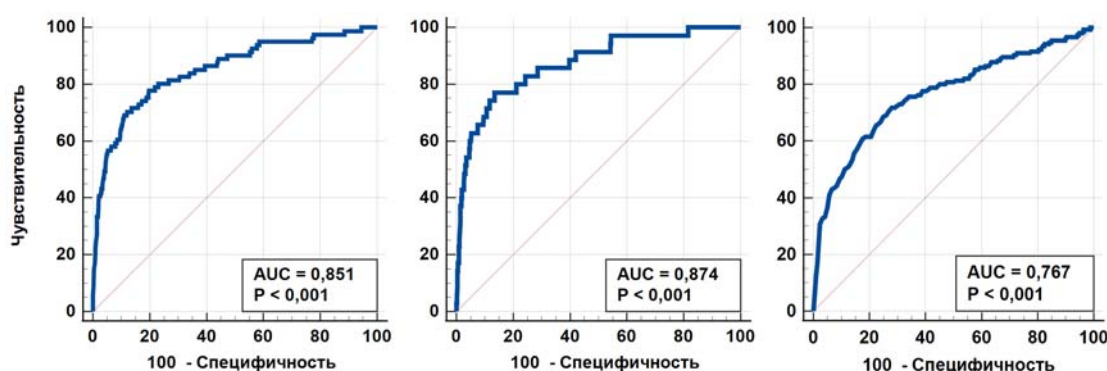


Рис. 11. ROC-кривые для моделей прогноза ПЭ, требующей родоразрешения до 34, 37, 42 недель.

В наблюдательной когорте было 12 (0,4%) случаев ранней ПЭ, в интервенционной когорте – один (0,04%) ($p < 0,01$). Среди всех женщин с ПЭ, родоразрешенных до 37 недель, 25 (0,83%) было в наблюдательной когорте и 10 (0,37%) в интервенционной когорте ($p = 0,03$).

Разработанный алгоритм (рисунок 12) предполагает проведение двухэтапного скрининга на ПЭ с последующим профилированием группы высокого риска.



Рис. 12. Алгоритм прогнозирования и стратификации риска ПЭ в первом триместре беременности.

ВЫВОДЫ

1. Среди клинико-анамнестических факторов наиболее значимая связь со всеми подтипами ПЭ была выявлена для ХАГ. Фенотип ПЭ с ЗРП демонстрировал максимальные риски по всем профилям (кардиоваскулярный, метаболический, протромботический, персональный). Классификация ПЭ на основе фенотипа с плацентарно-плодовыми проявлениями (с ЗРП/без ЗРП) в сравнении с исключительно временной классификацией (ранняя/поздняя – 34 нед, досрочная/срочная – 37 нед) обеспечивает лучшее понимание этиологических факторов и механизмов, ассоциированных с ПЭ.

2. При внешней валидации на российской популяции вероятность корректной идентификации скрининговыми моделями первого триместра была выше в случае ПЭ на фоне ХАГ, с выраженным подъемом АД, наличием заболеваний почек. Случаи, определенные как ложноотрицательные по развитию ПЭ, имели большую вероятность развития HELLP синдрома. Исходы для плода и новорожденного не отличались между прогностическими категориями.

3. В первом триместре беременности здоровые женщины с последующим развитием ПЭ в сочетании с ЗРП имеют на 11% более низкий МОК и на 19% более высокое ОПСС, чем здоровые женщины с нормальными исходами. Во всех группах высокого риска ПЭ параметры ОПСС и СрАД были выше, чем у женщин с нормальной беременностью, а показатель МОК был ниже в группе женщин с ПЭ и ЗРП, тогда как в других группах высокого риска он значимо не отличался.

4. При оценке васкуляризации плацентарного ложа в первом триместре беременности в ходе 3D-энергетической доплерографии наибольшую значимость показал васкуляризационный индекс, который выявлял 67,2% случаев ранней ПЭ, 56,3% случаев поздней ПЭ и 72,3% случаев всех гипертензивных расстройств беременности (частота ЛПР 10%). На основе оценки пульсационного индекса маточных артерий в первом триместре

беременности частота выявления ранней ПЭ, требующей родоразрешения до 34 недель, составила 37,9%, а ПЭ в целом – 25,5% (при частоте ЛПП 10%).

5. При определении уровня плацентарного фактора роста (PIGF) частота выявления ранней преэклампсии составила 90% при частоте ЛПП 12%, в случае комбинированной оценке PIGF и пульсационного индекса маточных артерий частота ложноположительных результатов снижалась до 9%. Оптимальная модель для ранней и поздней ПЭ включала оценку риска на основе клинико-анамнестических факторов, среднего артериального давления, васкуляризационного индекса при 3D энергетической доплеровской ангиографии, которая демонстрировала чувствительность 89,7% (AUC 0,941; ДИ: 0,944-0,978) и 50,7% (AUC 0,833; 95% ДИ: 0,800-0,863) соответственно при частоте ЛПП 10%.

6. Назначение аспирина в группе риска, сформированной на основе применения алгоритма прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности, показало значимую эффективность с более чем 2-кратным снижением распространенности ранних форм ПЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется смена традиционного подхода в прогнозировании преэклампсии на основе балльной оценке материнского анамнеза в силу низкой его эффективности на доступные комбинированные скрининговые алгоритмы, включающие оценку в первом триместре беременности клинико-анамнестических факторов, материнской гемодинамики, эхографических, биохимически маркеров с идентификацией профилей риска.

2. Для измерения АД рекомендуется применять только автоматические устройства, обеспечивающие доказанную точность при использовании во время беременности. При оценке уровня АД у матери в первом триместре беременности с целью стратификации риска ПЭ рекомендуется использовать критерии классификации, предлагаемые Российским кардиологическим обществом. Доплеровскую оценку кровотока

в маточных артериях в 11+0 – 13+6 недель беременности рекомендуется выполнять трансвагинальным доступом.

3. Беременным с положительным результатом комбинированного скрининга на ПЭ в первом триместре вследствие большей подверженности риску скрытой плацентарной недостаточности рекомендуется оценка гемодинамического профиля исходно и на протяжении беременности, интенсификация наблюдения в третьем триместре беременности. Беременным высокого риска на ПЭ рекомендовано профилактическое назначение аспирина начиная с 11-13+6 нед в дозе 150 мг на ночь до 36 нед или до момента родоразрешения или диагностики ПЭ. Пациенты должны быть проинформированы и проконсультированы о важности соблюдения режима профилактики и лечения.

4. Для повышения эффективности комбинированного скрининга в первом триместре беременности спектр эхографических методов и сывороточных маркеров рекомендуется расширить за счет включения трехмерной энергетической ангиографии циркуляторного маточно-плацентарного пространства и плацентарного фактора роста. Реализация данного подхода возможна в варианте стратегии двухэтапного скрининга.

5. Среди женщин с хронической гипертензией с целью выявления пациенток с высоким риском ПЭ на фоне ХАГ и уменьшения влияния гипертензии на течение беременности рекомендуется учет гемодинамического профиля в первом триместре при выборе стратегии оптимизации уровня АД.

6. Наряду с индивидуальным риском ПЭ также рекомендуется учет профиля риска, включая кардиоваскулярный, метаболический, протромботический. У женщин с рисками, неохваченными воздействием профилактики, продолжает развиваться ПЭ. В этой связи кардиоваскулярный и метаболический риски выступают в качестве важных факторов, требующих внимания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Таскина В. Ю., Демкина А. Е., Владзимирский А. В., Морозов С. П., Шкода А. С., Газашвили Т. М., Яковлева И. В., Шувалова М. П., **Холин А. М.** Дистанционное диспансерное наблюдение в акушерстве: состояние проблемы и перспективы // **Акушерство и гинекология.** -- 2021. № 9. -- С. 12-20.
2. Нагоев Т. М., Муминова К. Т., Ходжаева З. С., **Холин А. М.**, Зиганшина М. М., Козлова А. А., Мартиросян Я. О. Материнская гемодинамика и преэклампсия // **Акушерство и гинекология.** -- 2020. № 1. -- С. 5-11.
3. Ходжаева З. С., **Холин А. М.**, Шувалова М. П., Иванец Т. Ю., Демура С. А., Галичкина И. В. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF // **Акушерство и гинекология.** -- 2019. № 2. -- С. 52-58.
4. **Холин А. М.**, Муминова К. Т., Нагоев Т. М., Ходжаева З. С., Гус А. И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре на основе клинико-анамнестических факторов, биомаркеров и 3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа // **Акушерство и гинекология.** -- 2018. № 8. -- С. 56-65.
5. **Холин А. М.**, Ходжаева З. С., Гус А. И. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре // **Акушерство и гинекология.** -- 2018. № 5. -- С. 12-19.
6. **Холин А. М.**, Ходжаева З. С., Гус А. И. 3D энергетическая доплеровская оценка васкуляризации плацентарного ложа в прогнозировании преэклампсии в первом триместре // **Акушерство и гинекология.** -- 2018. № 2. -- С. 36-43.
7. Ходжаева З. С., **Холин А. М.**, Чулков В. С., Муминова К. Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений // **Акушерство и гинекология.** -- 2018. № 8. -- С. 12-18.
8. **Холин А. М.**, Муминова К. Т., Балашов И. С., Ходжаева З. С., Боровиков П. И., Иванец Т. Ю., Гус А. И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на Российской популяции // **Акушерство и гинекология.** -- 2017. № 8. -- С. 74-84.
9. **Холин А. М.**, Иванец Т. Ю., Ходжаева З. С., Гус А. И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного PlGF и доплерометрии маточных артерий // **Акушерство и гинекология.** -- 2015. № 5. -- С. 42-48.
10. Ходжаева З. С., Коган Е. А., Клименченко Н. И., Акатьева А. С., Сафонова А. Д., **Холин А. М.**, Вавина О. В., Сухих Г. Т. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии // **Акушерство и гинекология.** -- 2015. № 1. -- С. 12-17.
11. Ходжаева З. С., Акатьева А. С., **Холин А. М.**, Сафонова А. Д., Вавина О. В., Муминова К. Т. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии // **Акушерство и гинекология.** -- 2014. № 6. -- С. 14-19.
12. Ходжаева З. С., **Холин А. М.**, Вихляева Е. М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика // **Акушерство и гинекология.** -- 2013. № 10. -- С. 4-11.
13. Сухих Г. Т., Вихляева Е. М., **Холин А. М.** Преэклампсия в акушерском анамнезе - фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска // **Терапевтический архив.** -- 2009. -- Т. 81, № 10. -- С. 5-9.
14. Сухих Г. Т., Вихляева Е. М., Ванько Л. В., Ходжаева З. С., Шуршалина А. В., **Холин А. М.** Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // **Акушерство и гинекология.** -- 2008. № 5. -- С. 3-7.
15. Сухих Г. Т., Серов В. Н., Адамян Л. В., Филиппов О. С., Башмакова Н. В., Баев О. Р., Кан Н. Я., Клименченко Н. И., Макаров О. В., Никитина Н. А., Петрухин В. А., Пырегов А. В., Рунихина Н. К., Сидорова И. С., Тетруашвили Н. К., Тютюнник В. Л., Ходжаева З. С., **Холин А. М.**, Шмаков Р. Г., Шешко Е. Л. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и

послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия // **Проблемы репродукции.** -- 2018. -- Т. 24, № S6. -- С. 80-114.

16. **Холин А. М.**, Гус А. И. Модели скрининга преэклампсии в I триместре беременности: роль эхографических маркеров // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* - 2015. -- Т. 4 № Приложение. -- С. 187.

17. Муминова К. Т., Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Баранов И. И., Кононихин А. С., Стародубцева Н. Л., Франкевич В. Е., **Холин А. М.** Факторы риска и возможные предикторы преэклампсии на основании протеомного (пептидомного) анализа мочи // **Акушерство и гинекология.** Новости. Мнения. Обучение. -- 2020. -- Т. 8, № 4. -- С. 8-13.

18. Адамян Л. В., Серов В. Н., Филиппов О. С., Ходжаева З. С., Башмакова Н. В., Белокриницкая Т. Е., Беломестнов С. Р., Братишев И. В., Вученович Ю. Д., Куликов А. В., Краснопольский В. И., Левит А. Л., Никитина Н. А., Петрухин В. А., Пырегов А. В., Сидорова И. С., **Холин А. М.**, Шешко Е. Л., Шифман Е. М., Шмаков Р. Г. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия, клинические рекомендации. Протоколы лечения // *Анестезия, интенсивная терапия и ремниция в акушерстве и гинекологии.* Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 3-е издание, переработанное и дополненное / Куликов А. В., Шифман Е. М. -- Москва: Медицина, 2018. -- С. 372-440.

19. Khodzhaeva Z., Kogan E., Demura T., Akatyeva A., Vavina O., Safonova A., **Kholin A.**, Sukhikh G. [206-POS]: Morphological/immunohistochemical alterations of endometrial and placental site areas in preeclampsia // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* -- 2015. -- Т. 5, № 1. -- С. 103-104.

20. Khodzhaeva Z., Kogan E., **Kholin A.**, Akatyeva A., Vavina O., Sukhikh G. PP016. Relation of apoptosis, proliferation and angiogenesis in early and late onset of preeclampsia // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* -- 2013. -- Т. 3, № 2. -- С. 73.

21. Khodzhaeva Z. S., Ivanets T. Y., Alexeeva M. L., **Kholin A. M.**, Akatyeva A. S., Vavina O. V., Sukhikh G. T. PP086. The modern search for possible predictors of preeclampsia in the first trimester of pregnancy (preliminary study) // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* -- 2011. -- Т. 2, № 3. -- С. 287.

22. Khodzhaeva Z. S., **Kholin A. M.**, Nikolaeva A. V. P45. Improving the quality of care using evidence-based approaches in hypertension in pregnancy: The role of audit to optimize clinical effectiveness // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* -- 2012. -- Т. 1, № 3. -- С. 294-295.

23. Khodzhaeva Z. S., Kogan E. A., Shmakov R. G., Klimenchenko N. I., Akatyeva A. S., Vavina O. V., **Kholin A. M.**, Muminova K. T., Sukhikh G. T. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia // *J Matern Fetal Neonatal Med.* -- 2015. -- Nov 2. -- С. 1-23.

24. **Kholin A.**, Khodzhaeva Z., Gus A., Muminova K. 3D power Doppler placental bed vascularization in the first trimester combined screening for preeclampsia // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* -- 2019. -- 2019/03/01/. -- Т. 234. -- С. e17.

25. Papageorghiou A. T., Deruelle P., Gunier R. B., Rauch S., García-May P. K., Mhatre M., Usman M. A., Abd-Elsalam S., Etuk S., Simmons L. E., Napolitano R., Deantoni S., Liu B., Prefumo F., Savasi V., do Vale M. S., Baafi E., Zainab G., Nieto R., Maiz N., Aminu M. B., Cardona-Perez J. A., Craik R., Winsey A., Tavchioska G., Bako B., Oros D., Rego A., Benski A. C., Hassan-Hanga F., Savorani M., Giuliani F., Sentilhes L., Risso M., Takahashi K., Vecchiarelli C., Ikenoue S., Thiruvengadam R., Soto Conti C. P., Ferrazzi E., Cetin I., Nachinab V. B., Ernawati E., Duro E. A., **Kholin A.**, Firlit M. L., Easter S. R., Sichitiu J., Bowale A., Casale R., Cerbo R. M., Cavoretto P. I., Eskenazi B., Thornton J. G., Bhutta Z. A., Kennedy S. H., Villar J. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* -- 2021.

26. Muminova K. T., Nagoev T. M., Khodzhaeva Z. S., **Kholin A. M.**, Chulkov V. S., Sukhikh G. T. P-056. Profound changes in hemodynamics proving late-onset PE being of maternal origin // *Pregnancy Hypertension.* -- 2021. -- 2021/09/01/. -- Т. 25. -- С. e47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3DPD	-	трехмерная энергетическая доплерография
AUC	-	область под кривой (Area Under the Curve)
FI	-	поточковый индекс
FMF	-	Фонд медицины плода
HELLP	-	HELLP-синдром
MoM	-	относительные единицы, кратные медиане
PAPP-A	-	ассоциированный с беременностью протеин плазмы А
PB	-	плацентарное ложе (placental bed)
PIGF	-	плацентарный фактор роста
ROC	-	кривая операционных характеристик
sFlt-1	-	растворимый рецептор 1 типа fms-подобной тирозин-киназы
VFI	-	васкуляризационно-поточковый индекс
VI	-	васкуляризационный индекс
АГ	-	артериальная гипертензия
АД	-	артериальное давление
АФС	-	антифосфолипидный синдром
БЛД	-	бронхолегочная дисплазия
ВЖК	-	внутрижелудочковое кровоизлияние
ГАГ	-	гестационная артериальная гипертензия
ГД	-	гестационный диабет
ГИЭ	-	гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ЗРП	-	задержка роста плода
ИМТ	-	индекс массы тела
КТР	-	копчиково-теменной размер эмбриона/плода
ЛПР	-	ложноположительный результат
МГВ	-	маловесный для гестационного возраста
МОК	-	минутный объем кровообращения
НЭК	-	некротизирующий энтероколит
ОАП	-	открытый артериальный проток
ОПСС	-	общее периферическое сопротивление сосудов
ОРИТН	-	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПИ МА	-	пульсационный индекс в маточных артериях
ПМП	-	предполагаемая масса плода
ПОНРП	-	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПР	-	преждевременные роды
ПЭ	-	преэклампсия
РДС	-	респираторный дистресс синдром
СД	-	сахарный диабет
СКВ	-	системная красная волчанка
ТВП	-	толщина воротникового пространства
УО	-	ударный объем
ХАГ	-	хроническая артериальная гипертензия
ЭКО	-	экстракорпоральное оплодотворение