

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА**

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., проф. Ходжаева З.С.

д.м.н., проф. Гус А.И

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 . ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
Глава 2 . МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
Глава 3 . РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1. Клинико-анамнестические факторы, профили риска, материнские и перинатальные исходы в зависимости от клинического фенотипа преэклампсии	53
3.2. Валидация алгоритмов скрининга на преэклампсию в первом триместре беременности	66
3.3. Оценка материнской гемодинамики в I триместре беременности ..	75
3.4. Эхографические маркеры преэклампсии в первом триместре беременности	77
3.5. Комбинированные скрининговые модели на преэклампсию.....	82
Глава 4 . ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	89
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) осложняет течение 2-8% беременностей, продолжает вносить основной вклад в материнскую и неонатальную заболеваемость и смертность. [1-4] [5, 6] Распространенность ПЭ увеличилась на 25% за последние десятилетия. [7, 8]. 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 \leq 16 недель). [9-14]

Возможность точного прогнозирования ПЭ, обуславливающая ее эффективную профилактику, является предметом острых дискуссии во всем мире. [7, 15-19] Множество биомаркеров было предложено для идентификации ПЭ. [20-23] Разработан ряд моделей скрининга для выявления беременностей высокого риска в 11–13 недель. [24-28] Хотя многопараметрические алгоритмы демонстрировали высокую чувствительность, но более низкую эффективность при применении в популяциях, отличных от популяции, в которой были получены. [29] В связи до момента широкого внедрения в клиническую практику важно определить, применимы ли модели, разработанные в Европе и других регионах мира, для российской популяции [30-32]

Допплеровская оценка кровотока в маточных артериях является подтвержденным неинвазивным методом опосредованной оценки инвазии трофобласта [33] и плацентарной перфузии [34], которые становятся патологическими на преглинических 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. [35-38] Хотя данная технология показала многообещающие возможности,

отсутствуют исследования, которые бы валидировали ее использование для прогнозирования ПЭ в комбинированных скрининговых моделях. [39]

Появляются убедительные доказательства того, что ПЭ в основе своей является сердечно-сосудистым расстройством, а неспособность сердечно-сосудистой системы матери адаптироваться к беременности может быть основным механизмом, приводящим к вторичной плацентарной дисфункции. [40-42] В связи с важностью материнского сердечно-сосудистого 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. [43, 44]

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. [45-47]

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестические 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 11-14 недель беременности, разработанная Фондом медицины плода (FMF), включающая клинические факторы риска, АД, доплерометрию маточных артерий, плацентарный фактор роста, которая продемонстрировала высокую чувствительность ($\approx 70\%$) в отношении досрочной (до 37 нед) преэклампсии.

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

Впервые в первом триместре беременности подтверждено, что у здоровых женщин гемодинамический профиль с низким сердечным выбросом и высокой сосудистой резистентностью ассоциируется с развитием преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Фенотипическая классификация ПЭ может обеспечить лучшее понимание этиологических факторов и механизмов, связанных с преэклампсией, чем продолжение рассмотрения этого явления исключительно по времени его манифестации.

Данное исследование подтверждает, что многофакторные скрининговые алгоритмы, предложенные Фондом медицины плода и другими исследователями для раннего прогнозирования ПЭ эффективны при обследовании российской популяции.

До настоящего времени исследования, оценивающие васкуляризационный индекс плацентарного ложа, давали противоречивые результаты, в связи с чем данные маркеры не были включены в любой из существующих алгоритмов прогнозирования ПЭ. Мы показали, что включение васкуляризационного индекса РВ-VI в комбинированные прогностические модели ранней и поздней ПЭ значительно улучшало их эффективность, однако наилучшие модели требуют корректной идентификации женщин, у которых действительно развивается ПЭ. Было показано, что включение РВ-VI в комбинированные прогностические модели ранней ПЭ значительно улучшало их эффективность.

Гемодинамические изменения, выявляемые в первом триместре у женщин с последующим развитием ПЭ и ЗРП, потенциально являются мишенями для вмешательств или индивидуализированного назначения антигипертензивной терапии.

Представленные данные о гемодинамических фенотипах в первом триместре беременности, ассоциированных с преэклампсией и задержкой роста плода, могут быть важны для мониторинга матери и плода на протяжении беременности, а также выбора терапии.

Продемонстрирована возможность использования нового метода скрининга ПЭ с учетом данных о васкуляризации плацентарного ложа, параметрах материнской гемодинамики.

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

Комбинация алгоритма с последующей стратификацией женщин с положительным результатом скрининга по профилям риска имеет преимущества в виде снижения уровня ложноположительных результатов, что предотвращает ненужное лечение, и обеспечение возможности целевого лечения на основе индивидуального профиля риска (т.е. метаболический, сердечно-сосудистый или тромботический).

Результаты этого исследования предоставляют важные данные относительно клинической ценности неинвазивных измерений материнской гемодинамики для прогнозирования преэклампсии с ранним и поздним началом.

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 обученными и опытными специалистами. К преимуществам прогнозирования ПЭ в первом триместре относится возможность назначения пациентам группы высокого риска аспирина ежедневно в дозировке 150 мг/сут в качестве эффективного средства профилактики заболевания.

Методология и методы исследования

Использована общенаучная методология на основе системного подхода с применением логических, общенаучных и специфичных методов и основ доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено

проспективное когортное исследование с участием 7328 беременных женщин, проходивших программу пренатального скрининга на врожденные аномалии и хромосомные анеуплоидии в первом триместре беременности. У всех пациенток были известны исходы беременности, родов, сведения о новорожденном. В работе использовались клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор методов определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическим исследованиям.

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 отсутствии 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 ангиография плацентарного ложа в 11-13 недель беременности демонстрирует снижение индексов васкуляризации при последующем развитии преэклампсии. Васкуляризационный индекс плацентарного ложа и пульсационный индекс маточных артерий значительно 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 28 сентября 2021 г.), XXVII Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 23 апреля 2021 г.), II Национальном конгрессе с международным участием ЛАБРИН (Москва, 13 марта 2020 г.), XXIV Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь: в эпицентре женского здоровья» (Москва, 3 апреля 2018 г.), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 29 сентября 2017 г.), XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 27 сентября 2017 г.), XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 26 сентября 2014), Научно-практической конференции «Новые технологии анализа генома в пренатальной диагностике» (Казань, 23 августа 2014), IV научно-практической конференции «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения» (Москва, 11 ноября 2014), XXI Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 6 марта 2015), VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 10 ноября 2015), V Научно-практической конференции «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения» (Москва, 17 ноября 2015), 24th European

Congress European board and College of Obstetrics and Gynaecology (Torino, Italy, 21 May 2016)

Обсуждение диссертации состоялось на конференции сотрудников 1-го акушерского отделения патологии беременности, отделения ультразвуковой и функциональной диагностики (15.06.2021г.), заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (30.08.2021г.), протокол №5.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 15 научных публикаций в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Из них 2 научные работы, опубликованы в журналах, входящих в Web of Science или Scopus.

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритмы прогнозирования преэклампсии в 11-13 недель беременности, основанные на результатах исследования, внедрены в практическую деятельность акушерских подразделений, отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, научно-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

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 первом триместре беременности, УЗ-доплерография маточных артерий, трехмерная доплеровская ангиография плацентарного ложа, оценка параметров материнской гемодинамики. 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, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта «акушерство и гинекология» и пунктам 1 и 5 паспорта «лучевая диагностика, лучевая терапия».

Объем и структура диссертации

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

Глава 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Гипертензивные состояния во время беременности могут возникать у 10% женщин [1], и совокупная глобальная встречаемость преэклампсии (ПЭ) составляет около 3% [48]. Значимые вариации между развитыми и развивающимися странами могут быть признаком истинных различий или различий, возникающих при сборе данных. ПЭ и ее осложнения вносят существенный вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность во всем мире. [1, 49] Учитывая, что своевременное и эффективное наблюдение может улучшить исходы ПЭ [49], разработка эффективных стратегий прогнозирования и профилактики были главной целью пренатального наблюдения и исследований.

ПЭ является мультисистемным заболеванием мультифакторного происхождения: это связано с дефектной плацентацией, оксидативным стрессом, аутоиммунитетом, активацией тромбоцитов и тромбина, внутрисосудистым воспалением, эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом в ангиогенезе и материнской сердечной дисадаптацией [50, 51]. Дефектная плацентарная инвазия имеет сильную ассоциацию с большинством случаев ранней и поздней ПЭ. [50] В отличие от этого, дефектная плацентация представляется менее важной для развития ПЭ, которая манифестирует на более поздних сроках беременности, например после 34 недель. В сравнении с беременностями, при которых развивается заболевание с ранним началом, в случаях, осложненных срочной (после 37 нед беременности) ПЭ или близкой к доношенным срокам, плацента имеет значимо более низкую частоту гистологических аномалий [52] и материнские факторы (такие как метаболический синдром или хроническая гипертензия) обладают относительно более высокой значимостью [49]. Различия между ПЭ с ранним и поздним началом также наблюдаются по факторам риска [53], материнской

ответной реакцией сосудов [54], эффективностью скрининга [30] и эффективностью профилактики [10].

Растет понимание того, что патофизиология ПЭ отражается на существующих стратегиях скрининга, которые основываются на анамнезе, демографии, биомаркерах (включая артериальное давление) и доплерометрии маточных артерий [45].

Определение.

Преэклампсия (ПЭ) – осложнение беременности, характеризующееся наличием артериальной гипертензии и почечной дисфункции, которое может манифестировать гетерогенными расстройствами, а также оказывать неблагоприятное влияние, в первую очередь, на состояние матери и/или организм плода. [55]

Эпидемиология

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются почти у 10% беременных [56], связанные с ними осложнения ежегодно являются причиной смерти у более чем 50000 беременных во всем мире [57]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди беременных в Российской Федерации составляет 5-30% [58, 59]. В настоящее время гипертензивные расстройства во время беременности подразделяются на хроническую артериальную гипертензию, гестационную артериальную гипертензию, преэклампсию, возникшую de novo после 20 нед беременности или наслонившуюся на предшествующую гипертензию. Кроме того, активно обсуждается целесообразность выделения гипертензии «белого халата» как отдельного состояния [60].

Классификация

Таблица 1.1.1 Классификация гипертензивных расстройств при беременности [61] [62]

Состояние	Определение	Распространенность, %
------------------	--------------------	----------------------------------

Гестационная гипертензия	Повышение АД de novo (>140/90 мм рт.ст.) после 20 недель беременности при отсутствии нарушения функции других систем организма	6-7
Преэклампсия	Повышение АД de novo после 20 недель беременности в сочетании с протеинурией или другими нарушениями функции органов-мишеней	5-7
Хроническая гипертензия	Повышенное АД до 20 недель беременности или сохраняющееся после 12 недель после родов	1-5
Преэклампсия на фоне хронической гипертензии	Повышение АД и вновь возникшая протеинурия или другие нарушения функции органов-мишеней в дополнение к существовавшей ранее гипертензии	0.2-1

Клинические фенотипы

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В настоящее время очевидно, что преэклампсия, наряду с преждевременными родами, задержкой роста плода (ЗРП), антенатальной гибелью плода и другими состояниями периода беременности, ответственными за материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, является не одним заболеванием, а полиэтиологичным синдромом. Все перечисленные выше состояния были обозначены термином **«большие акушерские синдромы»**, которым присущи следующие характеристики: 1) полиэтиологичность; 2) длительный доклинический период; 3) адаптивная природа возникновения; 4) вовлеченность в патологический процесс плода; 5) комплексное взаимодействие между материнским и плодовым геномами, а также внешними факторами окружающей среды [63].

«Большие акушерские синдромы» ассоциируются с недостаточно глубокой плацентацией, что может быть связано с различными степенями снижения ремоделирования и обструктивными повреждениями спиральных

артерий в зоне соединения или в миометрии (Таблица 1.1.2) [64]. Введение в 1996 году Roberto Romero термина «большие акушерские синдромы» было призвано объяснить неудачи работ по прогнозированию и профилактике акушерских заболеваний, обратив внимание исследователей и клиницистов на этиологическую гетерогенность состояний, которые имеют общие патогенетические пути [65].

Таблица 1.1.2 Типы недостаточно глубокой плацентации, связанной с неблагоприятными исходами беременности [66].

Тип ремоделирования спиральных артерий миометрия	Фенотип
Частичное	Преждевременная родовая деятельность
	Преждевременный разрыв плодных оболочек
	Задержка роста плода без гипертензии
Отсутствие	Преэклампсия
Отсутствие с очагами обструкции	Преэклампсия с задержкой роста плода
	Отслойка плаценты
	Инфаркты плаценты с антенатальной гибелью плода

Традиционно концепция ПЭ основывается на двухстадийности ее развития, в рамках которой на первой, доклинической, стадии изменения происходят преимущественно на уровне матки в виде дефектов имплантации и плацентации с нарушением дифференцировки цитотрофобласта, трансформации спиральных артерий, развитием ишемии/гипоксии плаценты и плацентарного свободнорадикального окисления. На фоне этих нарушений в материнский кровоток устремляются разнообразные факторы, которые на второй, клинической, стадии инициируют каскад клеточных и молекулярных явлений, обуславливающих системный воспалительный ответ и развитие дисфункции эндотелия и сосудов и патогномичного для ПЭ клинического симптомокомплекса в виде артериальной гипертензии (АГ), протеинурии, тромбоцитопении, нарушений функции печени и т.д. Развитие АГ в этих условиях обусловлено целым рядом опосредованных через эндотелий (ангиогенных) и неэндотелиальных факторов. Согласно двухстадийной

модели развития, клинические проявления ПЭ являются конечной стадией ранних нарушений плацентации и адаптации спиральных артерий, обеспечивающих поступление материнского кровотока в межворсинчатое пространство [67].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Терминология: скрининг, прогнозирование, стратификация

Хотя термины «скрининг» и «прогнозирование» часто используются как взаимозаменяемые, фактически скринингом обозначается более широкий процесс, начинающийся с приглашения населения к участию в программе и заканчивающийся лечением пациентов, отнесенных в группу высокого риска [68]. Прогнозирование, или расчет риска заболевания, является интегральным компонентом процесса скрининга, однако этот термин не эквивалентен скринингу, который помимо прогнозирования предполагает последующее медицинское вмешательство у пациентов группы риска, направленное на изменение естественного развития оцениваемого заболевания и для улучшения исходов. [69]

В контексте ПЭ, термину «скрининг» отдается предпочтение в тех случаях, когда выявление высокого риска может приводить к профилактике заболевания, в то время как термин «прогнозирование» употребляется, если отсутствуют доказательства, что выявление женщин группы риска в конечном счете будет улучшать исходы.

Вопросы, связанные со стратификацией риска развития того или иного заболевания, непосредственно касаются течения патологического процесса, оценки потенциала проводимой терапии и рационального выбора лекарственного средства. Фоновые заболевания, наследственные и приобретенные факторы риска так или иначе сказываются на особенностях течения того или иного заболевания, влияют на эффективность лечения. В настоящее время представляется недостаточным лишь разработать стандарты

лечения заболевания, требуется также оценить риск заболевания для конкретного пациента и скорректировать тактику терапии в зависимости от полученных результатов.

Учитывая, что эхографический скрининг ПЭ не должен быть изолирован от общей концепции пренатального наблюдения, желательно, чтобы специалисты, проводящие скрининг на ПЭ, обладали современными знаниями о доказанных факторах риска с целью их выявления в ходе скрининга. В целом, оценка риска должна охватывать четыре крупные области, включающие профиль персонального риска (включая возраст, этническую принадлежность, паритет, курение, медицинский и акушерский анамнез, метод зачатия), метаболический профиль риска (включая индекс массы тела (ИМТ) и сахарный диабет в анамнезе), профиль сердечно-сосудистого риска (включая существующие сердечно-сосудистые состояния и измерение среднего артериального давления) и профиль плацентарного риска (включая доплерометрию маточных артерий и материнские сывороточные биомаркеры). [45]

Стратегии скрининга

Растущее понимание патофизиология ПЭ, отражается в создании и совершенствовании стратегий скрининга, которые основываются на анамнезе, демографических характеристиках, биомаркерах (включая артериальное давление) и доплерометрическом исследовании кровотока в маточных артериях [45].

Комбинированные алгоритмы скрининга

Использование многомаркерных комбинированных алгоритмов скрининга в первом триместре имеет ряд преимуществ. Такой подход фокусирует скрининговую оценку на момент времени, когда профилактика наиболее эффективна, позволяет учитывать несколько факторов риска и позволяет взвешивать факторы риска в соответствии с силой их связи. Некоторые сравнения этих подходов демонстрируют улучшенный скрининг

производительности при использовании многовариантного алгоритма по сравнению с только материнскими факторами [30, 70, 71].

Прогнозирование и профилактика преэклампсии

Преэклампсия остается сложной для диагностики, отчасти из-за сложности заболевания и отсутствия универсальных, объективных диагностических критериев, в том числе отсутствия глобального согласованного определения [72, 73]. Обычно преэклампсия определяется как патологическое состояние периода беременности, характеризующееся вновь возникшей гипертензией, часто сопровождающейся впервые возникшей протеинурией. Наличие других серьезных симптомов также используется для диагностики. [74] Несмотря на это базовое определение, неоднородность заболевания клинически очевидна (например, раннее или позднее начало, с или без серьезных признаков, прогрессирующее или стабильное). Данные свидетельствуют о том, что преэклампсия - это клинический синдром, развивающийся вследствие запуска множества различных биологических путей. Однако механизмы, лежащие в основе преэклампсии, до конца не изучены. Хотя существуют патофизиологические подтипы преэклампсии, они четко не определены и не используются в повседневной клинической практике или исследованиях. Предлагаемые механизмы включают ишемию плаценты, аномальную активацию иммунной системы (например, аутоиммунную активацию ренин-ангиотензиновой системы, активацию комплемента), ангиогенный дисбаланс (повышенное содержание растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 [sFlt-1], сниженный фактор роста плаценты [PlGF] и фактор роста эндотелия сосудов) и метаболическую дисфункцию (не исключаящие друг друга). [46, 50, 75, 76] Однако связь между основным биологическим механизмом и клиническим проявлением болезни сложна и до конца не изучена. Это создает проблемы для точного прогнозирования риска преэклампсии, индивидуального подхода к лечению, а также сравнения и обобщения результатов различных исследований. Одна из возможностей для будущих исследований - выяснить пути, которые приводят к различным

подтипам преэклампсии. Поняв эти механизмы, стратегии профилактики и лечения могут быть нацелены на подтип преэклампсии. Кроме того, включение популяции различных пациентов важно для понимания различий в нормальной и осложненной беременности, поскольку недавняя работа показала, что универсальный подход совершенно неадекватен [77].

Используются различные исследовательские стратегии, чтобы лучше предсказать, кто подвергается наибольшему риску развитие преэклампсии и стратификация риска после установления диагноза. [78, 79] Экспериментальные исследования на моделях людей и животных за последнее десятилетие привели к лучшему пониманию патофизиологии этого заболевания. [7] Несколько биомаркеров были исследованы на предмет их способности прогнозировать преэклампсию с ранним и поздним началом, включая индекс пульсации маточной артерии, среднее артериальное давление, связанный с беременностью плазменный белок А, PlGF и sFlt-1 [17, 80] Машинное обучение является относительно новой областью исследований, используемой для раннего выявления преэклампсии и определения подтипов расстройства и молекулярных мишеней для вмешательства. Мультиомика, включая геномику, транскриптомику, протеомику и метаболомику, раскрыла понимание патофизиологии заболевания и дополнительно подчеркнула гетерогенность преэклампсии. Например, полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили вариации в геноме матери и плода, связанные с повышенным риском преэклампсии. [76, 77, 81, 82] Эти глобальные и комплексные подходы необходимы для определения новых механизмов и мишеней вмешательства.

Необходимы вмешательства для предотвращения и лечения преэклампсии и связанных с ней последствий. Были изучены различные подходы с разным успехом и уровнем доказательств, подтверждающих эффективность их использования. В настоящее время наиболее изученной профилактической стратегией является аспирин, который рекомендуется беременным с высоким риском преэклампсии, [83] хотя остаются вопросы

относительно оптимальной дозы, времени терапии и целевой группы населения. [84] Исследование, оценивающее использование правастатина для лечения преэклампсии, не продемонстрировало различий в пролонгировании беременности или других клинических исходах. [85] Другие методы лечения, предназначенные для лечения преэклампсии с ранним началом, были исследованы в небольших сериях случаев, подтверждающих правильность концепции. Два исследовательских пилотных исследования подтвердили гипотезу о том, что краткосрочный аферез декстрансульфата у пациентов с тяжелой преэклампсией на ранней стадии может иметь потенциал для снижения, циркулирующего sFlt-1 и протеинурии без серьезных неблагоприятных последствий для беременной или плода. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку эта стратегия не оценивалась в более крупных исследованиях. [86, 87] Недавнее исследование показало, что метформин у пациентов с преэклампсией продлевает срок беременности на 1 неделю и может опосредовать несколько молекулярных путей, участвующих в патогенезе преэклампсии и задержки роста плода [88, 89]. Доклинические данные или небольшие пилотные клинические исследования оказались неэффективными в рандомизированных контролируемых условиях [90]. Следовательно, необходимы рандомизированные контролируемые исследования с большими популяциями, оптимально характеризующим подтипом преэклампсии.

КОМПОНЕНТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СКРИНИНГА

Клинико-анамнестические факторы

Комбинированный скрининг на ПЭ требует первоначального определения риска, определяемого характеристиками матери и историей болезни. [70, 91-93] Тщательная история должна быть получена из женщин в идеале на, или до, 11-13 недель беременности, чтобы определить исходный уровень риска и дать время для вмешательства и факторов риска модификации.

Различные исследования изучали, как использовать материнский анамнез для прогнозирования риска ПЭ. В то время как в исходных рекомендациях NICE предлагалось рассматривать каждый фактор риска независимо, недавние исследования показали, что многомерная регрессионная модель, объединяющая факторы материнского риска, приводит к повышению уровня выявления на основе анамнеза с 44% до 54%. [70, 94]

Параметры материнской гемодинамики

Среднее артериальное давление (САД)

Материнское артериальное давление (АД) обычно используется для выявления или прогнозирования гипертонических расстройств во время беременности. [95] Однако, чтобы быть ценным инструментом, АД необходимо измерять с помощью проверенного и воспроизводимого метода. [96] Исследования показали, что в первом и втором триместре беременности САД является лучшим предиктором ПЭ, чем систолическое или диастолическое артериальное давление. [95] В результате рекомендуется использовать САД как часть алгоритмов проверки.

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Использование эхографии в качестве инструмента скрининга/прогнозирования ПЭ основывается на том факте, что нарушение плацентации происходит в результате неполной трансформации спиральных артерий. Плацентарные ворсины и сосудистые повреждения по данным гистологии наблюдаются в 4-7 раз чаще при беременности с ПЭ, чем без нее [97] и ассоциируются с повышенной резистентностью кровотоку в маточных артериях. [98] Измерение сопротивления (или резистентности) кровотоку в маточных артериях с помощью доплеровской оценки, тем самым, позволяет количественно оценивать неполную трансформацию спиральных артерий.

Допплерометрия маточных артерий

Повышенная резистентность маточных артерий отражает недостаточность инвазии трофобласта в спиральные артерии и ассоциируется

с развитием ПЭ и ЗРП. Резистентность сосудистому кровотоку может быть измерена неинвазивно в первом триместре беременности с помощью доплеровской оценки кровотока в маточном сегменте артерий, снабжающих спиральные артериолы.

Roop и соавт. (2009) после изучения данных 9149 одноплодных беременностей сообщили о частоте выявления ранней и поздней ПЭ по наименьшему из измеренных значений ПИ, выраженному в МоМ, 81,1% и 43,5% в левой и правой маточных артериях соответственно. [99] Demers и соавт. (2014) [100] отобрали для исследования 1810 женщин с ПЭ в анамнезе для оценки относительного риска повторного возникновения ПЭ, ЗРП при использовании среднего значения ПИ маточных артерий. Расчет ПИ в МоМ был получен на основе анализа выборки, составившей 48500 пациенток. Для категории <34 недель относительный риск развития ПЭ составил 64,6. Не было выявлено значимых относительных рисков для группы >36 недель. Авторы пришли к выводу, что у женщин с ПЭ в анамнезе средние значения ПИ в маточных артериях в 11-13 недель обладают высокой прогностической силой для ранней и преждевременной ПЭ и ЗРП, но не для ПЭ при доношенном сроке беременности.

Мета-анализ Velauthar и соавт. (2014) [101], включивший 18 исследований с общей численностью почти 56 000 человек, оценил использование доплерометрии маточных артерий для прогнозирования ПЭ, ЗРП, мертворождения и отслойки плаценты в популяции низкого риска. Патологическим считался кровоток по данным УЗ-доплерографии маточных артерий при значениях индексов (ПИ и ИР) \geq 90-й перцентили. Тест продемонстрировал относительно высокую специфичность как для ПЭ с ранним началом (92.1%; 95% ДИ 88.6-94.6%), так и для ПЭ в целом (93.4%; 95% ДИ 90.4-95.5), его чувствительность была ограничена 47.8% (95% ДИ 39.0-56.8%) для заболевания с ранним началом и 26.4% (95% ДИ 22.5-30.8%) для ПЭ в целом. При использовании данного теста изолированно его

прогностическая способность для клинического использования представлялась недостаточной. Использование УЗ-доплерографии маточных артерий для прогнозирования ЗРП на любом сроке беременности ассоциировалось с частотой выявления 15.4% и для ЗРП с ранним началом – 39.2% с частотой ЛПР 7%. [101]

В связи с различием рассматриваемых исходов, разными популяциями и разной частотой выявления и ложноположительных результатов (ЛПР) сложно сравнивать данные представленных обзоров. Пульсационный индекс маточных артерий демонстрирует обнадеживающие результаты, особенно по прогнозированию ранней ПЭ и ЗРП.

Трехмерная эхография плаценты. Плацентарные сосудистые индексы

Оценка кривой скорости кровотока с помощью двухмерной (2D) доплерографии имеет ограниченную ценность в исследовании плацентарных нарушений при ПЭ и ЗРП. С другой стороны, трехмерная (3D) энергетическая доплерография предлагает новый подход к изучению плацентарной патофизиологии, способный дать информацию о васкуляризации плаценты и характеристике кровотока в ней. Данная техника может регистрировать характеристики внутриплацентарных сосудов, такие как изменение калибра, ветвление и перекруты. 3D доплерография также может быть полезной в подтверждении успешности процесса инвазии трофобласта с помощью оценки дилатации спиральных артерий в их терминальных концах, также могут визуализироваться модификации сосудов, что характеризуется поступлением крови во внутриворсинчатое пространство. [102] Общее снижение плацентарной васкуляризации и нарушенное ветвление ворсинчатого кровотока предсказывает случаи ЗРП, не обнаруживаемые с помощью УЗ-доплерографии маточных и/или артерий пуповины. Индексы фракционного кровотока (VI, васкуляризационный индекс; FI, потоковый индекс; VFI, васкуляризационно-потоковый индекс) были изучены в нескольких работах,

проводимых в первом триместре беременности.

Yu и соавт. [103] первыми оценили корреляцию фракционного объема крови через плаценту в зависимости от срока беременности. Значимость индексов была ниже, чем ожидалось при ПЭ и ЗРП [104] в сравнении с группой контроля, однако результаты по прогнозированию неблагоприятных последствий были достаточно невысокими, что могло быть следствием небольшого размера выборки. Noguchi и соавт. [105] в 2009 году изучили около 200 случаев с целью установления референсных значений индексов VI, FI и VFI для каждого гестационного срока с 12 до 40 недель. Ими также было проведено сравнение референсных значений с результатами, полученными в 13 случаях развития ЗРП. VI и VFI были расценены как наилучшие маркеры при значениях ниже 1.5 стандартных отклонений от ожидаемых значений для случаев с ЗРП. Похожие результаты были получены в ретроспективном исследовании, в ходе которого наблюдалось 277 женщин в сроки беременности 10-13 недель: среди 24 случаев последующего развития ПЭ частота выявления данной патологии составила около 30% для всех трех индексов (VI, FI и VFI). [106] Pomorski и соавт. [107] в 2011 году сообщили о частоте выявления ЗРП 60% для VFI, что само по себе является наилучшим параметром вслед за VI (50%) и FI (40%; частота выявления визуально подтверждена с помощью характеристической ROC-кривой).

В исследовании Hafner и соавт. [108] успешно использовался показатель VI плацентарного ложа для прогнозирования некоторых осложнений беременности, таких как ПЭ, в выборке, превышающей 4000 случаев. В первом триместре значения VI ниже 10-й перцентили для нормально протекающей беременности выявляли 60% случаев тяжелой ПЭ и 66.2% случаев ПЭ, сопровождающейся синдромом ЗРП. Более того, мультивариантный сравнительный анализ (который включал учет ИМТ и паритета) с УЗ-доплерографией маточных артерий, выполненный во втором триместре показал, что VI дает более высокую частоту выявления (80 против

60%). Авторы пришли к выводу, что VI мог бы быть использован для быстрой и надежной оценки в первом триместре для выявления риска тяжелых осложнений беременности.

Хотя данная технология показала многообещающие возможности, отсутствуют крупномасштабные исследования, которые бы валидировали ее использование. Кроме того, следует учитывать технические и методологические особенности широкого применения данного метода. Для изучения пользы данного инструмента в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности, включая ПЭ и ЗРП, в первом триместре проводятся исследования, использующие стандартизированные подходы.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Белок плазмы А, связанный с беременностью (РАРР-А)

РАРР-А - это гликопротеин, продуцируемый трофобластами как эмбриона, так и плаценты. Он играет важную роль в расщеплении инсулиноподобного фактора роста, который, в свою очередь, регулирует развитие плаценты и рост плода. [109] Исследования неизменно показывают, что сывороточные концентрации РАРР-А снижаются при беременности, осложненной ПЭ. [110, 111] В частности, похоже, что эта связь сильнее для преждевременной (до 37 нед беременности) ПЭ. [111] В качестве изолированного инструмента скрининга ценность РАРР-А несколько скромна: уровень обнаружения составляет всего 20% (10% FPR). [111] В комбинированной модели скрининга значение РАРР-А остается скромным при добавлении к UtA-PI, MAP и PlGF. [71] Вероятно, это результат использования двух биохимических маркеров (РАРР-А и PlGF), которые перекрываются и взаимодействуют с точки зрения функции плаценты. Таким образом, будет достаточно комбинированной модели, использующей только один из этих биохимических маркеров. Учитывая, что PlGF работает намного лучше в комбинированной модели по сравнению с РАРР-А, рекомендуется

использовать PlGF в качестве первой линии. Однако в клинических ситуациях, когда PlGF не тестируется, PAPP-A является ценной альтернативой.

Плацентарный фактор роста (PlGF)

PlGF представляет собой фактор роста эндотелия сосудов, который преимущественно экспрессируется плацентой. [112] Этот биомаркер играет ключевую роль в ангиогенезе маточно-плацентарного кровообращения. [112] При нормальном течении беременности концентрации PlGF повышаются и достигают пика на 30 неделе беременности. [112] Однако при беременности, осложненной ПЭ, уровни PlGF снижаются, что, вероятно, отражает аномальную плацентацию. [113] Низкие уровни PlGF, по-видимому, предшествуют клинической фазе заболевания и, как таковые, оказались многообещающими в качестве инструмента скрининга. [113] В качестве изолированного инструмента скрининга частота определения PlGF в 11–13 нед, составляет 51% и 32% при ПЭ, требующей родоразрешения до и после 34 недель беременности, соответственно, что составляет 10% ложноположительных результатов. [114] При объединении в модель многомерной регрессии PlGF значительно улучшает частоту выявления ПЭ. [30, 114]

СТРАТЕГИИ КОМБИНИРОВАННОГО СКРИНИНГА

Были выявлены материнские факторы риска (анамнез, демографические данные, кардиоваскулярный и метаболический профиль) и плацентарные маркеры (резистентность маточных артерий и биомаркеры) по развитию ПЭ. Таким образом, существующая тенденция в скрининге включает комбинирование данных о наличии или отсутствии множества факторов риска для того, чтобы рассчитать персонализированный риск и затем подходящее ведение соответственно, аналогично скринингу по хромосомным аномалиям [45]. На популяционной основе комбинированный скрининг нацелен на улучшение чувствительности одномаркерного скрининга и, в то же время, снижение частоты ложноположительных результатов.

Комбинированный скрининг стал предметом около 400 публикаций в PubMed на апрель 2018 года. Множество исследований показало, что женщины, у которых в последующем развилась ПЭ, имели в среднем более высокое среднее артериальное давление [115], более высокие концентрации сывороточной fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) [116, 117] и альфа-фетопротеин (AFP) [118] и более низкие концентрации PAPP-A [119] и PlGF [117, 120], наряду с более высокой резистентностью маточных артерий [120, 121] в сравнении с женщинами с неосложненным течением беременности. Для всех этих предикторов эффективность была лучше для ранней, а не поздней ПЭ [30, 117] и была лучше, когда оценка проводилась на более поздних сроках беременности, а не в 11-13 недель, то есть ближе к развитию ПЭ [115-117, 120, 122, 123].

Данные о почти 36 000 проспективно наблюдавшихся одноплодных беременностей показали, что при 10% частоте ложноположительных результатов только материнские факторы (включая возраст, вес, этническое происхождение, репродуктивный и медицинский анамнез, курение) могли предсказать 49% ПЭ <37 недель. Добавление PlGF повышало эту частоту до 60%, а комбинированный скрининг с материнскими характеристиками, средним PI маточных артерий, средним артериальным давлением и PlGF в 11-13 недель прогнозировало 75% случаев ПЭ <37 недель и 47% случаев ПЭ ≥37 недель [30]. Тот же протокол использовался в контексте исследования ASPRE [121, 124]; в этом испытании комбинированный скрининг проводился рандомизацией по аспирину или плацебо для группы риска. Этот алгоритм, комбинирующий материнские факторы, среднее АД, средний PI маточных артерий и PlGF достигал частоты выявления 100% для ПЭ, развивающейся в сроки <32 недель, 75% выявления для ПЭ <37 недель и 43% выявления для ПЭ ≥37 недель при 10% частоте ложноположительных результатов. Плодовая фракция внеклеточной ДНК в материнском кровотоке также значимо ассоциировалось с материнским и плодовым факторами риска ПЭ, и существует значимая взаимосвязь между низкой фракцией и повышенным

риском для ПЭ [125]; однако это влияние на скрининг первого триместра не оценивалось в проспективных исследованиях.

Аналогично первому триместру модель второго триместра, использующая PI маточных артерий, материнские факторы (включая ИМТ, этническое происхождение, акушерский анамнез, статус по курению, тип зачатия, медицинский анамнез) и среднее АД могут выявлять до 100% женщин, у которых развивается ранняя ПЭ при частоте ложноположительных результатов 10%; чувствительность для поздней ПЭ и гестационной гипертензии составила 56,4% и 54,1% соответственно [126].

В третьем триместре комбинация материнских факторов и уровня sFlt-1 может прогнозировать 83% и 38% ПЭ до и после 37 недель соответственно при частоте ложноположительных результатов 5%; соответствующие значения для 10% частоты ложноположительных результатов составляют 94% и 51% соответственно [127]. Предшествующий скрининг в первом и/или втором триместрах не улучшает в дальнейшем прогностическую точность, которая бы превосходила изолированный скрининг в третьем триместре [128]. Этническое происхождение влияет на чувствительность и частоту ложноположительных результатов прогнозирования в третьем триместре, оба показателя выше у женщин афро-карибского происхождения [129]. Материнские и биохимические маркеры становятся более важными в прогнозировании ПЭ на поздних сроках беременности. Таким образом, среди нескольких возможных факторов, среднее АД, PlGF и sFlt-1 ассоциировались с прогнозированием ПЭ в сроки 30-34 недель [130] и 35-37 недель [131]. В отличие от этого, добавление PI маточных артерий и материнских кардиоваскулярных параметров не улучшало прогнозирование ПЭ после 35-36 недель [132]. Соотношение sFlt-1/PlGF в качестве стандартного маркера может прогнозировать более 75% случаев, при которых может развиваться ПЭ в течение ближайших 4 недель, однако его чувствительность значимо выше в 31-34, чем в 35-37 недель (частота ложноположительных результатов 1,7% против 9,6%) [133].

Общая проблема с моделями комбинированных скринингов заключается в том, что они могут выполняться по-разному, когда применяются проспективно в популяции отличной от той, на которой они были разработаны [134]. Эффективность комбинированной скрининговой модели, используемой для испытания ASPRE (материнские факторы, среднее АД, средний PI маточных артерий, PlGF), была практически идентична таковой, когда применялась к данным, используемым для его разработки и действительного клинического испытания [30, 121]. В действительности, эта скрининговая модель оказывалась значительно более эффективной для прогнозирования ранней ПЭ, чем скрининговая политика на основе анамнеза, рекомендуемая Американским обществом акушеров-гинекологов и Национальным институтом здоровья и надлежащей клинической практики Великобритании [71, 135].

ОЦЕНКА МАТЕРИНСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Кардиоваскулярная адаптация играет критическую роль в гемодинамических изменениях, наблюдаемых при нормальном течении беременности. Нарушение этой адаптации и, возможно, субклиническая прегравидарная кардиоваскулярная дисфункция ассоциировались с риском развития ПЭ [136-138]. Женщины, у которых развивается ПЭ, имеют прегравидарные кардиоваскулярные факторы риска, демонстрирующие повышение артериальной жесткости и нарушенную кардиоваскулярную функцию во время клинической диагностики, также, как и за несколько недель до клинической манифестации патологии и несколько месяцев после подтверждения беременности [139-150]. Кардиоваскулярные последствия ПЭ наблюдаются в отдаленной перспективе, что подтверждается как повышенной частотой пролонгированного субклинического нарушения систолической функции обоих желудочков [151] и функции эндотелия [152], и повышенным риском заболеваемости в последующей жизни [153-155]. Риск развития

кардиоваскулярных заболеваний в последующей жизни высок и составляет 5,4 у женщин, имевших тяжелую ПЭ/эклампсию [154]. Более того, в сравнении с женщинами без рецидива заболевания, женщины с ПЭ в анамнезе при последующей беременности имеют тенденцию к возникновению нарушения кардиоваскулярных параметров в промежутке между беременностями, что может затруднить их нормальную адаптацию к последующей беременности [156].

Наиболее простым гемодинамическим параметром с установленной ценностью в контексте комбинированного скрининга является среднее АД матери [30, 99, 121, 126]. В дополнение к этому показатель жесткости артерий может оцениваться с помощью эхографии, и этот параметр демонстрировал наличие значимых различий у женщин с ПЭ по сравнению с нормально протекающими беременностями. В систематическом обзоре 23 исследований, оценивающих артериальную жесткость в ассоциации с гипертензивными заболеваниями беременности [139], женщины с ПЭ имели более высокую степень жесткости артерий как во время, так и после беременности, и более значимую распространенность, чем при гестационной гипертензии. Интересно, что более тяжелая ПЭ ассоциировалась с более высокой артериальной жесткостью [139]. Как анализ скорости пульсовой волны, так и индекс усиления также были изучены и были более высокими на субклинической стадии (к 11 неделям беременности) у женщин, у которых развивалась ПЭ [140, 141]. Поперечное и продольное исследование показали, что индексы артериальной жесткости могли бы использоваться в качестве скринингового теста начиная с 11 недель беременности для прогнозирования последующего развития ПЭ с ранним и поздним началом, особенно, если комбинируются с другими материнскими параметрами, такими, как центральное систолическое АД [140, 141]. Более низкая опосредованная кровотоком дилатация наблюдалась в первом и во втором триместрах среди женщин с последующим развитием ПЭ [157, 158].

Сердечный выброс был значимо выше в 11-13 недель у женщин с последующим развитием ПЭ или гестационной гипертензией по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности [143]. При комбинировании с другими материнскими параметрами с частотой ложноположительных результатов 10% частота выявления составила 43,4% для всех типов ПЭ, 52% для ПЭ без плодов с SGA, 23,3% для гестационной гипертензии [143]. Женщины с последующим развитием ПЭ имели доказательства наличия концентрического ремоделирования левого желудочка во втором триместре [146].

Несмотря на то, что скрининговые маркеры материнской гемодинамики показывают многообещающие результаты, требуется комбинированный подход, включающий материнские характеристики и биохимические маркеры, чтобы построить клинически значимую прогностическую модель. Несмотря на то, что нарастает количество работ по ПЭ, оценивающих показатели материнской гемодинамики, обязательным требованием является использование соответствующих приборов и техники у беременных пациенток [159].

ВЕДЕНИЕ ПОСЛЕ СКРИНИНГА

В настоящее время Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) [160], Национальный институт здоровья и надлежащего ведения Великобритании (NICE) [94] и Общество акушеров-гинекологов Канады (SOGC) [161] и другие рекомендуют назначение низких доз аспирина, начиная до 16 недель у женщин группы риска плацентарной недостаточности. Большинство исследований, на которых основаны данные рекомендации, относили женщин в группу высокого риска на основе данных анамнеза или медицинских факторов, но не использования существующих скрининговых методов (таких как материнские факторы, УЗ-доплерография и биохимические маркеры). В исследовании ASPRE 1776 женщин высокого

риска по развитию ПЭ на основе комбинированного скрининга первого триместра были рандомизированы для приема аспирина (150 мг в день на ночь) или плацебо, начиная с 11-14 недель до 36 недель беременности [10]. Доза 150 мг была выбрана в соответствии с данными, что значимая доля (10-30%) пациентов демонстрировала резистентность к аспирину в низких дозах [162] и данные *in-vitro*, показывающие, что оптимальная доза по улучшению функции трофобласта эквивалентна 150 мг *in vivo* [163]. Время назначения аспирину основывалось на данных, указывающих, что наличие дневного действия в ответ на аспирин с оптимальной эффективностью при назначении на ночь [164]. Испытание ASPRE показало, что аспирин снижал риск ПЭ до 37 недель на 62% (с 4,3% до 1,6%). Аспирин также снижал риск ПЭ до 34 недель на 82%, но этот эффект не достигал статистической значимости вследствие низкой абсолютной частоты (0,4% против 1,8%) [10]. Положительный эффект аспирина проявлялся в зависимости от степени комплаенса, с более высоким риском снижения, наблюдавшимся у женщин с комплаенсом $\geq 90\%$ [165].

Скрининг в первом триместре и назначение аспирина считаются экономически эффективными, комбинируя профилактику значимой доли случаев с ранним началом с положительным экономическим эффектом для системы здравоохранения [166].

ВЕДЕНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Оптимальное лечение преэклампсии включает рассмотрение медицинских, а также немедицинских факторов, которые способствуют прогрессированию заболевания. Пирамида воздействия на здоровье была предложена во время семинара в качестве единой основы для разработки и реализации мероприятий. [167] Хотя медицинские работники обычно используют консультирование, обучение и клинические вмешательства, вмешательства, направленные на социально-экономические факторы и условия окружающей среды, в которых живут пациенты, имеют наибольший

потенциал для улучшения результатов в отношении здоровья и уменьшения неравенства. [168]

Удаленный мониторинг артериального давления, [169] мобильных и онлайн-приложений для здоровья [170] и социальные сети были выделены в качестве инструментов для обучения и расширения возможностей пациентов и оказания медицинской помощи. Участники семинара также признали, что доступ к Интернету и мобильным устройствам неравномерно распределяется внутри Соединенных Штатов или во всем мире. У клиницистов есть возможности повысить точность и доступность медицинской информации в Интернете, например, разработать ресурсы для разных уровней грамотности или на нескольких языках. Во время семинара было отмечено, что, хотя скрининг на социальные детерминанты здоровья становится все более распространенным явлением, практикующим врачам необходимы инструменты и обучение тому, как управлять этими немедицинскими факторами в зависимости от результатов скрининга пациента. Для пациентов, находящихся в условиях высокой потребности или ограниченных ресурсов, привлечение партнеров из сообщества было определено как ключевой механизм обеспечения доступа к высококачественной помощи.

Необходимы дальнейшие исследования по ведению преэклампсии, особенно крупные рандомизированные контролируемые испытания, которые включают участие пациентов и междисциплинарный вклад на всех этапах процесса. Исследования, позволяющие определить, какие пациенты подвергаются наибольшему риску немедленных неблагоприятных исходов, являются важным первым шагом к улучшению сортировки и перехода к последующему наблюдению в раннем послеродовом периоде. Клинические вмешательства, которые могут улучшить исходы преэклампсии, включают использование диуретиков, ингибирование системы комплемента, [171] статины, [172] целевое поддержание артериального давления, [173] и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в послекроводном периоде.

Изучение таких новых стратегий управления требует проведения исследований у беременных и кормящих.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Схемы дизайна исследований для поставленных задач представлены на рисунках 2.1, 2.2, 2.3. Проводилось проспективное когортное исследование.

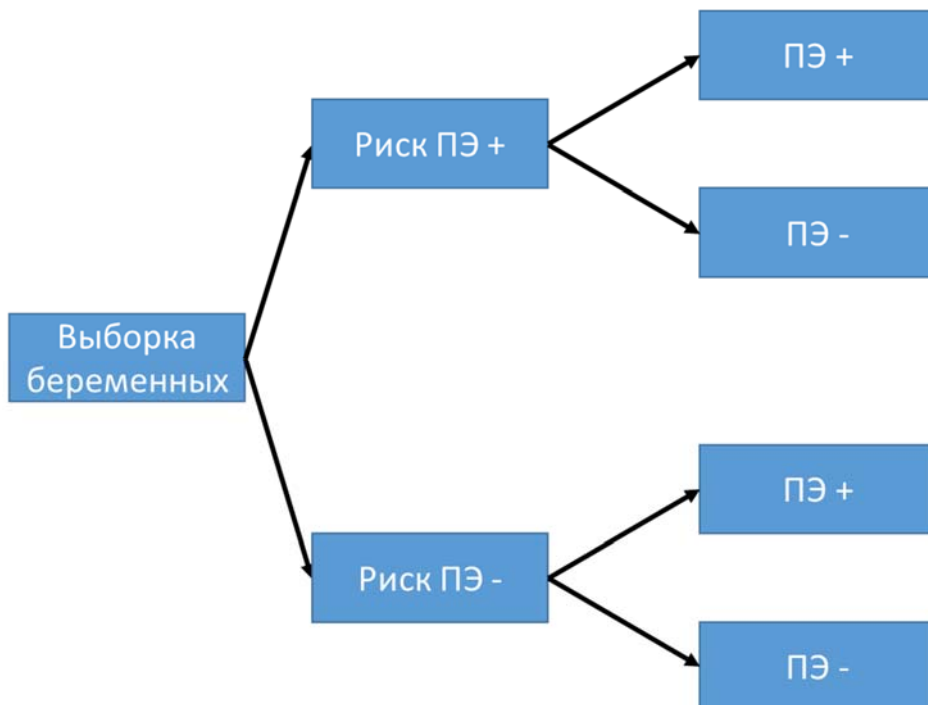


Рис. 2.1. Дизайн исследования для задачи 1-5

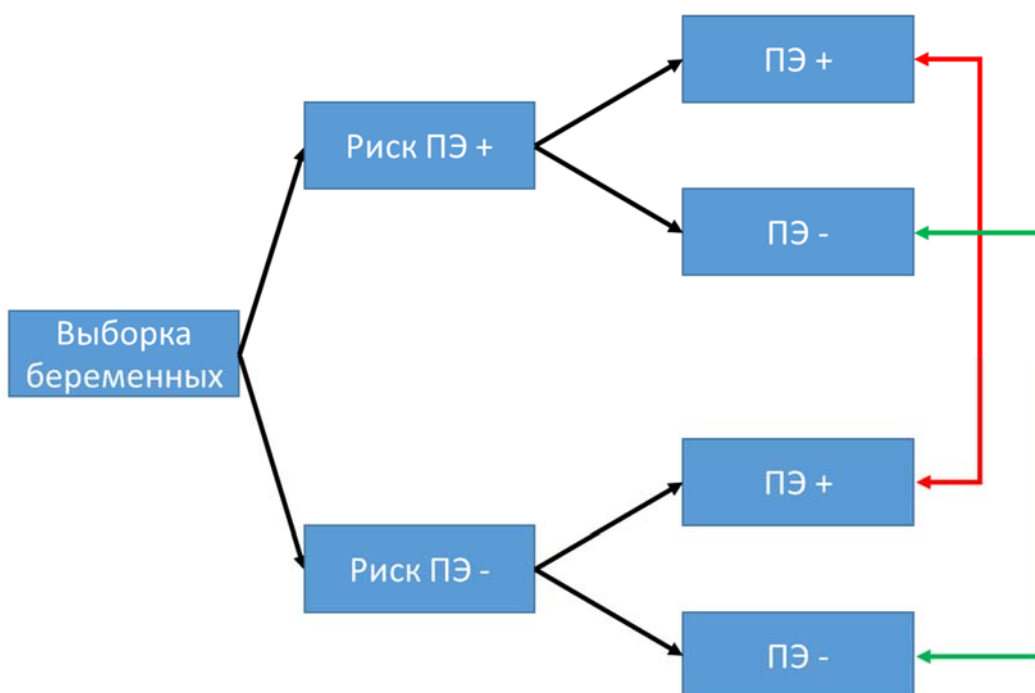


Рис. 2.2 Дизайн исследования для задачи 2, 3

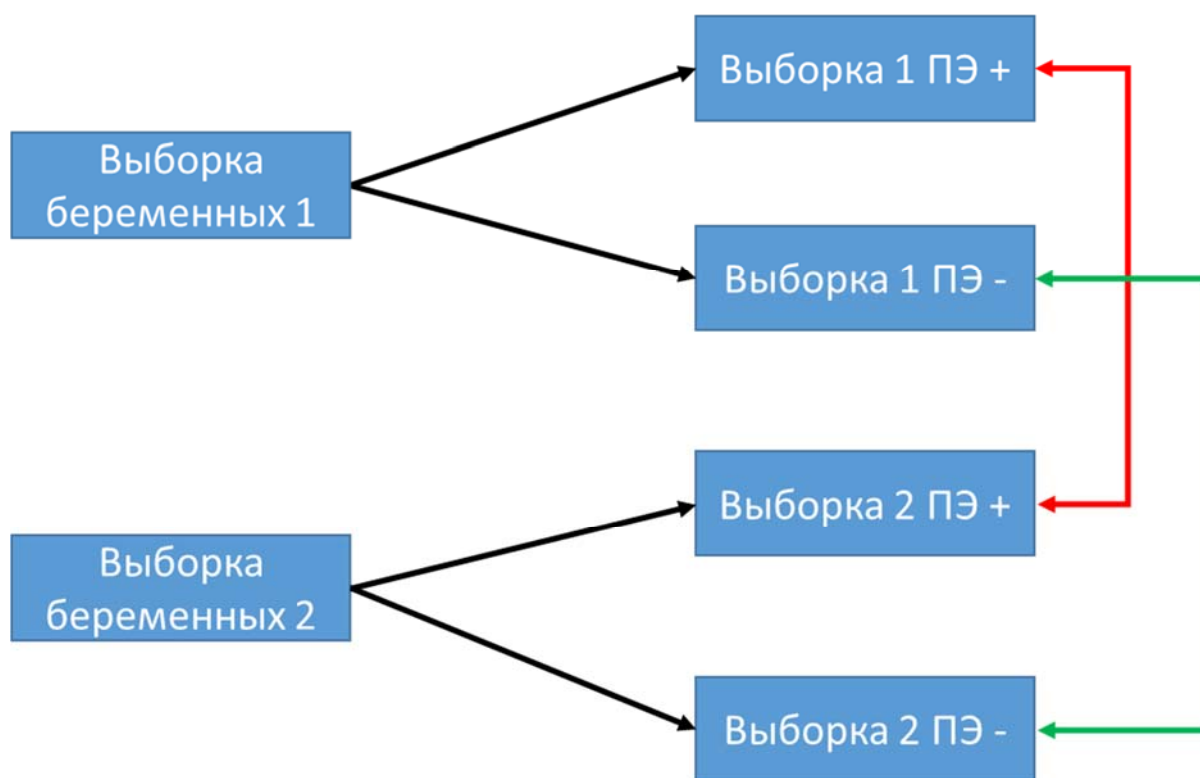


Рис. 2.3 Дизайн исследования для задачи 6

Исучаемая популяция

Данные для исследования были получены в ходе реализации проспективной скрининговой программы на неблагоприятные акушерские исходы у женщин, в которую они попадали с момента их первого посещения по поводу беременности клиники Национального центра акушерства, гинекологии и перинатологии (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва). Посещение клиники, проходившее в сроки с 11+0 по 13+6 недель беременности, включало в себя: 1) сбор сведений о материнских факторах риска и медицинском анамнезе [70]; 2) ультразвуковое исследование с анатомическим сканированием и измерением индексов васкуляризации, полученных при 3D энергетической ангиографии плацентарного ложа (см. ниже), а также измерением пульсационного индекса маточных артерий (ПИ МА) справа и слева в ходе 2D цветового доплеровского картирования и расчета среднего значения ПИ МА [174]; 3)

измерение среднего АД с помощью откалиброванного автоматического устройства и по стандартизированному протоколу [96], а также 4) измерение сывороточных концентраций PlGF и PAPP-A (DELFIA Xpress system, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Waltham, MA). Срок беременности определялся по значению копчико-теменного размера плода. Скрининг женщин проводился с декабря 2013 года по декабрь 2019 года, подписывалось информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Этическим комитетом учреждения.

В проспективной когорте, состоящей из одноплодных беременностей, проводился рутинный скрининг первого триместра в клинике федерального Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва). Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Гестационный возраст всех беременных рассчитывался на основе данных о копчико-теменном размере (КТР), полученных во время выполнения ультразвукового исследования в первом триместре. Регистрировались данные о материнском анамнезе и факторах риска, уровне артериального давления (АД), доплерометрии маточных артерий (ПИА) и концентрации в плазме free β -hCG, PAPP-A, а также плацентарном факторе роста (PlGF) и растворимом рецепторе 1 типа fms-подобной тирозинкиназе (sFlt-1 или sVEGFR-1) (расширенная панель маркеров), измеренных в первом триместре.

С августа 2013 по декабрь 2019 г в целом было обследовано 8328 женщин. Из них 619 беременных (10,6%) не отвечало критериям включения, 38 отказалось от участия в исследовании. Было исключено 1163 (19,9%) пациенток по следующим причинам (не исключительно): отсутствие данных об исходах (n=825), крупные пороки развития или хромосомные аномалии (n=32), случаи невынашивания или гибели плода при сроке беременности <22 недель (n=84), прерывание беременности при отсутствии медицинских показаний (n=37). После исключения в исследовании осталось 4000

наблюдений.

Критерии включения и исключения

Критериями включения в исследование были одноплодные беременности, прохождение комбинированного скрининга в первом триместре на анеуплоидии и последующее родоразрешение фенотипически нормального живого ребенка или антенатальная гибель в сроки ≥ 22 недели беременности. **Критериями исключения** служили беременности с анеуплоидиями и крупные аномалии плода, а также прерывание беременности, случаи невынашивания или гибели плода до 22 недель беременности.

Клинико-анамнестическая характеристика

Материнские характеристики и медицинский анамнез регистрировались проспективно во время скринингового ультразвукового исследования (11+0 – 13+6 недель). Вся информация о пациентах, включая медицинский и акушерский анамнез, заносилась в специализированную медицинскую информационную систему Astraia (Astraia software gmbh). На каждого пациента заполнялась специальная опросная форма, в котором отражались возраст матери, ее расовая и этническая принадлежность, курение сигарет во время беременности, метод зачатия (спонтанное или с использованием вспомогательных репродуктивных технологий), медицинский анамнез (включая данные о хронической гипертензии, сахарном диабете, антифосфолипидном синдроме, системной красной волчанке, тромбофилии), приеме медикаментов (включая антигипертензивные препараты, антидепрессанты, антиэпилептические средства, аспирин, стероиды, бета-миметики, инсулин, тироксин и др.), данные о паритете (повторнородящая или первородящая, если не было родов на сроке более 23 недель), акушерский анамнез (наличие беременностей с ПЭ), семейный анамнез (ПЭ у матери). Измерялся вес и рост матери, ИМТ рассчитывался в кг на м².

Материнская гемодинамика

Артериальное давление

Измерение АД у беременной выполнялось после периода отдыха женщины, пациентка находилась в положении сидя, откинувшись на спинку кресла, руки лежат на опоре, на уровне сердца. В зависимости от окружности руки использовались взрослые манжеты малого (<22 см), нормального (22-32 см) или большого (33-42 см) размеров.

Проводилось двухкратное измерение уровня систолического и диастолического АД на обеих руках с интервалом в 1 мин, рассчитывалось среднее АД (АД-ср или MAP, mean arterial pressure). Значение АД у матери регистрировалось обученным персоналом с помощью автоматизированного устройства (OMRON HEM 907, Omron Healthcare, Япония), использовался соответствующий размер манжеты. В ходе исследования с регулярными интервалами выполнялась калибровка прибора.

Минутный объём кровообращения и общее периферическое сосудистое сопротивление

Для измерения МОК и ОПСС использовали ультразвуковой монитор сердечного выброса (USCOM, Pty Ltd, Сидней). Этот неинвазивный непрерывноволновой доплеровский метод определяет скорость кровотока и рассчитывает гемодинамический профиль. Метод основан на допущении, что диаметр выходного тракта линейно коррелирует с ростом испытуемого. Было показано, что USCOM является инструментом быстрого и надежного измерения гемодинамического профиля у беременных женщин [175, 176]. Этот метод демонстрировал стабильное определение при сравнении с инвазивным методом катетеризации легочной артерии Swan-Ganz, «золотым» стандартом, используемым у пациентов кардиохирургического профиля.

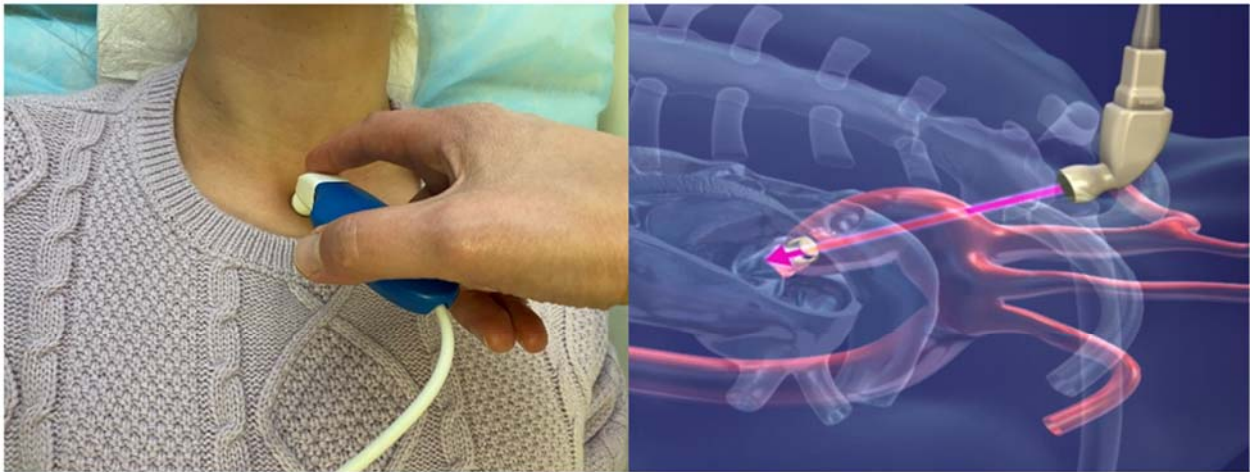


Рис. 2.4 Измерение материнской кардиоваскулярной адаптации прибором USCOM 1A в рамках скрининга в 1 триместре беременности.

Все измерения проводились в положении лежа. Небольшой доплеровский датчик помещается в область яремной ямки, а ультразвуковой луч направляют на выходной тракт аорты. Постепенно регулируя положение датчика, измеряли наибольшую скорость, соответствующую основному систолическому профилю потока на визуальном дисплее USCOM. Ударный объем (УО) рассчитывали, как произведение диаметра тракта оттока и интеграла скорости от времени импульсной доплеровской волны, измеренной в тракте оттока аортального клапана. Затем рассчитывался СО как произведение ЧСС и УО. Измеряли АД, и среднее артериальное давление (САД) рассчитывали, как $AD_{\text{диастолическое}} + (AD_{\text{систолическое}} - AD_{\text{диастолическое}})/3$.

$$\text{МОС (л/мин)} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС.}$$

$$\text{ОПСС (дин / с} \cdot \text{см}^{-5}\text{)} = \frac{\text{САД} \cdot 79\,980}{\text{МОС (мл/мин)}}.$$

Ультразвуковое исследование

Эхографическое исследование выполнялось как один из компонентов скрининга на анеуплоидии в первом триместре на приборах экспертного класса последнего поколения (GE Voluson E8, Toshiba ApplioXG). Срок беременности рассчитывался на основе данных о копчико-теменном размере (КТР) плода. Заполнялись данные о толщине воротникового пространства, частоте сердечных сокращений и оценке анатомии плода в ходе ультразвукового исследования.

Допплерографическая оценка кровотока в маточных артериях

Определение пульсационного индекса маточных артерий проводилось при значении КТР плода от 45 до 84 мм. Для этого в каждом случае ультразвукового обследования производилась визуализация шейного канала и внутреннего зева в сагиттальном срезе матки, датчик аккуратно наклонялся из стороны в сторону для идентификации каждой маточной артерии с использованием цветового картирования (маточная артерия проходит по боковой поверхности шейки и матки на уровне внутреннего зева). Маточные артерии определялись при выведении шейки матки в среднемедиальное положение, а затем перемещении ультразвукового датчика латерально от шейки в обе стороны, использовался режим цветового доплеровского картирования для визуализации восходящей части маточной артерии на уровне внутреннего зева шейки матки. Значения пульсационного индекса маточных артерий с обеих сторон (UtAPI) автоматически измерялись и рассчитывалось среднее значение UtAPI. Исследование всей ширины сосуда достигалось при помощи импульсного доплеровского режима с контрольным объемом 2 мм и угла инсонации менее 30°. После получения трех одинаковых

волн кривой скорости кровотока в маточной артерии измерялся пульсационный индекс и рассчитывалось среднее значение левой и правой артерий.

3D-энергетическая доплерография плаценты и плацентарного ложа

Ультразвуковое исследование проводилось с использованием ультразвукового аппарата Voluson E8 Expert (GE Medical Systems, Milwaukee, WI), оснащенного 3D/4D конвексным датчиком RAB4-8-D с частотой 4-8 МГц. В ходе исследования забирался трехмерный объем плаценты. Для изучения объемов во всей ткани плаценты, а также прилежащего децидуомиотрия использовался режим трехмерной энергетической доплеровской ангиографии. Идентичные энергетические преднастройки были использованы во всех случаях (angio mode: cent; smooth: 4/5; Frequency; normal quality; density: 7; enhance: 16; balance: 175; filter: 2; actual power: 100% dB; pulse repetition frequency: 0.9 kHz; gain color: -7.2 dB; wall motion filter: low1). Проводилась оценка васкуляризационного индекса (VI), потокового индекса (FI) и васкуляризационно-потокового индекса (VFI) в субплацентарной миометрии с использованием режима виртуального компьютерного анализа (VOCAL) и опубликованной методики [104, 177] двумя исследователями, которые не имели доступа ко всем клиническим данным. Режим VOCAL использовался для последовательной оценки шести срезов плаценты, каждый с углом смещения 30 градусов от предыдущего положения, ротированного горизонтального как в плоскости А, так и в плоскости В. В каждом из шести срезов вручную очерчивался контур плаценты, при этом уделялось внимание исключению стенки матки. Субплацентарный объем миометрия обозначался под плацентой в пределах до 1 см вглубь, как было опубликовано ранее. [108] Индексы васкуляризации плацентарного ложа автоматически рассчитывались с помощью программного обеспечения с обозначением площадей в каждом из шести срезов.

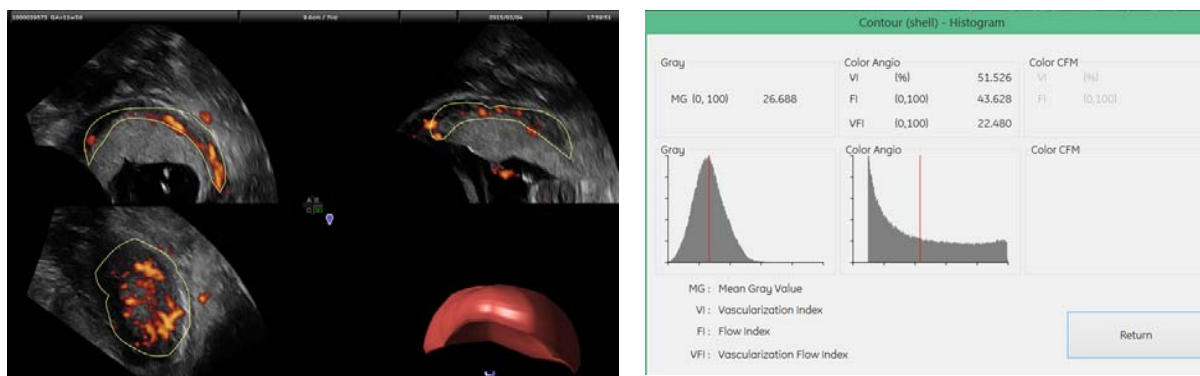


Рис. 2.5 3D-эхограмма области плацентарного ложа (субплацентарного миометрия), полученная с помощью 3D энергетической доплерометрии.

Биохимическое исследование

Производился забор материнской крови. Образцы крови немедленно центрифугировались в течении 10 мин при 4000 оборотах в минуту, разделялись на 4 аликвоты. Дальнейшие этапы работ по проведению анализа представлена на рисунке 2.5.

Измерение уровней материнских сывороточных β hCG, PAPP-A было частью скрининговой программы на анеуплоидии в первом триместре, PlGF и sFlt-1 – ее компонентом в расширенном варианте. Количественное определение в материнской сыворотке free β hCG, PAPP-A, PlGF проводилось с использованием клинической технологической платформы для скрининга DELFIA Xpress и соответствующими наборами реагентов DELFIA Xpress kit.

Количественный анализ DELFIA Xpress PlGF является твердофазным, двуслойным количественным иммунофлюоресцентным анализом, основанным на прямой методике по типу сэндвича, при которой моноклональные антитела (полученные от мышей) и поликлональные антитела (полученные от кролика) направлены против молекулы PlGF. С иммобилизованными поликлональными антителами, направленными против PlGF, взаимодействуют калибровочные стандарты и образцы сыворотки, содержащие PlGF. С PlGF, который связан с антителами, осажденными на твердой фазе, взаимодействуют меченые европием моноклональные антитела, направленные против определенной антигенной детерминанты на молекуле PlGF.

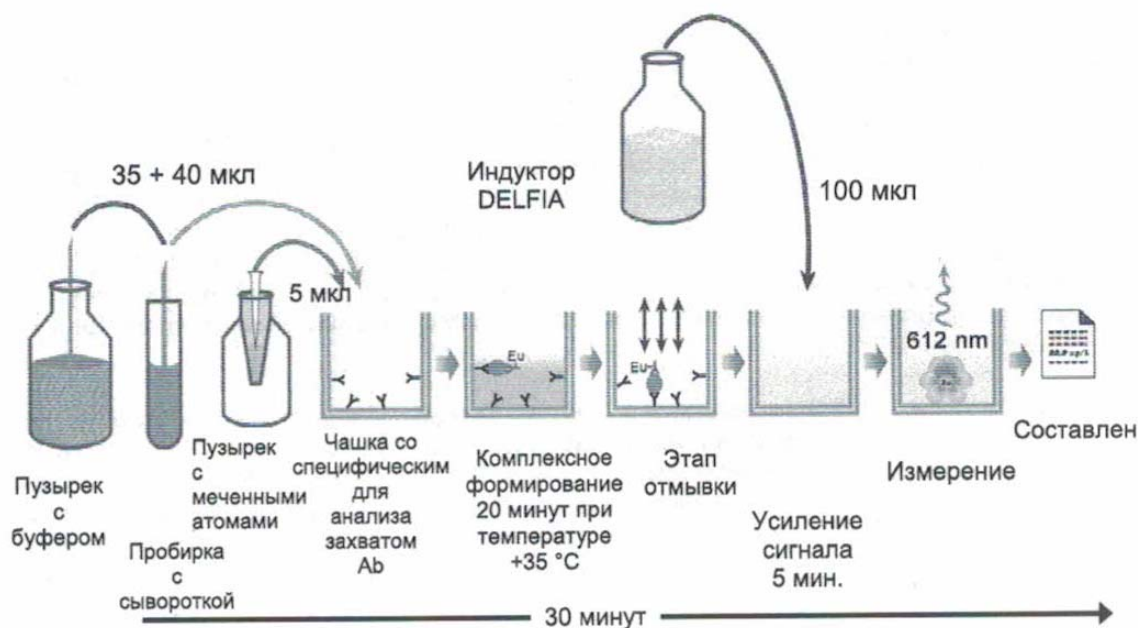


Рис. 2.6 Схема пробоподготовки и измерения образцов сыворотки крови на биомаркеры.

Раствор-индуктор DELFIA диссоциирует ионы европия из меченых антител в раствор, где они образуют высокофлюоресцентные хелаты с компонентами раствора-индуктора. После этого измеряется флюоресценция в каждой лунке. Флюоресценция европия в каждом образце пропорциональна концентрации PIGF в нем (Рис. 2.7).

Сыворотка крови взаимодействует с иммобилизованными на твердой подложке поликлональными антителами к PIGF, sFlt-1, PAPP-A, β hCG, соответственно. Проявляющие антитела, меченные европием (рутениевым комплексом), взаимодействуют с осажденными на твердой фазе комплексами «белок-антитело». В дальнейшем при помощи индуцирующего раствора ионы европия (рутения) отмываются от антител и формируют флюоресцирующий раствор. Степень флюоресценции измеряется – она пропорциональна концентрации соответствующего маркера в каждом из образцов. Диапазон измерения составляет: 2 – 200 нг/мл для β hCG, 50 – 10000 мМЕ/л для PAPP-A, 7 – 4000 пг/мл для PIGF, 10 – 85000 пг/мл для sFlt-1

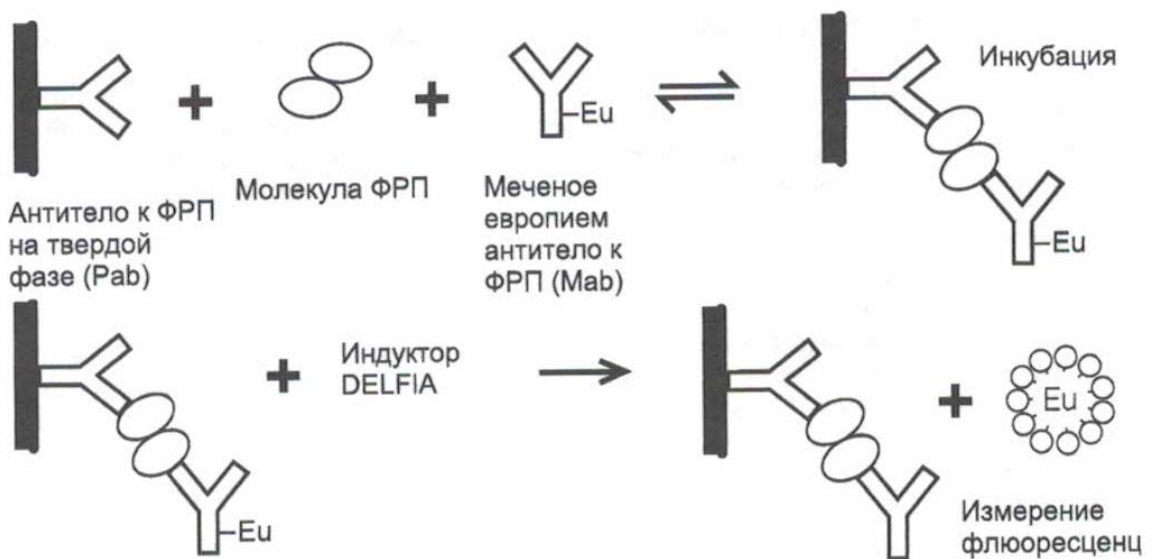


Рис. 2.7. Принцип иммунофлуоресцентного анализа для измерения концентрации биомаркера

Количественное определение растворимой fms-подобной тирозинкиназы (фарнезил-янтарная кислота) sFlt-1 (sVEGFR-1) в сыворотке матери проводилось с помощью электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA sFlt-1 на иммунохимическом анализаторе COBAS e411.

Сыворотка крови хранилась при температуре -80°C для последующего биохимического анализа в случае необходимости.

Сырые данные конвертировались в значения кратные медианам (Multiple of Median, MoM), которые рассчитывались исходя из гестационного возраста (на основе данных о КТР), веса матери, этнической принадлежности, курения и метода наступления беременности, возраста матери (для PlGF). Для расчета рисков использовалось программное обеспечение Astraia (Astraia Software Gmgh, Германия).

Алгоритмы расчета риска преэклампсии

Для проведения внешней валидации скрининговых алгоритмов были отобраны три работы одни из наиболее известных исследовательских групп по прогнозированию ПЭ. В опубликованных работах были описаны

оригинальные модели логистической регрессии на основе оценки клиническо-анамнестических факторов, данных биохимических и биофизических маркеров для оценки вероятности развития ранней и поздней ПЭ. В исследовании Poop соавт. (2009) [109], представляющей группу Prof. K. Nicolaides (Fetal Medicine Foundation, Великобритания, Лондон) авторы проанализировали течение 8366 одноплодных беременностей, среди которых у 165 пациенток развилась ранняя преэклампсия, у 128 – поздняя преэклампсия. В исследовании Parra-Cordero и соавт. (2013) [178], представляющем Южноамериканских авторов из Чили, было проанализировано течение 5170 одноплодных беременностей, среди которых у 26 пациенток верифицирована ранняя преэклампсия, у 110 – поздняя. В исследовании Crovetto и соавт. (2015) [179], представляющем группу испанских авторов, возглавляемых Prof. E. Gratacos (Fetal Medicine Barcelona) включены 9159 беременных, среди которых у 57 развилась ранняя, у 246 – поздняя преэклампсия. Авторами всех статей предложены различные комбинации предикторов для включения в модель, нами были рассмотрены и применены обеспечивающие максимальную точность предсказания.

Оцениваемые исходы

Данные об исходах беременности получали при анализе медицинских карт в МИС Медиалог (ПМТ, Россия). Госпитальные записи, связанные со всеми акушерскими поступлениями, анализировались на предмет постановки диагноза гипертензивного расстройства для уточнения отнесения пациенток в категорию хронической (предсуществующей) гипертензии, гестационной гипертензии или преэклампсии.

Гестационная гипертензия (ГГ) и преэклампсия (ПЭ) определялись в соответствии с критериями, предложенными Международным обществом по изучению гипертензии во время беременности (International Society for the study of Hypertension in Pregnancy) [180] и федеральными клиническими

рекомендациями Российского общества акушеров и гинекологов [181]. Гипертензия при беременности определялась при наличии систолического АД >140 мм рт ст и/или диастолического АД >90 мм рт ст при двукратной оценке с интервалами между измерениями более 4 часов. *Хроническая гипертензия* (ХГ) определялась на основе существования гипертензии в анамнезе до момента наступления беременности или диагностики гипертензии в сроки беременности <20 недель. *Гестационная гипертензия* определялась в случае гипертензии, возникшей *de novo* при отсутствии подтверждения о наличии протеинурии после 20 недель беременности, и исчезающей в послеродовом периоде; протеинурия определялась в ходе 24 часового сбора мочи при значениях белка ≥ 300 мг или при наличии соотношения в моче белка/креатинин ≥ 30 мг/ммоль. [180]

Каждая пациентка классифицировалась при родоразрешении в зависимости от наличия или отсутствия гипертензивного заболевания при беременности, гестационной гипертензии, ранней ПЭ (требующей родоразрешения <34 недель беременности) или поздней ПЭ (требующей родоразрешения ≥ 34 недели). Женщины с хронической гипертензией не относились в группу гипертензивных расстройств беременности до тех пор, пока у них не развивалась ПЭ на фоне гипертензии. [181] Новорожденные считались *маловесными к сроку беременности*, если вес при рождении был ниже 10-й перцентили в соответствии с местными стандартами. Регистрировались данные о рождении, включая срок беременности, метод родоразрешения, вес ребенка при рождении.

Данные об **исходах беременностей** собирались в ходе анализа историй родов пациенток, родоразрешенных в клинике Центра. На основе полученной информации были сформированы следующие группы: группа контроля (физиологическая беременность без развития гипертензивных расстройств во время беременности и задержки роста плода) и группа преэклампсии (наличие протеинурии и артериальной гипертензии, потребовавших родоразрешения до 34 недель беременности – ранняя ПЭ и после 34 недель – поздняя ПЭ).

Преэклампсия определялась в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению гипертензии при беременности и Российского общества акушеров гинекологов. [60, 182]

Мы использовали невзвешенную **сводную оценку неонатального исхода**, включающую **индекс тяжелой неонатальной заболеваемости**, который включал 1 или более тяжелых неонатальных осложнений:

 бронхолегочная дисплазия,

 гипоксически-ишемическая энцефалопатия,

 сепсис,

 анемия (требующая переливания крови),

 перивентрикулярное кровоизлияние или лейкомаляция,

 ретинопатия,

 некротический энтероколит (стадия 2 или выше по Bell) и

 функционирующий артериальный проток (требующий вмешательства)

Статистический анализ

Для качественных данных определяли риски (%). Для сравнения качественных данных в 2-х и более группах, и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 , для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности. Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось отношение шансов (ОШ) с использованием метода логистической регрессии с построением ROC-кривой для контроля множественных конфаундеров.

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). Учитывая ненормальность распределения данных в малых группах (пациентки с преэклампсией) определяли медиану с интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Крускала-Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах с коррекцией Бонферрони для сравнения данных в отдельных группах).

Зависимые данные оценивались с помощью коэффициента корреляции. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Зависимые переменные

К зависимым переменным относили гестационную гипертензию, преэклампсию, преждевременные роды, задержку роста плода. Факторы, которые потенциально ассоциировались с данными состояниями, считались независимыми или прогностическими переменными. Выполнялась оценка чувствительности, специфичности, скрининг-положительной ценности и отношения правдоподобия подобных моделей.

Независимые переменные

Независимыми переменными были доплеровские индексы, материнские сывороточные маркеры, социально-демографические и акушерские характеристики. Среди них PI, этническая принадлежность, возраст матери, курение, ИМТ, гестационная гипертензия в анамнезе, хронические заболевания в анамнезе, PIGF, PAPP-A, free β -hCG, 3DPD-VI, FI, VFI, PV, PQ.

Все результаты материнских сывороточных маркеров выражались в относительных единицах, кратных медиане (multiple of median, MoM) для неосложненных беременностей с поправкой на гестационный возраст. SGA и доплеровские индексы выражались в процентилях для неосложненных беременностей с поправкой на гестационный возраст.

Анализ характеристических ROC-кривых использовался для определения соответствующих пограничных значений для наилучшей комбинации чувствительности и специфичности.

Различия между группами

t-тест Стьюдента использовался для нормально распределенных непрерывных переменных.

U-тест Манна-Уитни использовался для ненормально распределенных переменных.

χ^2 -тест или F-тест точный Фишера использовался для категориальных переменных.

Расчет риска

Отношение шансов (odds ratio, OR) использовалось для аппроксимации относительного риска. OR показывает, насколько более (или менее) вероятен данный исход при наличии определенных условий ($X=1$), чем при их отсутствии ($X=0$).

Корреляция

Ранговый коэффициент корреляции Спирмена использовался для оценки корреляции.

Логистический регрессионный анализ

На первом этапе применялся одномерный анализ для оценки индивидуальных переменных (доплерометрические индексы, биомаркеры, материнские характеристики) в качестве потенциально значимых предикторов ПЭ или других исходов.

Затем применялся многомерный логистический регрессионный анализ для расчета вклада каждой из этих переменных для дихотомических исходов. Использовался «метод включения» в качестве модели отбора метода. Этот алгоритм устанавливал значение 0,05 в качестве критического уровня альфа для включения переменной в модель и 0,10 в качестве уровня значимости для оставления переменной в модели.

Анализ кривых операционных характеристик (ROC-кривых) использовался для определения наилучшего предиктора для оцениваемых исходов и определения оптимального распределения оптимальной дискриминационной точки с наилучшей комбинацией чувствительности и специфичности.

Описательный анализ проводился для характеристик изучаемой популяции и для некоторых клинических исходов.

Статистические программы

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ. 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),

графическое представление данных выполнялось с помощью программного продукта MedCalc (MedCalc v.20.009, Mariakerke, Бельгия).

Для одномерных сравнений между группами количественных и качественных переменных использовались U-тест Манна-Уитни и χ^2 -тест Пирсона или точный тест Фишера соответственно (уровень значимости $p < 0.05$). Анализ эффективности скрининга по оценки вероятности событий проводился с помощью построения кривых операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic, ROC-анализ), при этом сравнивались области под ROC-кривыми различных моделей. При этом площадь, равная 1 представляет наилучший тест, площадь, равная 0,5 – бесполезный тест. Эффективность прогностического алгоритма также оценивалась на основе данных о чувствительности и специфичности теста, прогностической ценности положительного и отрицательного результата в изучаемой популяции, отношения правдоподобия положительного результата теста. Прогностические точности определялись для фиксированной частоты ложноположительных результатов 10%.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-анамнестические факторы, профили риска, материнские и перинатальные исходы в зависимости от клинического фенотипа преэклампсии

В соответствии с целью и задачами исследования проведен анализ клинико-анамнестический 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. 3.1.1). Эпидемиологическая и клиническая характеристика изучаемой популяции по подтипам гипертензивных расстройств при беременности, акушерские и неонатальные исходы представлена.

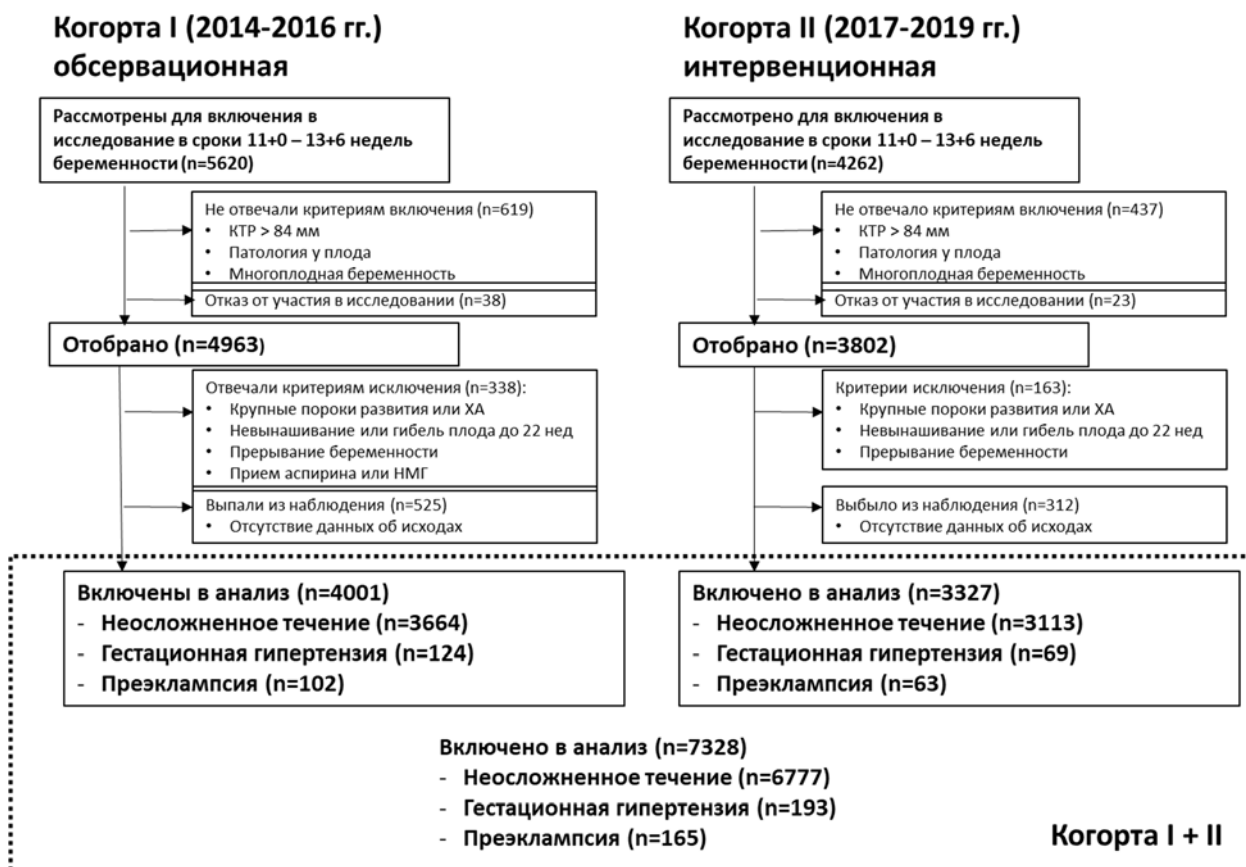


Рис. 3.1.1 Схема включения пациентов в исследование

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 3.1.1 Физикальные, антропометрические и этнографические данные

Показатель	Несложнённая беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p-value (n=)
Возраст, лет	31 (28 - 34)	32 (28 - 36)	0,02452
Масса тела, кг	60 (54 - 66)	64 (56 - 73,75)	0,00010
Рост, см	166 (163 - 170)	165 (162 - 170)	0,04794
ИМТ, кг/м ²	21,5 (19,8 - 23,8)	23,5 (20,6 - 26,5)	0,00010
Этнически-расовая принадлежность – белая раса	161 (0,97)	6648 (0,98)	1,00000
Курение	238 (3,3%)	5 (3,0%)	1,00000

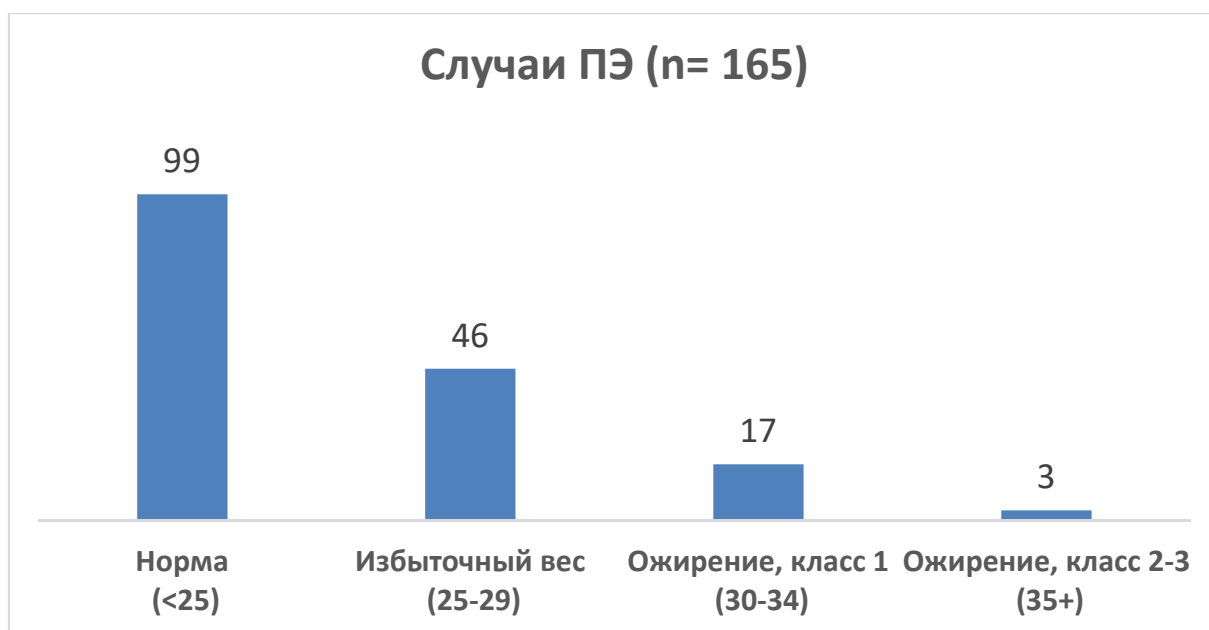


Рис. 3.1.2 Распределение случаев ПЭ в зависимости от групп ИМТ

Таблица 3.1.2 Состояние соматического здоровья

Показатель	Несложнённая беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p
Артериальная гипертензия	173 (2,4%)	30 (18,2%)	0,00000
Сердечно-сосудистые заболевания	28 (0,4%)	0 (0,0%)	1,00000
СКВ	20 (0,3%)	4 (2,4%)	0,00185

АФС	65 (0,9%)	4 (2,4%)	0,06946
Аутоиммунные заболевания (АФС, СКВ, другие)	80 (1,1%)	8 (4,8%)	0,00078
Сахарный диабет (тип I, тип II)	47 (0,7%)	2 (1,2%)	0,30270
Хронические респираторные заболевания	79 (1,1%)	1 (0,6%)	1,00000
Заболевания щитовидной железы	1263 (17,6%)	31 (18,8%)	0,68008
Другие эндокринные заболевания	47 (0,7%)	1 (0,6%)	1,00000
Заболевания почек	430 (6,0%)	13 (7,9%)	0,31887
Болезни ЖКТ	466 (6,5%)	16 (9,7%)	0,11037
Заболевания печени	147 (2,1%)	7 (4,2%)	0,08752
Коагуляционные расстройства	1244 (17,4%)	38 (23,0%)	0,06220
Анемия	2104 (29,4%)	70 (42,4%)	0,00052
Неврологические заболевания	127 (1,8%)	8 (4,8%)	0,01100
Эпилепсия или судорожные расстройства	30 (0,4%)	0 (0,0%)	1,00000
Травмы	62 (0,9%)	2 (1,2%)	0,65593
Онкологические заболевания	151 (2,1%)	4 (2,4%)	0,78011
Хронические венозные заболевания	555 (7,7%)	16 (9,7%)	0,37575
Ревматологические заболевания	29 (0,4%)	1 (0,6%)	0,49570
Инфекционные заболевания	88 (1,2%)	0 (0,0%)	0,26948

Таблица 3.1.3 Гинекологический анамнез

Показатель	Несложненная беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	Р
СПКЯ	86 (1,2%)	5 (3,0%)	0,05394
Лейомиома	766 (10,7%)	19 (11,5%)	0,70270
Эндометриоз	462 (6,4%)	13 (7,9%)	0,42420
ИППП (гоноррея, сифилис, хламидия, герпес)	175 (2,4%)	7 (4,2%)	0,13114
Инфекции мочевыводящих путей, требующие назначения антибиотиков	472 (6,6%)	27 (16,4%)	0,00002
Заболевания яичников	31 (0,4%)	1 (0,6%)	0,51825
Заболевания шейки матки	142 (2,0%)	4 (2,4%)	0,57236
Заболевания молочной железы	188 (2,6%)	1 (0,6%)	0,13292
Пороки развития репродуктивной системы	74 (1,0%)	0 (0,0%)	0,41621

Таблица 3.1.4 Репродуктивный анамнез

Показатель	Несложненная беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p
Бесплодие	426 (6,3%)	19 (11,5%)	0,0015
ВРТ	581 (8,5%)	28 (16,9%)	0,0075
Индукция овуляции	43 (0,6%)	5 (3,0%)	0,00427
ЭКО	535 (7,5%)	18 (10,9%)	0,10086
ИКСИ	19 (0,3%)	0 (0,0%)	1,00000
Искусственная инсеминация	30 (0,4%)	1 (0,6%)	0,50710
Донорская яйцеклетка/ эмбрион	7 (0,1%)	4 (2,4%)	1,00000
Возраст менархе	12,9 (11,3 - 13,5)	13,1 (11,6 - 14,2)	0,48
Интергравидарный интервал, лет	3,6 (2,8 - 4,3)	4,9 (3,6 - 5,8)	0,001
Бесплодие	472 (6,6%)	19 (11,5%)	0,01760

Таблица 3.1.5 Акушерский анамнез

Показатель	Несложненная беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p
Паритет	3255 (45,4%)	69 (41,8%)	0,30505
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	135 (1,9%)	6 (3,7%)	0,13379
Привычное невынашивание беременности в анамнезе	220 (3,1%)	9 (5,5%)	0,10548
Неонатальная гибель плода в анамнезе	120 (1,8%)	6 (3,7%)	0,047
ГАГ в анамнезе	210 (3%)	11 (7%)	0,051
Первородящие	3908 (54,6%)	96 (58,2%)	0,38461
ГСД в анамнезе	361 (5,0%)	23 (13,9%)	0,00001
ПЭ в анамнезе	163 (2,3%)	24 (14,5%)	0,00000
ЗРП в анамнезе	90 (1,3%)	5 (3,0%)	0,06265
Повторнородящая без ПЭ в анамнезе	3093 (43,2%)	45 (27,3%)	0,00004

Таблица 3.1.6 Биохимические маркеры

Показатель	Несложненная беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p
free b-hCG, mU/l	46,8 (31,5 - 70,4)	47,35 (31 - 72,9)	0,14665
freeβ-hCG, MoM	1,23 (0,84 - 1,82)	1,33 (0,82 - 1,91)	0,07835
PAPP-A, mU/l	2,82 (1,79 - 4,25)	2,46 (1,33 - 3,47)	0,00010
PAPP-A MoM	1,12 (0,78 - 1,59)	1,03 (0,68 - 1,44)	0,02067
PIGF, pg/ml	22,8 (16,63 - 30,07)	17,45 (10,95 - 26,05)	0,00010
PIGF MoM	0,9 (0,67 - 1,18)	0,74 (0,46 - 1)	0,00010
sFlt-1, pg/ml	1554 (1227 - 2014)	1577 (1305,5 - 1913)	0,98372
SFLT/PIGF	36,2 (27,2 - 44,3)	80,7 (48,45 - 144,85)	0,00010

Таблица 3.1.7 Индивидуальные риски ПЭ

Показатель	Несложненная беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p
Риск ПЭ <34 нед.	3728 (1076 - 10969)	366,5 (42 - 2148)	0,00010
Риск ПЭ <37 нед.	633 (227 - 1553)	90,5 (13 - 376)	0,00010
Риск ПЭ <42 нед.	62 (30 - 124)	14,5 (4 - 38,5)	0,00010
Риск ЗРП	568 (303 - 943)	250 (58,5 - 604,5)	0,00010

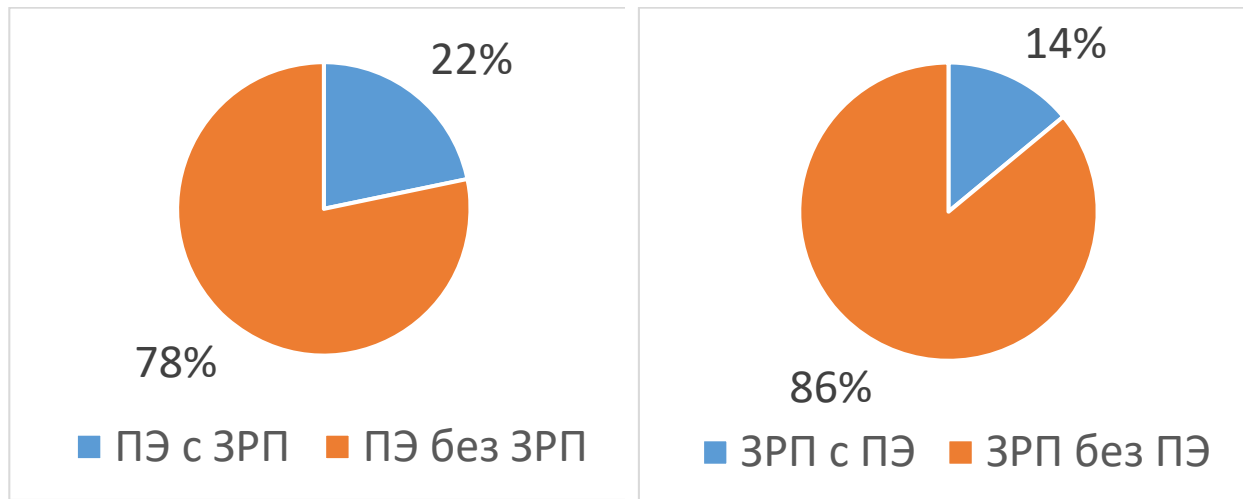
Таблица 3.1.8 Материнские исходы

Показатель	Несложненная беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p
Кровотечения/отслойка плаценты	#N/A	#N/A	#N/A
ГАГ	#N/A	#N/A	#N/A
Преждевременные роды (ПРД/ПРПО)	#N/A	#N/A	#N/A
Инфекции, требующие антибиотиков	#N/A	#N/A	#N/A
Перевод в ОРИТ	#N/A	#N/A	#N/A
Невынашивание	#N/A	#N/A	#N/A
ГСД	973 (13,6%)	36 (21,8%)	0,00405

Таблица 3.1.8 Неонатальные исходы

Показатель	Несложненная беременность (n=7163)	ПЭ (n=165)	p
------------	------------------------------------	------------	---

Масса тела при рождении, г	3345 (3055 - 3640)	2845 (2165 - 3260)	0,00010
Длина тела при рождении, см	52 (50 - 53)	49 (45 - 51)	0,00010
Масса тела при рождении, z оценка	-0,05 (-0,56 - 0,48)	-0,52 (-1,14 - 0,19)	0,23559
Масса тела при рождении, центиль	48,21 (28,76 - 68,44)	30,29 (12,73 - 57,62)	0,00010
Аntenатальная гибель плода	9 (0,1%)	1 (0,6%)	0,43019
Апгар на 1 минуте	8 (8 - 8)	8 (7 - 8)	0,00010
Апгар на 5 минуте	9 (9 - 9)	9 (8 - 9)	0,00010
pH<7,1 в пуповине	#N/A	#N/A	#N/A
Перевод в ОРИТН	#N/A	#N/A	#N/A
Судороги	7 (0,1%)	1 (0,6%)	0,16663
Открытый артериальный проток, требующий терапии или хирургии	31 (0,5%)	2 (1,2%)	0,22902
РДС	87 (1,2%)	9 (5,5%)	0,00029
БЛД	9 (0,1%)	4 (2,4%)	0,00015
ГИЭ	41 (0,6%)	3 (1,8%)	0,07593
Сепсис	6 (0,1%)	1 (0,6%)	0,14741
Анемия, требующая трансфузии	120 (1,7%)	4 (2,4%)	0,36325
ВЖК	117 (1,6%)	8 (4,8%)	0,00705
НЭК	3 (0,0%)	2 (1,2%)	0,00482
Ретинопатия недоношенных до выписки из стационара	12 (0,2%)	3 (1,8%)	0,00418
Экстренное КС в связи с дистрессом плода	109 (1,5%)	4 (2,4%)	0,32475



А) Доля случаев ЗРП среди случаев ПЭ

Б) Доля случаев ПЭ (n=35) среди случаев ЗРП (n=215)

Рис. 3.1.3 Распределение случаев ПЭ в зависимости от фенотипа с ХАГ и без ХАГ

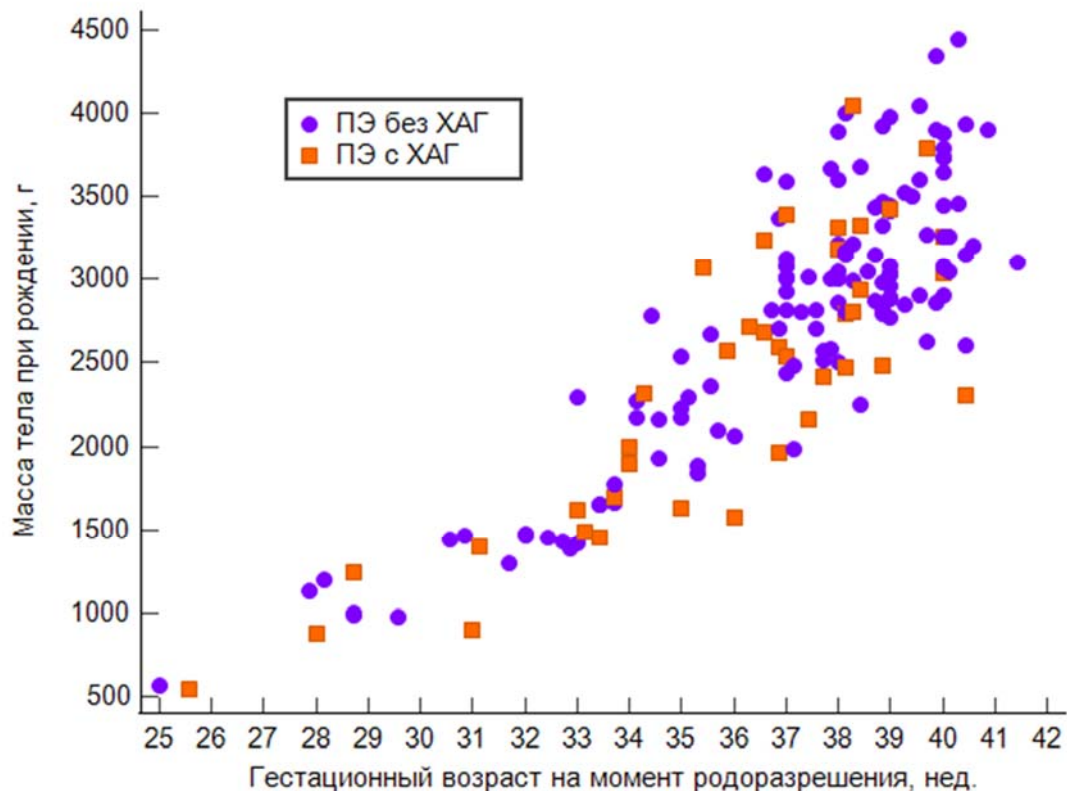


Рис. 3.1.4 Распределение случаев ПЭ (n=165), в зависимости от гестационного возраста и массы новорожденного, стратифицированная по наличию (n=27) или отсутствию ХАГ.

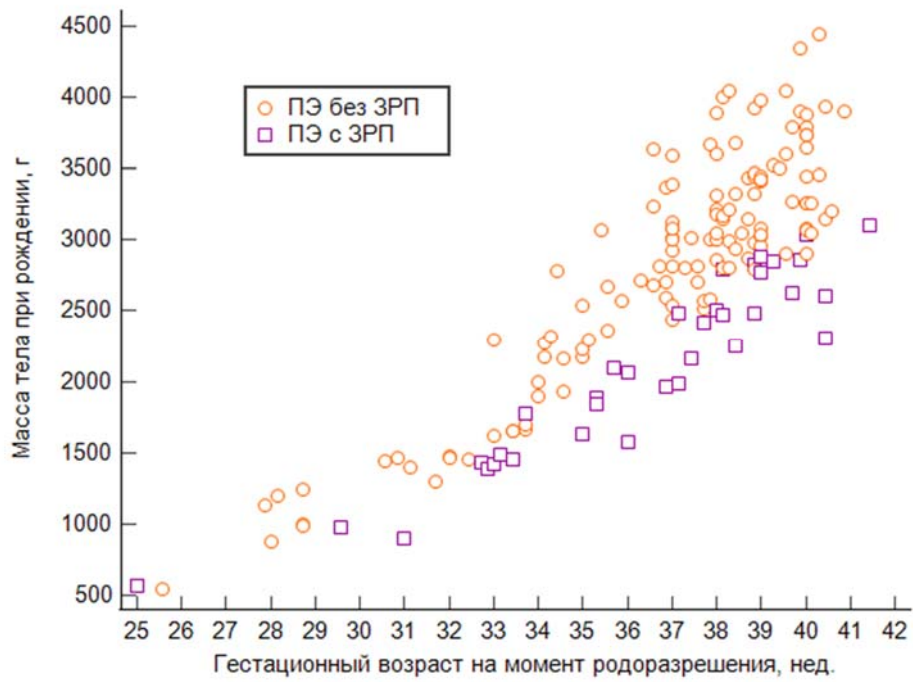


Рис. 3.1.5 Распределение случаев ПЭ (n=165) в зависимости от фенотипа с задержкой роста плода (n=35) и без ЗРП

Таблица 3.1.9. Зависимость профилей риска от фенотипа ПЭ

Профиль	Фенотип ПЭ	ОШ	95% ДИ	p
Персональный профиль	ПЭ с ЗРП	5,4111	2,7450 - 10,6667	< 0,0001
	ПЭ < 37	5,2846	3,4061 - 8,1992	< 0,0001
	ПЭ < 34	5,1959	2,6892 - 10,0393	< 0,0001
	ПЭ < 42	3,1686	2,3217 - 4,3244	< 0,0001
	ПЭ без ЗРП	2,7299	1,9203 - 3,8810	< 0,0001
	ПЭ ≥ 34	2,7284	1,9141 - 3,8890	< 0,0001
	ПЭ ≥ 37	1,8106	1,1369 - 2,8837	0,0124
Кардиоваскулярный профиль	ПЭ с ЗРП	6,1923	2,8089 - 13,6511	< 0,0001
	ПЭ < 34	5,5897	2,6337 - 11,8637	< 0,0001
	ПЭ < 37	5,1161	3,1381 - 8,3408	< 0,0001
	ПЭ < 42	3,8864	2,7930 - 5,4077	< 0,0001
	ПЭ ≥ 34	3,511	2,4301 - 5,0726	< 0,0001
	ПЭ без ЗРП	3,4657	2,4066 - 4,9907	< 0,0001
	ПЭ ≥ 37	2,9663	1,8901 - 4,6551	< 0,0001
Метаболический профиль	ПЭ + ЗРП	3,1054	1,2824 - 7,5198	0,0120
	ПЭ ≥ 34	2,9629	1,8379 - 4,7765	< 0,0001
	ПЭ ≥ 37	2,6255	1,4117 - 4,8830	0,0023
	ПЭ < 42	2,5696	1,6495 - 4,0031	< 0,0001
	ПЭ < 37	2,4752	1,3336 - 4,5940	0,0041
	ПЭ без ЗРП	2,4122	1,4527 - 4,0054	0,0007
	ПЭ < 34	1,2923	0,3954 - 4,2233	0,6713
Протромботический профиль	ПЭ с ЗРП	1,6481	0,7703 - 3,5261	0,1979
	ПЭ < 34	1,5195	0,7153 - 3,2280	0,2764
	ПЭ < 37	1,4813	0,8933 - 2,4563	0,1278
	ПЭ < 42	1,4237	0,9858 - 2,0560	0,0596
	ПЭ ≥ 34	1,3938	0,9173 - 2,1177	0,1198
	ПЭ без ЗРП	1,3671	0,9004 - 2,0756	0,1422
	ПЭ ≥ 37	1,3594	0,8023 - 2,3036	0,2538

Таблица 3.1.10 Клинико-анамнестическая характеристика, акушерские и перинатальные исходы 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, 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 растронства	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%)
Аntenатальная 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 гестации 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, процентиль	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).

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

Таблица 3.1.11
Факторы риска и риск ПЭ, стратифицируемая на основе
фенотипической и временной классификации

Параметр	Классификация на основе клинического фенотипа с ЗРП			
	ПЭ с ЗРП	р	ПЭ без ЗРП	р
Возраст >35 лет	2,77 (1,31–5,87)	0,0077	0,94 (0,59–1,5)	0,8048
ИМТ >27	0,44 (0,14–1,44)	0,1753	2,29 (1,45–3,62)	0,0004
Хроническая гипертензия	12,7 (5,65–28,56)	<0,0001	4,26 (2,53–7,16)	<0,0001
Индукция овуляция	5,11 (0,64–40,76)	0,1239	3,37 (1,12–10,17)	0,0313
СКВ, АФС	2,04 (0,2–20,52)	0,546	5,8 (2,39–14,05)	0,0001
ПЭ в семейном анамнезе	5,26 (1,7–16,28)	0,004	1,96 (0,84–4,61)	0,1212
ПЭ в анамнезе	1,37 (0,41–4,62)	0,6097	2,95 (1,61–5,41)	0,0005
Беременности без ПЭ	0,53 (0,24–1,17)	0,1174	0,55 (0,36–0,83)	0,0046
Сахарный диабет	0.0	0,9983	0.0	0,279
Параметр	Классификация на основе временного критерия			
	ПЭ <34 нед.	р	ПЭ ≥34 нед.	р
Возраст >35 лет	1,44 (0,58–3,56)	0,432	1,13 (0,72–1,76)	0,6079
ИМТ >27	0,33 (0,08–1,36)	0,1242	2,18 (1,37–3,46)	0,001
Хроническая гипертензия	8 (2,88–22,21)	0,0001	4,74 (2,83–7,94)	<0,0001
Индукция овуляция	0.0	0,9981	4,57 (1,68–12,44)	0,003
СКВ, АФС	2,31 (0,21–24,95)	0,4899	4,93 (1,92–12,63)	0,0009
ПЭ в семейном анамнезе	7,7 (2,38–24,93)	0,0007	1,82 (0,74–4,48)	0,1947
ПЭ в анамнезе	2,49 (0,76–8,16)	0,1316	2,32 (1,21–4,46)	0,0116
Беременности без ПЭ	0,45 (0,17–1,19)	0,1083	0,6 (0,4–0,91)	0,0158
Сахарный диабет	8,11 (1–65,43)	0,0496	1,21 (0,16–9,03)	0,8547

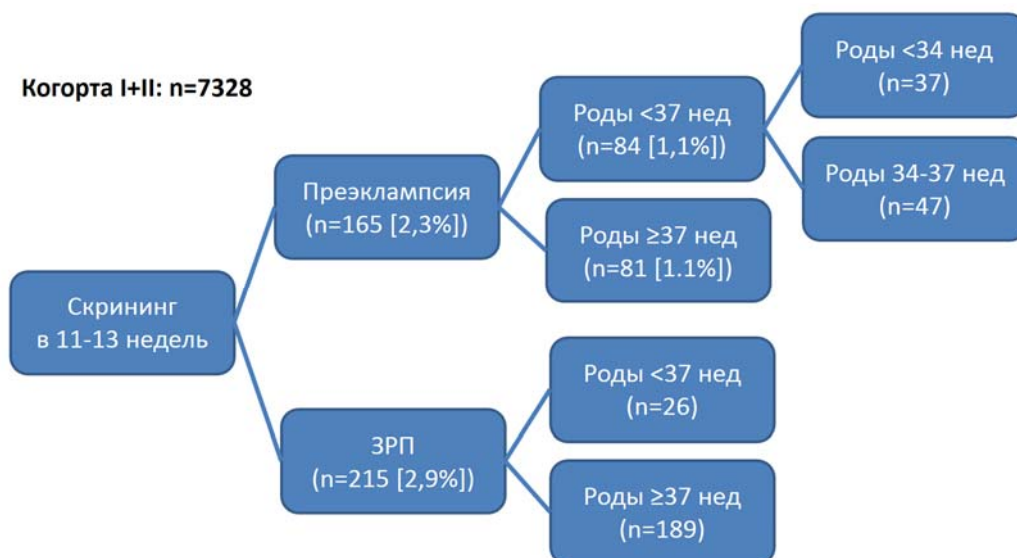


Рис.3.1.6 Анализ случаев ПЭ и ЗРП в скрининговой когорте.

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 3.1.7. При ПЭ на фоне ХАГ не наблюдалось значимой связи с массой новорожденного.

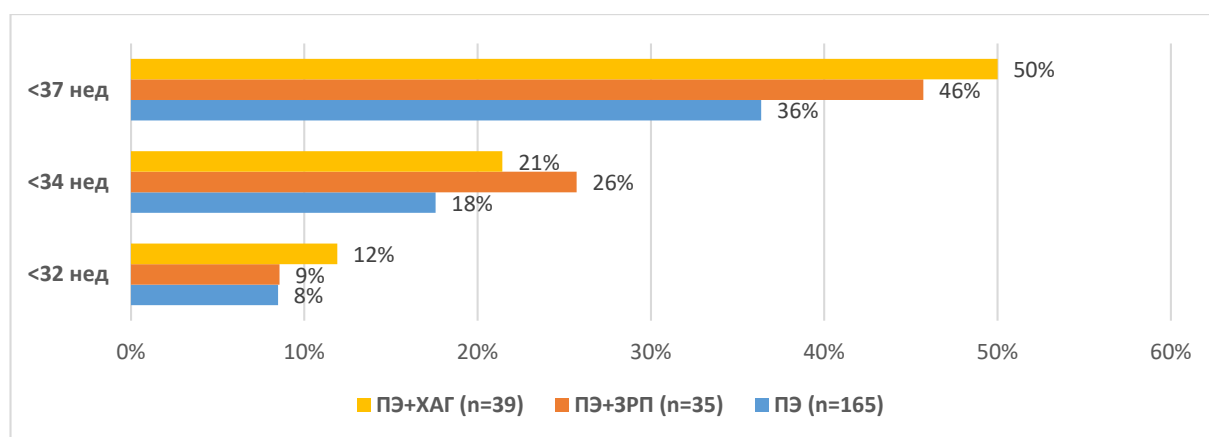


Рис.3.1.7 Частота возникновения ПЭ, ПЭ с ЗРП и ПЭ с ХАГ, стратифицированная на основе времени родоразрешения.

Анализ клиничко-anamнестических 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 плаценты (сочетание с ЗРП). Максимальный риск среди всех профилей давал фенотп ПЭ с ЗРП (ОШ 1,6 для протромботического профиля, 3,1 для метаболического, 5,4 для персонального и 6,2 для кардиоваскулярного профиля). Далее по степени снижения риска располагались ранняя или досрочная (до 37 нед) ПЭ, ПЭ в целом, поздняя или срочная (к 40 нед) ПЭ.

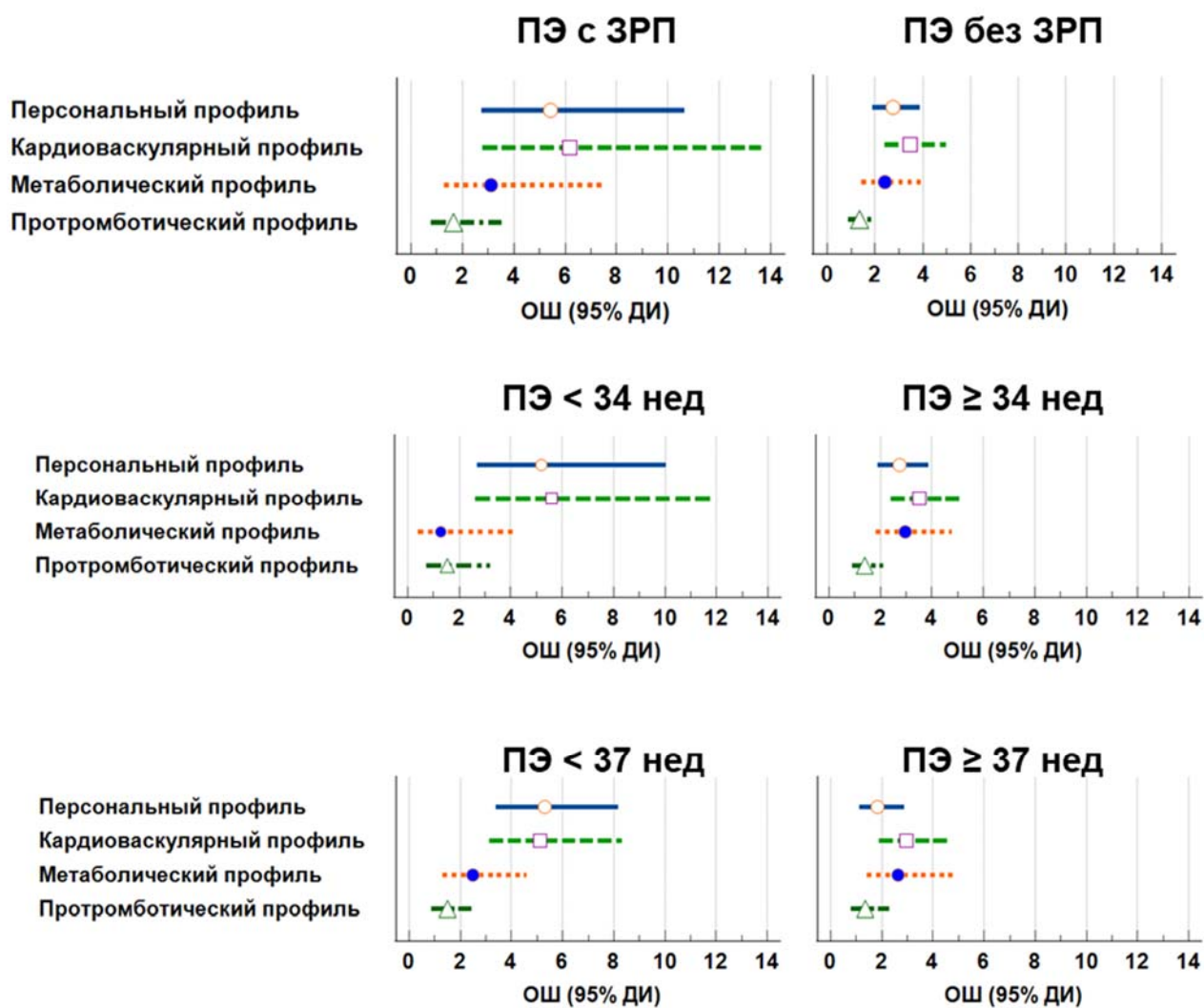


Рис.3.1.8 Фенотип-специфические профили риска ПЭ

3.2. Валидация алгоритмов скрининга на преэклампсию в первом триместре беременности

Характеристика изучаемой популяции

Среди 4001 беременных когорты I, включенных в исследование, у 102 (2,5%) развилась ПЭ, включая 73 (1,8%) случая поздней ПЭ и 29 (0,7%) случаев ранней ПЭ, 119 (2,9%) случаев гестационной гипертензии, 307 (7,6%) случаев рождения детей с малым весом для соответствующего срока беременности

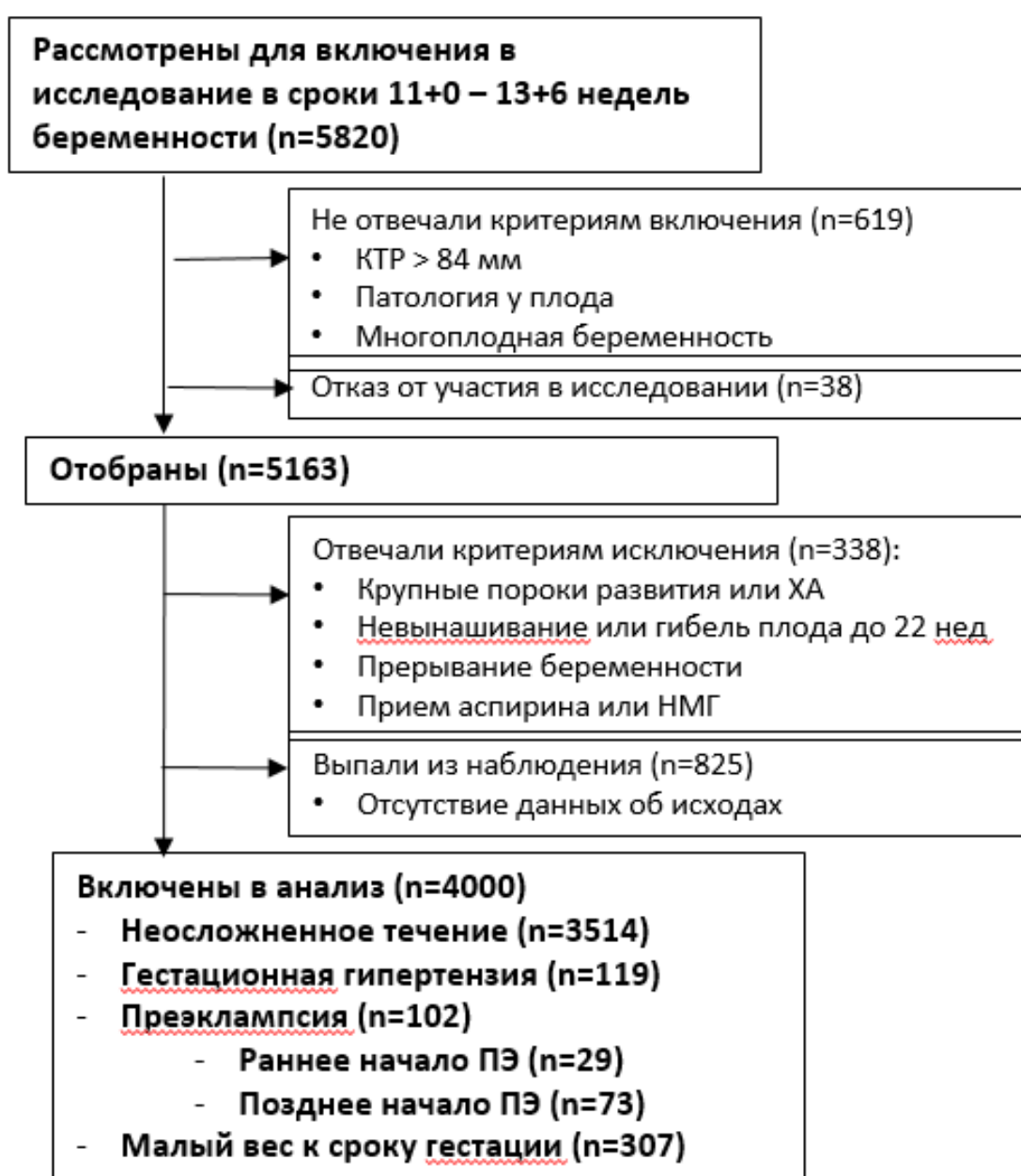


Рис. 3.2.1 Набор участников в исследование

В таблице 3.2.1 приведены эпидемиологические и клинические характеристики популяции, стратифицированные в зависимости от разновидности гипертензивного расстройства при беременности и клинического варианта ПЭ. В группе ранней ПЭ по сравнению с контрольной группой наблюдались значимые отличия по частоте хронической гипертензии, заболеваний почек, ПЭ в акушерском и семейном анамнезе, ЗРП в акушерском анамнезе, среднего АД, пульсационного индекса маточных артерий ПИ МА, по сроку беременности на момент родов, весу новорожденного при рождении. В группе поздней ПЭ в сравнении с группой контроля были значимо выше ИМТ, хроническая гипертензия, частота наступления беременности в результате ЭКО и индукции овуляции, частота первородящих женщин; значимо более низкими были среднее АД, значения PlGF, срок беременности на момент родоразрешения, вес новорожденного при рождении.

Алгоритмы расчета риска преэклампсии

Для проведения внешней валидации скрининговых алгоритмов были отобраны три работы одних из наиболее известных исследовательских групп по прогнозированию ПЭ. В опубликованных работах были описаны оригинальные модели логистической регрессии на основе оценки клинико-анамнестических факторов, данных биохимических и биофизических маркеров для оценки вероятности развития ранней и поздней ПЭ. В исследовании Poop соавт. (2009) [109], представляющей группу Prof. K. Nicolaides (Fetal Medicine Foundation, Великобритания, Лондон) авторы проанализировали течение 8366 одноплодных беременностей, среди которых у 165 пациенток развилась ранняя преэклампсия, у 128 – поздняя преэклампсия. В исследовании Parra-Cordero и соавт. (2013) [178], представляющем южноамериканских авторов из Чили, было проанализировано течение 5170 одноплодных беременностей, среди которых у 26 пациенток верифицирована ранняя преэклампсия, у 110 – поздняя. В исследовании Crovetto и соавт. (2015) [179], представляющем группу испанских авторов, возглавляемых Prof. E. Gratacos (Fetal Medicine Barcelona)

включены 9159 беременных, среди которых у 57 развилась ранняя, у 246 – поздняя преэклампсия. Авторами всех статей предложены различные комбинации предикторов для включения в модель (Таблица 3.2.2), нами были рассмотрены и применены обеспечивающие максимальную точность предсказания.

Таблица 1.2.1 Характеристики изучаемой популяции беременных, проходивших проспективный скрининг в первом триместре, и исходы беременностей

Параметр	Неосложненная беременность (n=3514)	Ранняя преэклампсия (n=29)	Поздняя преэклампсия (n=73)	Гестационная гипертензия (n=119)
Возраст, лет	30,9 (28,0-34,0)	32,0 (27,0-36,0)	32 (28,0-35,0)	31 (28-35)
ИМТ, кг/м ²	21.5 (19.8-23.8)	22.6 (19.9-24.4)	23.7 (20.7-27.2)*	23,9 (20,9-27,7)
Белая раса	3825 (99,8)	28 (96,6)	72 (98,6)	119 (100,0)
Курение	61 (1,6)	0 (0,0) *	3 (4,1)	2 (5,9)
Медицинский анамнез				
Хроническая гипертензия	130 (3.4)	8 (27.5)*	16 (21.9)*	0 (0)
Сахарный диабет	26 (0.7)	1 (3.4)	1 (1.4)	2 (1,7)
Заболевания почек	35 (0,9)	2 (6,9)*	2 (2,7)	2 (1,7)
Аутоиммунные заболевания (СКВ,АФС)	23 (0,7)	11 (3,4)	4 (5,5)	2 (1,6)
Зачатие				
Индукция овуляции	30 (0,8)	0 (0,0)	4 (5,5)*	0 (0)
ЭКО	360 (9.4)	1 (3.4)	13 (17.8)*	14 (11,8)
Акушерский анамнез				
Нерожавшие	2203 (57,5)	17 (58,6)	49 (67,1) *	78 (65,5)
ПЭ в анамнезе	84 (2,2)	6 (20,7)*	5 (6,8)	7 (5,9)
ЗРП в анамнезе	17 (0,5)	2 (6,9)*	1 (1,3)	1 (0,8)
Преждевременные роды в анамнезе	69 (1,8)	0 (0)	1 (1,4)	9 (1,2)
ПЭ в семейном анамнезе	49 (1.3)	5 (17.2)*	4 (5.5)*	2 (1.7)
Биофизически и биохимические маркеры, медиана				
MAP (АД_ср), мм рт ст	85.9 (80.8-91.7)	94.9 (87.9-100.4)*	94.7 (87.9-101.5)*	91.8 (85.88-98.6)
UtAPI (доплер)	1.5 (1.26-1.83)	1.7 (1.37-2.33)*	1.65 (1.35-2.08)*	1,57 (1,27 - 1,84)
PIGF пг/мл	23.1 (16.7-30.45)	11.3 (8.9-16.9)*	21.18 (12.6-26.9)*	22,15 (16,18 - 26,99)
sFlt-1, пг/мл	1606.5 (1289.5-1870.25)	1577 (1369.75-1908.75)	1560 (1271-2009.5)	2152 (989 - 2162)

Исходы беременности				
Срок беременности на момент родов, нед	39 (38 - 40)	33 (30 - 33,5)*	38 (37 - 39)*	39 (38 - 40)
Вес при рождении, г	3350 (3050 - 3646)	1460 (1342 - 1912)*	3000 (2710 - 3448) *	3390 (2970 - 3750)
Вес при рождении, процентиль	38,5 (18,13 - 62,4)	2,5 (0,8 - 18,7)*	22,4 (8,5 - 52,85)*	37,5 (13,1 - 72,5)
Оценка Апгар 1 мин	8 (8 - 8)	6 (6 - 7)*	8 (8 - 8)	8 (8 - 8)
Оценка Апгар 5 мин	9 (9 - 9)	7 (7 - 8)*	9 (8 - 9)	9 (9 - 9)
Данные представлены в виде n (%) или медиана (интерквартильный размах); (*) p<0,05 – статистическая значимость между группой неосложненного течения и подгруппой гипертензивных расстройств во время беременности				

Сравнение скрининговых алгоритмов

Эффективность алгоритмов Poon (2009), Parra-Cordero (2013) и Crovetto (2015) в прогнозировании ранней и поздней ПЭ на изучаемой популяции приведена в Таблице 3.2.3 Таблица. Все расчетные вероятности событий показали значимые для прогнозирования ПЭ площади под ROC-кривыми, варьируя от 0,693 до 0,789 для ранней ПЭ и от 0,648 до 0,739 для поздней ПЭ.

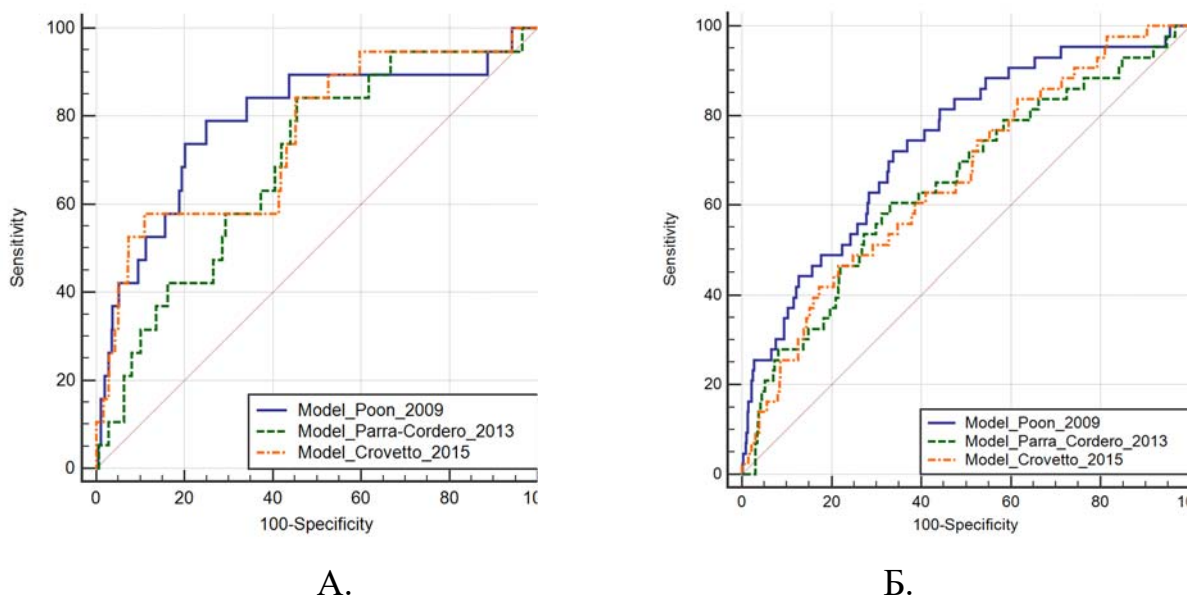


Рис. 1.2.2 Кривые операционных характеристик по выявлению А) ранней преэклампсии (<34 недель беременности) и Б) поздней преэклампсии (≥34 недель беременности) при внешней валидации 3-х скрининговых алгоритмов первого триместра в проспективном когортном исследовании на российской популяции.

При фиксированной частоте ЛПР 10% прогностические модели имели чувствительность, варьирующуюся от 31,6 до 57,8% для ранней ПЭ и от 25,5 до 37,2% 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. Отношение правдоподобия положительного результата теста варьировало от 3.13 до 5.29 для ранней ПЭ и от 2,97 до 3,62 для поздней ПЭ. Все прогностические алгоритмы показывали прогностические величины ниже опубликованных в оригинальных исследованиях.

Таблица 3.2.2 Прогностические формулы для ранней (<34 недель) и поздней (≥34 недель) преэклампсии и количество отобранных для анализа пациентов.

Авторы модели	Формула	Включаемые в модель параметры	Выборка, использованная для анализа, n	Число случаев ПЭ, n (%)
Прогнозирование ранней преэклампсии				
Poon и соавт., 2009 [109]	$Y = -8.776 + 14.177 \cdot \log \text{UA PI MoM} + 42.960 \cdot \log \text{MAP MoM} - 2.249 \cdot \log \text{PAPP-A MoM} - 3.529 \cdot \log \text{PIGF MoM} + 0.120 \cdot \text{BMI in kg/m}^2 + (-1.472 \text{ if parous with no previous PE or } 0 \text{ if nulliparous or parous with previous PE})$	UtAPI, MAP, PAPP-A, PIGF, ИМТ, ПЭ в анамнезе	7797	34 (0,4)
Parra-Cordero и соавт., 2013 [178]	$Y = -6.942 + (0.074 \cdot \text{BMI}) + (1.878 \cdot \text{smoking}) + (2.1116 \cdot \log \text{LUtA-PI MoM}) - (0.671 \cdot \log \text{PIGF MoM})$	ИМТ, курение, UtAPI MoM, PIGF MoM	1558	17 (1.1)
Crovetto и соавт., 2015 [179]	[a priori and a posteriori risk = $e^{y/(1+y)}$]: <i>A priori risk</i> = - 5.177 + (2.383 if black ethnicity)-(1.105 if nulliparous) + (3.543 if parous, previous PE) + (2.229 if chronic hypertension) + (2.201 if renal disease) <i>Biophysical parameters</i> = - 21.999+(12.251×log ₁₀ a priori risk)+(11.516×MAP MoM)+(3.784×mean UtA-PI MoM); <i>Biochemical parameters</i> =-21.515+(12.884×log ₁₀ a priori risk)+(11.219×MAP MoM)+(3.325×mean UtA-PI MoM)-(7.346×log ₁₀ PIGF)+(3.559×log ₁₀ sFlt-1)	Паритет, ПЭ в анамнезе, ХГ, заболевания почек, MAP MoM, UA PI MoM, PIGF MoM, sFlt-1	9462	57 (0.6)
Прогнозирование поздней преэклампсии				
Poon и соавт. 2009 [109]	$Y = -5.324 + 2.233 \cdot \log \text{uterine artery PI} + 23.134 \cdot \log \text{MAP MoM} - 2.408 \cdot \log \text{PIGF MoM} + 0.123 \cdot \text{BMI in kg/m}^2 + (1.019 \text{ if black, } 2.028 \text{ if mixed race, or } 0 \text{ if other racial origins}) + (1.298 \text{ if family history of PE}) + (-1.443 \text{ if parous no previous PE or } 0 \text{ if parous with previous PE or nulliparous})$	Возраст, ИМТ, ПЭ в семейном анамнезе, паритет, преэклампсия в анамнезе, МоМ MAP, МоМ UA PI	7797	123 (1,6)
Parra-Cordero и соавт., 2013 [178]	$Y = -5.584 + (0.137 \cdot \text{BMI}) + (0.822 \cdot \log \text{LUtA-PI MoM}) - (0.533 \cdot \log \text{PIGF MoM})$	ИМТ, UtAPI MoM, PIGF MoM	1558	78 (5.0)
Crovetto и соавт., 2015 [179]	[a priori and a posteriori risk = $e^{y/(1+y)}$]: <i>A priori risk</i> =-5.873 + (-0.462 if white ethnicity) + (0.109 × body mass index)-(0.825 if nulliparous) + (2.726 if parous, previous PE) + (1.956 if chronic hypertension)-(0.575 if smoking); <i>Biophysical parameters</i> =-14.315+(8.864 ×log ₁₀ a priori risk)+(7.429×MAP MoM)+(2.447 ×mean UtA-PI MoM); <i>Biochemical parameters</i> =-25.921+(9.652×log ₁₀ a priori risk)+(6.890×MAP MoM)+(2.343×mean UtA-PI MoM)-(5.618×log ₁₀ PIGF)+(6.579×log ₁₀ sFlt1)	ИМТ, паритет, ПЭ в анамнезе, заболевания почек, ХГ, МоМ MAP, МоМ UA PI, PLGF, sFlt-1	9462	246 (2.6)

Таблица 3.2.3 Характеристика оцениваемых моделей, сравнение заявленной авторами и наблюдаемой в исследовании эффективности прогностических моделей на преэклампсию с ранним (<34 недель) и поздним (≥34 недель) началом.

Характеристика модели		Площадь под ROC-кривой операционной характеристики, значение (95% ДИ)		Чувствительность при частоте ЛПР 10%, % (95% ДИ)		Отношение правдоподобия при частоте ЛПР 10%, % (95% ДИ)		Прогностичность отрицательного результата при частоте ЛПР 10%, % (95% ДИ)
Авторы модели/использованная выборка, n/ число случаев ПЭ, n (%)	Включаемые в модель параметры	Заявленная авторами	Наблюдаемая	Заявленная авторами	Наблюдаемая	для положительного результата теста	для отрицательного результата теста	
Прогнозирование ранней преэклампсии								
Рооп и соавт., 2009 [109] Выборка: n=7797 ПЭ: n=34 (0,4)	ХГ, ПЭ в анамнезе, паритет, наступление беременности при стимуляции овуляции, MAP МоМ, UA PI МоМ, PAPP-A МоМ, PlGF МоМ	0,960 (0,956-0,964)	0.789 (0.763-0.813)	94,6 (81,8-99,2)	47,4 (24.4-71.1)	4,94 (3.0-8.2)	3,4 (0,8-8,9)	99,6 (98,9-99,9)
Parra-Cordero и соавт., 2013 [178] Выборка: n=1558 ПЭ: n=17 (1,1)	ИМТ, курение, UtAPI МоМ, PlGF МоМ	-	0.693 (0.664-0.721)	46.7	31,6 (12,6-56,6)	3,13 (1,6-6,2)	2,2 (0,3-7,0)	99,5 (98,8-99,8)
Crovetto и соавт., 2015 [179] Выборка: n=9462 ПЭ: n=57 (0,6)	Паритет, ПЭ в анамнезе, ХГ, заболевания почек, MAP МоМ, UA PI МоМ, PlGF МоМ, sFlt-1	0,978 (0,966-0,990)	0.752 (0.725-0.778)	91,2 (90,6-91,8)	57.8 (33.5-79.7)	5.29 (3.5-8.1)	3.6 (1.0-8.7)	99.7 (99.0-99.9)
Прогнозирование поздней преэклампсии								
Рооп и соавт., 2009 [109] Выборка: n=7797 ПЭ: n=123 (1,6)	Возраст, ИМТ, ПЭ в семейном анамнезе, паритет, преэклампсия в анамнезе, МоМ MAP, МоМ UA PI	0,863 (0,855-0,870)	0,739 (0,711-0,765)	57 (48,0-65,7)	37.2 (23.0-53.3)	3.62 (2.4-5.6)	6.2 (2.6-12.3)	96.7 (97.8-99.3)
Parra-Cordero и соавт., 2013 [178] Выборка: n=1558 ПЭ: n=78 (5,0)	ИМТ, UtAPI МоМ, PlGF МоМ	-	0,648 (0,618-0,676)	29.4	27,9 (15,3-43,7)	3,39 (2,0-5,7)	5.8 (2.0-12.8)	98.6 (97.6-99.2)
Crovetto и соавт., 2015 [179] Выборка: n=9462 ПЭ: n=246 (2,6)	ИМТ, паритет, ПЭ в анамнезе, ХГ, МоМ MAP, МоМ UA PI, PLGF, sFlt-1	0,871 (0,841-0,902)	0.657 (0.628-0.686)	76,4 (75,5-77,2)	25,5 (13,5-41,2)	2.97 (1.7-5.1)	5.2 (1.7-11.7)	98.5 (97.6-99.2)

Особенности ПЭ у женщин с истинноположительными и ложноотрицательными результатами скрининга на ПЭ при применении прогностических алгоритмов первого триместра на ПЭ в проспективно отобранной когорте

Среди 4001 пациенток первой когорты у 29 (0,7%) развилась ранняя ПЭ. Исходы, выявленные в нашей популяции, представлены в Таблице 3.2.4. Отвечали критериям тяжелой ПЭ 22 (75%) пациенток, 4 (14%) HELLP синдрома и у 1 (3%) развилась острая почечная недостаточность. Средний срок беременности на момент родов составил 32 неделю, у 3 (10%) женщин родоразрешение произошло до 28 недель. Отслойка плаценты произошла в 2 (7%) случае, антенатальная гибель плода – в 1 (3%) случае. У 7 (24%) пациенток родились дети с малым весом для срока беременности, 3 (10%) из них было с весом ниже 3-й перцентили.

Таблица 3.2.4 Клинико-анамнестические факторы в зависимости от результатов скрининга с использованием прогностического алгоритма FMF на ПЭ в первом триместре.

Параметр	Истинноположительный результат скрининга (n=19)	Ложноотрицательный результат скрининга (n=10)
Возраст (лет)	28,5 (20-38)	32 (19-43)
Хроническая гипертензия в анамнезе	7 (36)	1 (10)*
Сахарный диабет в анамнезе	1 (5,3)	0
Акушерский анамнез		
Первородящие	7 (58,3)	5 (71,4)
ПЭ при предыдущих родах	1 (8,3)	1 (14,3)
ИМТ (кг/м ²)	23,9 (18-23)	22,8 (17-21)
САД (мм рт ст)	102 (81-111)	89 (83-96)*
UtA-PI наименьший	1,54 (0,84-2,23)	0,96 (0,53-1,26)
UtA-PI средний	1,94 (0,99-2,76)	1,17 (0,54-1,26)*
PAPP-A MoM	1,0 (0,2-2,2)	0,6 (0,2-2,6)
PIGF MoM	0,6 (0,2-1,1)	0,7 (0,2-0,9)

Данные приведены в виде числовых значений n (%) или медиан (ранг).

*p<0,05.

Распределение выявленных характеристик, стратифицированное в зависимости от истинно положительных и ложноотрицательных случаев представлено в Таблице 3.2.5. Истинно положительные пациентки были более предрасположены иметь в анамнезе гипертензию с высоким средним АД. В истинно положительных случаях средний пульсационный индекс маточных артерий (UtA-PI) был значимо выше для трех алгоритмов. Распределение биомаркеров было аналогичным для истинноположительных и ложноотрицательных случаев.

Таблица 3.2.5 Характеристики 29 пациенток с ПЭ, потребовавших родоразрешения до 34 недель беременности.

Параметр	n (%) или медиана (ранг)
Фенотип	
Умеренная ПЭ	7 (25)
Тяжелая ПЭ	22 (75)
HELLP синдром	4 (14)
ПЭ с поражением почек	1 (3)
ПЭ с маловесным для срока беременности плодом	3 (10)
ПЭ на фоне хронической гипертензии	8 (28)
Среднее АД (мм рт ст)	121,3 (81,3 – 144,0)
Срок беременности на момент родов (нед)	31,6 (25,7 – 33,9)
Срок беременности <28 нед на момент родов	3 (10)
Биохимические параметры	
Гемоглобин (г/дл)	11,4 (8,0 – 14,8)
Тромбоциты (1000/мкл)	201 (46 – 531)
АСТ (МЕ/л)	30 (17 – 622)
АЛТ (МЕ/л)	23 (9 – 149)
ЛДГ (МЕ/мл)	281 (154 – 551)
Креатинин (мг/дл)	0,89 (0,51 – 1,28)
Протеинурия (г/сут)	3,0 (0,5 – 4,0)
Неонатальные исходы	
Отслойка плаценты	2 (7)
Антенатальная гибель плода	1 (3)
Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных	22 (75)
Оценка по шкале Апгар на 5 мин <7	7
pH пуповинной крови < 7,20	3 (10)
Вес при рождении <10-й процентиля	3 (10)

3.3. Оценка материнской гемодинамики в I триместре беременности

Стандартизированные измерения АД были классифицированы как нормотензивное (САД <120 мм рт ст и ДАД <80 мм рт ст), прегипертензия (САД 120-139 или ДАД 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. 3.3.1, рис. 3.3.2).

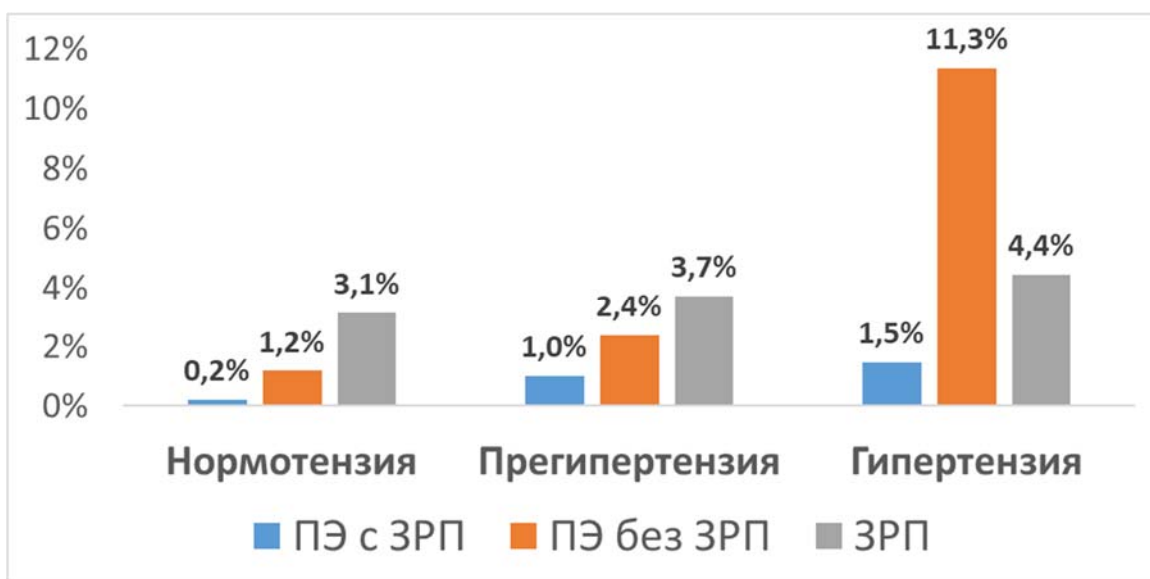


Рис. 3.3.1 Встречаемость ПЭ, ЗРП и ПЭ с ЗРП, стратифицированная по категориям АД (нормотензия, прегипертензия, гипертензия).

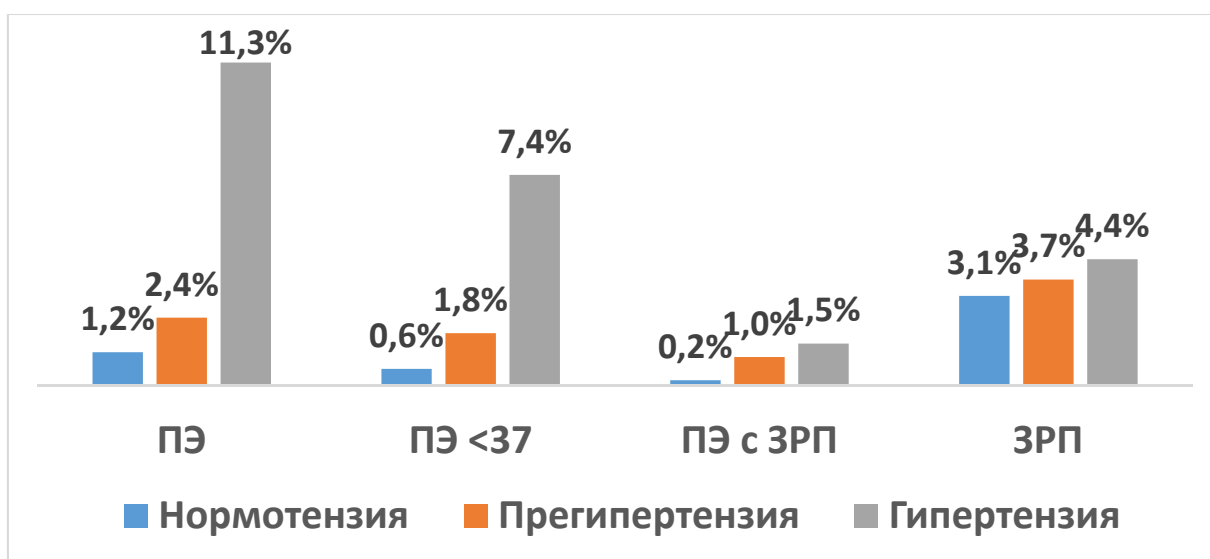


Рис. 3.3.2 Доля случаев ПЭ с ЗРП, ПЭ без ЗРП и ЗРП, в группах нормотензия, прегипертензия, гипертензия.

Z-оценки для СрАД и ОПСС были в подгруппах ПЭ и ПЭ с ЗРП значительно выше, чем в группе с нормальной беременностью (рис 3.3.3). 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.

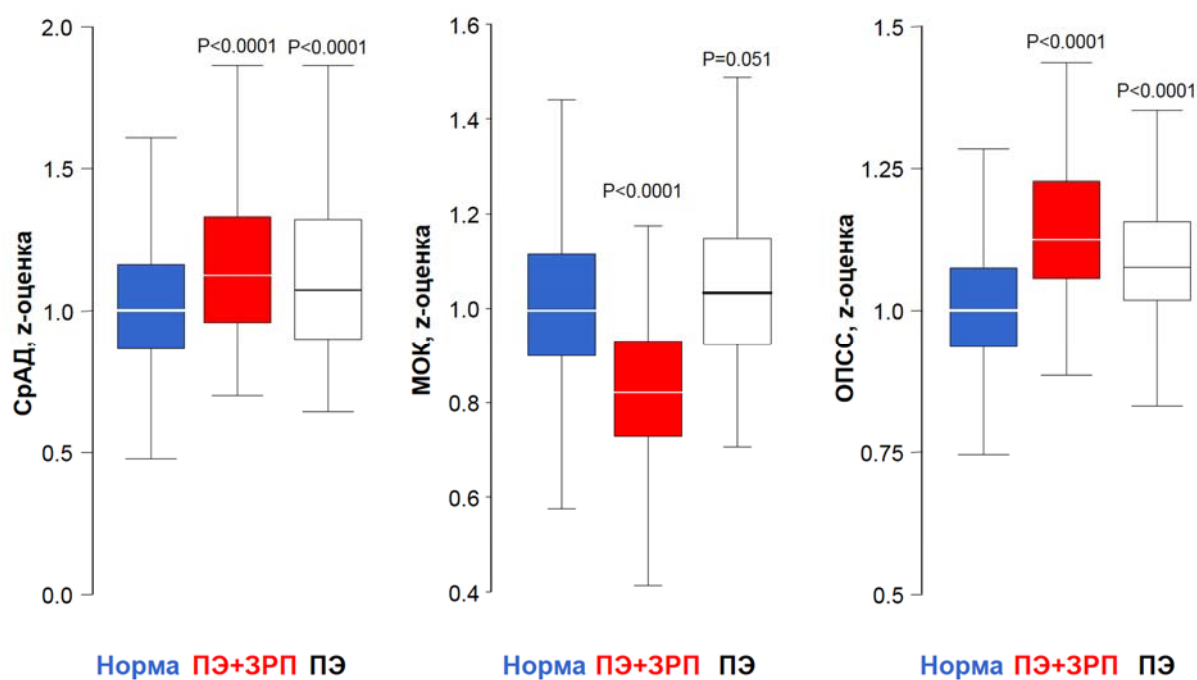


Рис. 3.3.3 Показатели материнской гемодинамики в I триместре в зависимости от фенотипов ПЭ с и без ЗРП.

3.4. Эхографические маркеры преэклампсии в первом триместре беременности

В исследование было отобрано 736 пациенток. (Рис. 3.4.1) Из оставшихся после исключения 672 пациенток у 102 (15,1%) развилась ПЭ и у 570 (84,8%) беременность протекала без осложнений. Среди пациенток с ПЭ 29 (28,4%) развилась ПЭ, потребовавшая родоразрешения до 34 недель. Новорожденные с массой тела при рождении ниже 10-й перцентили для соответствующего срока беременности (плод малый для срока беременности, *small for gestational age*) были выявлены у 27 пациенток с ПЭ (26,4%) и 43 пациенток (7,5%) без осложнений беременности.

Демографическая характеристика, данные акушерского анамнеза в группе с ПЭ и без приведены в Таблице 3.4.1. При 2D доплерометрии значения среднего пульсационного индекса в маточных артериях (UtAPI) значимо повышались. Все 3D доплеровские индексы соответствовали распределению Гаусса, были значимо ниже у пациенток с последующим развитием ПЭ, в сравнении с беременными группы контроля. Таблица 3.4.2 иллюстрирует медианы, интерквартильный размах и диапазон значений PI, VI, FI и VFI в группе ПЭ и в контрольной группе.

Таблица 3.4.3 и Рисунок 3.4.2 описывают и демонстрируют 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-ти %-ной частоты ложноположительных результатов частота выявления всех случаев ранней и поздней ПЭ составила бы 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 UtAPI при такой же частоте ложноположительных результатов составила бы 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.

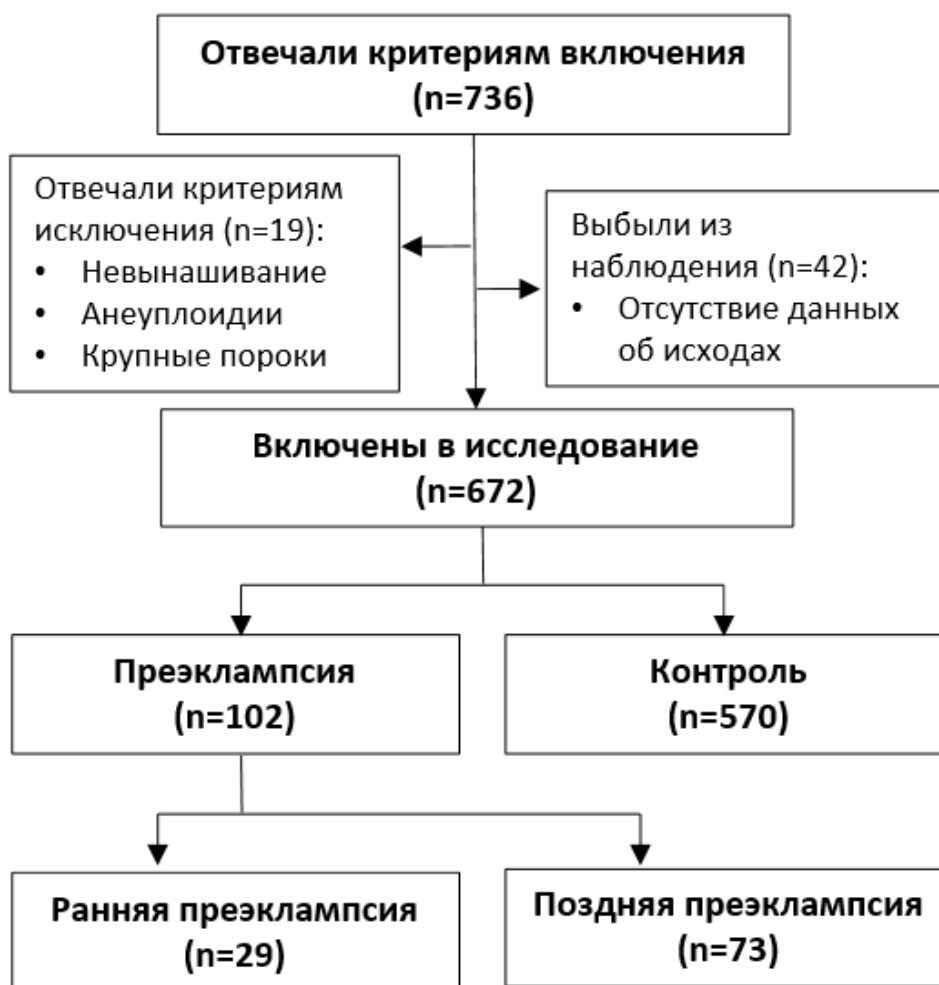


Рис. 3.4.1 Схема набора пациентов в группы преэклампсии и контроля.

Таблица 3.4.1 Клинико-анамнестические характеристики и перинатальные исходы у женщин с наличием и отсутствием преэклампсии.

	Преэклампсия			Контроль (n=570)	p
	Ранняя (n=29)	Поздняя (n=73)	Всего (n=102)		
Клинико-анамнестические факторы					
Возраст матери, лет	32 (27 - 36,5)	32 (28 - 35,5)	32 (28 - 36)	31 (28 - 34)	0.51
ИМТ, кг/м ²	22,6 (19,45 - 24,4)	23,7 (20,7 - 27,35)	23,05 (20,58 - 26,35)	21,8 (19,98 - 24,1)	0.04
Белая раса, n (%)	28 (96,6%)	72 (98,6%)	100 (98,0%)	569 (99,8%)	NS
Первородящие, n (%)	17 (58,6%)	49 (67,1%)	66 (64,7%)	343 (60,2%)	0.01
ПЭ в анамнезе, n (%)	6 (20,7%)	5 (6,8%)	11 (10,8%)	14 (2,5%)	0.04
ЗРП в анамнезе, n (%)	16 (55,2%)	11 (15,1%)	27 (26,5%)	43 (7,5%)	0.03

ПЭ в семейном анамнезе (у матери), n (%)	5 (17,2%)	4 (5,5%)	9 (8,8%)	12 (2,1%)	0.01
Курение, n (%)	0 (0,0%)	5 (7,8%)	5 (4,9%)	35 (6,1%)	0.06
Хроническая гипертензия, n (%)	8 (27,6%)	16 (21,9%)	24 (23,5%)	21 (3,7%)	<0,01
Сахарный диабет, n (%)	1 (3,4%)	1 (1,4%)	2 (2,0%)	4 (0,7%)	0.05
Зачатие после ЭКО/индукции овуляции, n (%)	1 (3,4%)	14 (19,2%)	15 (14,7%)	67 (11,8%)	0.03
Аутоиммунные заболевания (СКВ/АФС), n (%)	1 (3,4%)	4 (5,5%)	5 (4,9%)	8 (1,4%)	0.13
Коагуляционные расстройства, n (%)	6 (20,7%)	8 (11,0%)	14 (13,7%)	59 (10,4%)	0.04
Параметры первого триместра					
Копчико-теменной размер плода, мм	58 (51 - 65,4)	60 (52,5 - 65,5)	60 (52 - 65,25)	58,9 (53 - 65)	NS
Среднее АД (МоМ)	1,14 (1,04 - 1,2)	1,13 (1,03 - 1,21)	1,13 (1,03 - 1,2)	1,02 (0,97 - 1,09)	0,02
β-hCG (МоМ)	1,42 (0,94 - 2,08)	1,34 (0,83 - 2,27)	1,37 (0,87 - 2,13)	1,19 (0,81 - 1,81)	0.31
PAPP-A МоМ	1,09 (0,69 - 1,53)	1,07 (0,66 - 1,52)	1,07 (0,67 - 1,52)	1,2 (0,87 - 1,73)	0.05
PIGF (МоМ)	0,51 (0,38 - 0,7)	0,85 (0,6 - 1,04)	0,75 (0,46 - 1)	1,01 (0,77 - 1,29)	0.01
Перинатальные исходы					
Срок беременности на момент родов, нед.	33 (30 - 33,5)	38 (37 - 39)	37 (34 - 39)	39 (38 - 40)	0.02
Масса при рождении, г	1460 (1342 - 1912)	3000 (2710 - 3448)	2800 (1966 - 3263,75)	3377,5 (3070 - 3650)	<0.01
Масса при рождении, ‰	2,5 (0,8 - 18,7)	22,4 (8,5 - 52,85)	16,7 (4,15 - 46,18)	41,75 (20,73 - 64,95)	<0.01
Масса при рождении ≤ 10‰, n (%)	12 (70.5)	9 (25.7)	21 (20.6)	51 (8.9)	<0.01
Кесарево сечение, n (%)	16 (95.2)	29 (82.9)	45 (44.1)	194 (34.5)	<0.01
Оценка по Апгар 5 мин	7 (6 - 8)	8 (8 - 9)	8 (7 - 9)	9 (8 - 10)	0.04
Значения представлены в виде медиана (интерквартильный интервал). Значимость p получена при сравнении всей группы женщин (всего) с ПЭ и группы неосложненного течения (контроль). Сравнение между группами (тест- χ^2 для категориальных переменных и тест Крускала-Уоллиса для непрерывных переменных). (*) p<0,05. NS – различия незначимы					

Таблица 3.4.2 Эхографическая оценка плаценты и плацентарного ложа в первом триместре.

	Преэклампсия			Контроль (n=570)	p
	Ранняя (n=29)	Поздняя (n=73)	Всего (n=102)		
Маточные артерии					
Сред. ПИ МА	1,7 (1,36 - 2,35)	1,65 (1,35 - 2,09)	1,67 (1,35 - 2,1)	1,6 (1,35 - 1,9)	<0,0 1
Сред. ПИ МА (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)	<0,0 1
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)	<0,0 1
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)	<0,0 1
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

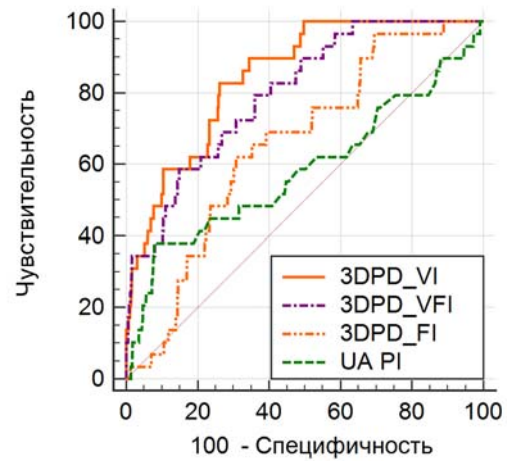
Значения представлены в виде медиана (интерквартильный интервал).

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

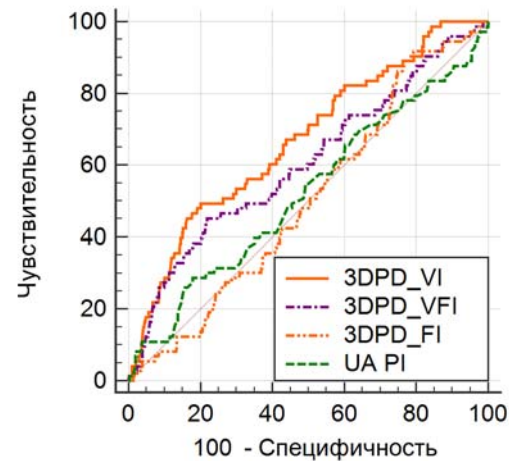
(*) p<0,05 при сравнении показателей для ранней и поздней ПЭ

Таблица 2.4.3 Сравнение эффективности прогнозирования преэклампсии с помощью индексов объемного кровотока при оценке васкуляризации плацентарного ложа и пульсационного индекса в маточных артериях в первом триместре беременности.

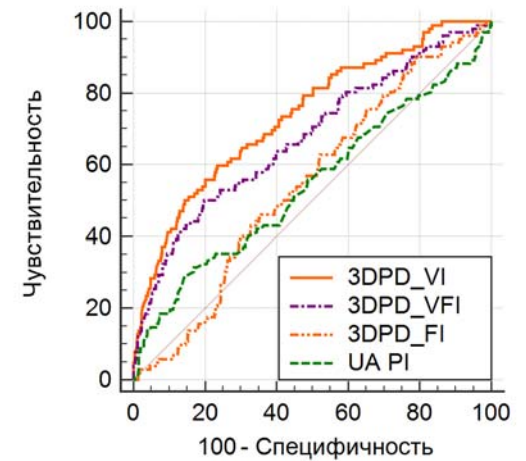
Прогностический тест	Ранняя преэклампсия	Поздняя преэклампсия	Преэклампсия
Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)			
VI	0,738 (0,703 - 0,771)*	0,669 (0,632 - 0,704)*	0,846 (0,817 - 0,873)*
VFI	0,675 (0,638 - 0,711)*	0,606 (0,567 - 0,643)	0,799 (0,767 - 0,829)*
FI	0,546 (0,508 - 0,584)	0,505 (0,466 - 0,543)	0,655 (0,618 - 0,691)
UtA PI	0,551 (0,512 - 0,589)	0,529 (0,490 - 0,567)	0,592 (0,553 - 0,629)
Частота выявления в % (95% ДИ) при фиксированной частоте ложноположительных результатов 10%			
VI	48,28 (29,4 - 67,5)*	27,40 (17,6 - 39,1)*	41,18 (31,5 - 51,4)*
VFI	37,93 (20,7 - 57,7)	27,40 (17,6 - 39,1)	35,29 (26,1 - 45,4)
FI	10,34 (2,2 - 27,4)	8,22 (3,1 - 17,0)	5,88 (2,2 - 12,4)
UtA PI	37,93 (20,7 - 57,7)	19,18 (10,9 - 30,1)	25,49 (17,4 - 35,1)
(*) p<0,05 при сравнении показателей 3D индексов васкуляризации и UtA PI			



А) Ранняя преэклампсия



В) Поздняя преэклампсия



С) Преэклампсия в целом

Рис. 3.4.2. Кривые операционных характеристик (ROC-кривые) по выявлению А) ранней преэклампсии (<34 недель беременности), В) поздней преэклампсии (≥ 34 недель беременности) и С) преэклампсии в целом при оценке в первом триместре беременности васкуляризации плацентарного ложа с помощью индексов объемного кровотока (3DPD_VI, 3DPD_VFI, 3DPD_FI) при 3D энергетической доплерографии и кровотока в маточных артериях с помощью пульсационного индекса (UA PI) при 2D доплерографии.

3.5. Комбинированные скрининговые модели на преэклампсию

Характеристика изучаемой популяции

За период проведения исследования в клинику обратилось 5157 женщин с одноплодной беременностью. Из исследования были исключены наблюдения ($n=1557$), в которых не было данных о доплерометрии маточных артерий (UtA-PI), не определялись индексы васкуляризации плацентарного ложа (PB-VI) в связи с техническими характеристиками оборудования, используемого для выполнения эхографии. В 166 случаях были выявлены хромосомные аномалии, крупные пороки развития или произошло невынашивание беременности в срок до 22 недель. Выбыло из последующего наблюдения 298 пациенток. Среди 3332 наблюдений, включенных в анализ, в 102 (3,2%) случаях развилась ПЭ, при этом в 29 (0,9%) случаях развилась ранняя ПЭ и в 73 (2,2%) случаях поздняя ПЭ.

Биофизические и биохимические переменные, оцениваемые в первом триместре, приведены в Таблице 3.5.1.

При многофакторном анализе MAP МоМ, PB-VI и 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 ($p<0,001$).

Эффективность скрининга

Частота выявления ПЭ при 10% частоте ЛПР и ROC-кривые многофакторной модели, включая данные по PB-VI и UtA-PI представлены на рисунке 3.5.1. Применяя вышеописанный алгоритм, была достигнута частота выявления ранней и поздней ПЭ с материнским риском a priori 48,3% и 42,5%; с добавлением биофизических маркеров (MAP и PB-VI) 75,9% и

45,2%; с добавлением PlGF к биофизическим маркерам (MAP и Pw-VI) 89,7% и 50,7% соответственно при фиксированной частоте ЛПП 10%. Не наблюдалось значимого повышения чувствительности при добавлении в модель дынных о PAPP-A, UtA-PI по отдельности или вместе.

Таблица 3.5.1 Биофизические и биохимические прогностические маркеры в изучаемых подгруппах.

Характеристика	Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ	Неосложненное течение
	n=29	n=73	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)
PlGF, пг/мл	11,3 (8,8 – 18,5) #,*	21,2 (12,4 – 26,9) +	26,6 (19,0 – 32,7)
PlGF, МоМ	0,51 (0,38 – 18,45) #,*	0,85 (0,60 – 1,04) +	1,01 (0,80 – 1,33)
УЗ-Допплерография 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 доплерография плацентарного ложа			
Pw-VI	19,3 (12,4 - 26,32) #,*	26,37 (18,74 - 41,35) +	39,71 (27,63 - 51,45)

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

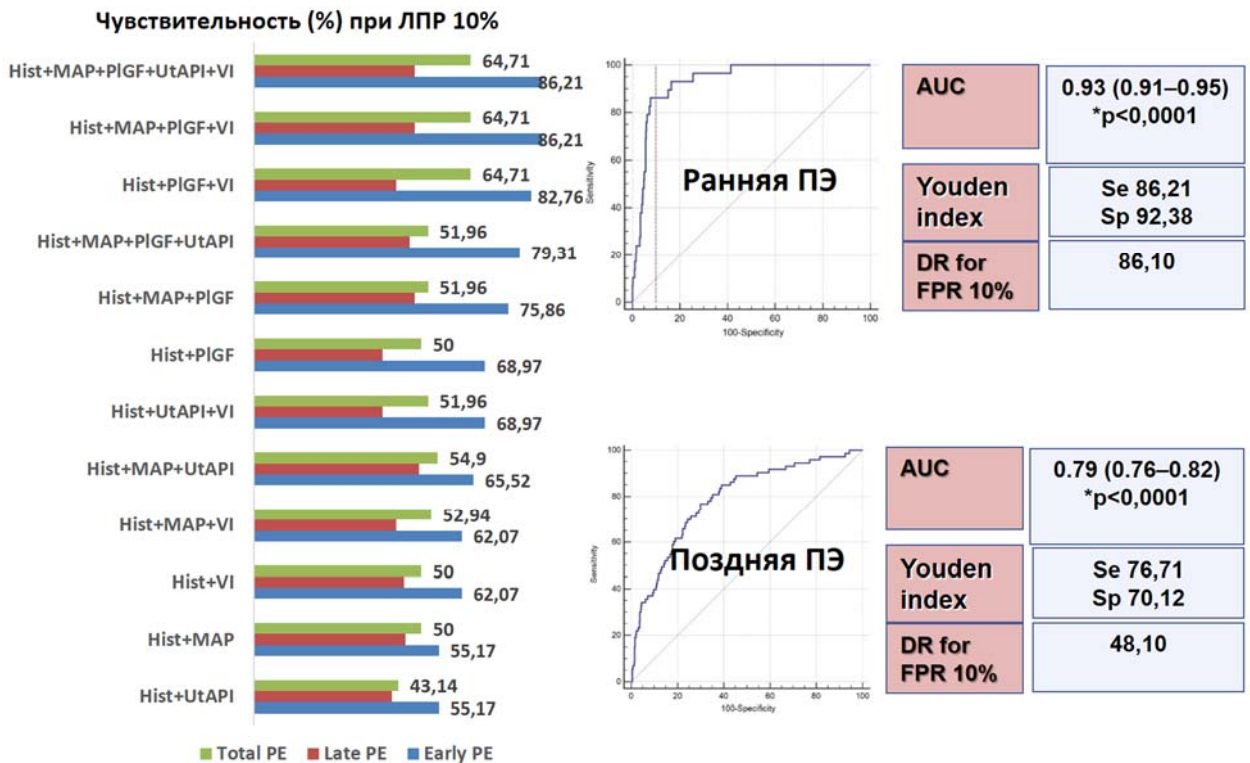


Рис. 3.5.1 Характеристики скрининговых моделей ПЭ

3.6. Эффективность алгоритма прогнозирования, стратификации риска и профилактики преэклампсии

Скрининг на ПЭ был проведен у 4001 женщин в наблюдательной когорте и у 3327 женщин в интервенционной когорте. Демографическая характеристика, клинико-anamнестические факторы, акушерский анамнез двух когорт приведены и сопоставлены в Таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.1 Клинико-anamнестическая характеристика изучаемых когорт

Характеристика	Когорта 1 (n=4001)	Когорта 1 (n=3327)	Объединенная когорта (n=7328)
Демография			
Возраст, лет	30 (28 - 34)	31 (28 - 35)	31 (28 - 34)
Рост, кг	60 (54,3 - 67)	60 (54 - 66)	60 (54,1 - 66,5)
Вес, см	166 (163 - 170)	166 (162 - 170)	166 (163 - 170)
ИМТ, кг/м ²	21,5 (19,8 - 24)	21,26 (19,6 - 23,5)	21,45 (19,7 - 23,8)
КТР на момент УЗИ в I триместре, мм	59 (54 - 65)	61 (56 - 67)	60 (55 - 66)
Европеоидная раса (белые)	3990 (99,7%)	3324 (99,9%)	7314 (99,8%)
Курение	66 (1,6%)	24 (0,7%)	90 (1,2%)
Медицинский анамнез			
Хроническая гипертензия	136 (3,4%)	99 (3,0%)	235 (3,2%)
Сахарный диабет	29 (0,7%)	20 (0,6%)	49 (0,7%)
Болезни почек	155 (3,9%)	288 (8,7%)	443 (6,0%)
Аутоиммунные заболевания (АФС, СКВ)	24 (0,6%)	44 (1,3%)	68 (0,9%)
Коагуляционные расстройства	428 (10,7%)	313 (9,4%)	741 (10,1%)
Вспомогательные репродуктивные технологии	429 (10,7%)	372 (11,2%)	801 (10,9%)
Акушерский анамнез			
Первородящие	1314 (32,8%)	1226 (36,9%)	2540 (34,7%)
ПЭ в анамнезе	94 (2,3%)	93 (2,8%)	187 (2,6%)

ЗРП в анамнезе	49 (1,2%)	40 (1,2%)	89 (1,2%)
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	55 (1,4%)	40 (1,2%)	95 (1,3%)
Интергравидарный интервал, г	2,3 (1,2 – 3,9)	2,4 (1,3 - 4,8)	2,5 (1,3 – 4,4)

В таблице 3.6.2. приведено сравнение двух когорт по материнским и неонатальным исходам.

Таблица 3.6.2 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. В интервенционной когорте по сравнению с обсервационной когортой было меньше женщин белой расы, больше восточноазиатских женщин, больше нерожавших пациенток и меньше курящих в интервенционной когорте. Распространенность ПЭ в анамнезе у рожавших женщин была значимо выше в интервенционной группе. Кратные медиане по MAP, UtAPI и PAPP-A были

все значимо выше в интервенционной когорте. Ни один из других демографических факторов значимо не отличался. 3957 (98,9%) женщин в обсервационной когорте и 3277 (98,5%) в интервенционной группе родили живых детей и были включены в последующий анализ. Две женщины в обсервационной группе и одна женщина 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 аспирина. Эти три женщины были исключены из дальнейшего анализа.

Исходы беременностей у женщин, определенных в группу высокого риска на ПЭ, приведены в Таблице 3.6.1. 11 (92%) из 12 (распространенность 0,4%) женщин в обсервационной когорте, у которых развилась ранняя ПЭ, имели положительные результаты скрининга с рассчитанным риском > 90 -й центили. В интервенционной когорте 264 (9,9%) женщин имели риск ранней ПЭ $\geq 2\%$ и им был рекомендован прием аспирина, у одной из них (распространенность 0,04%) развилась ранняя ПЭ ($p=0.01$). В интервенционной когорте среди женщин низкого риска не было выявлено случаев ранней ПЭ.

На основе распространенности ранней ПЭ в обсервационной когорте ожидалось выявить 10 случаев в интервенционной когорте. Из каждых 29 (95% ДИ: 18-82) женщин, высокого риска, которым рекомендовался прием аспирина, один случай ранней ПЭ был предотвращён. Для каждых 296 (95% ДИ: 179-852) женщин, которые проходили скрининг в 11 – 13+6 недель, один случай ранней ПЭ был предотвращен. В интервенционной когорте лишь женщины, у которых развилась ранняя ПЭ были рожавшими и имели в анамнезе роды до 34 недель вследствие ранней ПЭ. В обсервационной когорте у 13 (0,4%) женщин, которые не родили в связи с ранней ПЭ на сроке от 34+0 до 36+6 нед вследствие симптомов ПЭ у матери, шесть из них были скрининг-позитивны на раннюю ПЭ. 9 (0,3%) женщин в интервенционной когорте родили в этот поздний преждевременный гестационный период, шесть из

которых были скрининг-положительны на раннюю ПЭ. Не было выявлено значимых отличий между двумя группами ($p=0,57$). Следует учитывать, что 25 (0,83%) женщин были родоразрешены по поводу ПЭ до 37 недель в наблюдательной когорте. Десять (0,37%) женщин в интервенционной когорте были родоразрешены по тем же показаниям, демонстрируя значимое снижение ($p=0,03$) в отношении раннего родоразрешения. В наблюдательной когорте 71 (2,36%) женщин были родоразрешены на любом сроке беременности вследствие ПЭ в сравнении с 38 (1,42%) в интервенционной когорте, демонстрируя значимое снижение в родоразрешении вследствие ПЭ ($p=0,01$).

Пять (0,2%) женщин в интервенционной когорте имели отслойку плаценты; одна была высокого риска по ранней ПЭ в 12 недель и ей был рекомендован прием аспирина. Другие четыре женщины были в группе низкого риска по ранней ПЭ в 12 недель и не принимали аспирин во время беременности. Хотя когорты были недостаточно большими для того, чтобы продемонстрировать мощность статистического сравнения, не было явного увеличения распространенности отслойки плаценты в когорте женщин, которым рекомендовался прием аспирина начиная с 12 недель беременности.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-анамнестические факторы, профили риска

Валидация скрининговых алгоритмов

Было показано, что проведение скрининга беременных в первом триместре в типичных клинических условиях с использованием алгоритмов, разработанных группой Фонда медицины плода Roop и соавт. (2009), Parra-Cordero и соавт. (2013) и Crovetto и соавт. (2015) может осуществляться в рутинной клинической практике на российской популяции. Расчет риска на раннюю и позднюю ПЭ осуществлялся аналогично заявленным в оригинальных работах, хотя и с более низкой чувствительностью 31-57% и 25-37% соответственно при фиксированной частоте ложноположительных результатов 10%. Алгоритмы Roop и соавт. (2009) и Crovetto и соавт. (2015) продемонстрировали обнадеживающие результаты. Более скромные результаты в нашем исследовании продемонстрировали модели Parra-Cordero и соавт. (2013). В целом исследование подтверждает ранее полученные данные о том, что интегрированный скрининг первого триместра на ПЭ обладает более высокой эффективностью в выявлении ранней ПЭ.

К сильным сторонам данного исследования можно отнести его проспективный дизайн, сравнение эффективности трех алгоритмов расчета риска ПЭ в российской популяции. Также при проведении исследования применялись четкие критерии оценки исходов, соблюдались международные рекомендации проведения скрининговых программ, оценки клинико-анамнестических, биофизических и биохимических маркеров. Другим преимуществом исследования является то, что все тестируемые модели включали в качестве предикторов ангиогенные факторы (PlGF, sFlt-1). Накапливаются доказательства, что добавление таких биохимических факторов приводит к улучшению диагностической эффективности моделей [183, 184]. Однако, мы не получили подтверждения того, что добавление к PlGF другого маркера ангиогенеза sFlt-1 улучшает прогностическую

способность модели при скрининге на ПЭ в первом триместре. Так значимых различий при анализе площади под ROC-кривыми между моделью Poop и соавт (2009), включающей данные только о PlGF, и моделью Crovetto и соавт. (2015), включающей данные о PlGF и sFlt-1, выявлено не было.

Важным ограничением исследование является относительно малый размер выборки. Несмотря на отбор в исследование 4000 беременных, лишь у небольшого количества из них развилась ранняя ПЭ (n=29). Следовательно, доверительные интервалы, описывающие эффективность теста, варьируют в широких пределах, в связи с чем результаты следует интерпретировать с осторожностью. Однако, исследование имело строгий дизайн, и, поскольку отсутствуют аналогичные более крупные исследования, оно приносит новые данные в данной области. Оно может также внести ценный вклад в будущий мета-анализ подобных исследований.

К ограничениям данного исследования следует отнести наличие высокого процента пациенток, выбывших из исследования вследствие отсутствия данных об исходах беременности, что в большой степени можно объяснить тем, что не все пациентки имели возможность родоразрешения в нашей клинике и часть информации, касающаяся течения беременности и родов, терялась. Другим возможным ограничением данного исследования является то, что женщины обращались за проведением скрининга первого триместра в нашу федеральную клинику самостоятельно, представляли все регионы России, но преимущественно это было городское население центрального региона страны, в основном Москвы и Московской области, что могло вносить смещение в этнический и социально-экономический состав изучаемой когорты и вызывать вопросы относительно того, могут ли полученные результаты быть генерализованы на всю популяцию женщин России. Однако, мы выявили, что участвующие женщины были сравнимы с общей популяцией беременных в отношении курения, возраста, ИМТ, кардиоваскулярных рисков.

В отношении внешней валидации в литературе имеются противоречивые результаты. Некоторые модели показали похожий уровень эффективности, когда использовались в условиях отличных от существовавших при разработке моделей [185, 186], в то время как другие демонстрировали более низкую оценку. [134, 187] Farina и соавт. изучили внешнюю валидацию 8 прогностических моделей на позднюю ПЭ в когорте 554 проспективно отобранных европейских пациенток [187]. Они показали, что 5 моделей не достигли частот выявления, полученных в оригинальных работах с отрицательной разницей в прогностической чувствительности, варьирующейся от 2.5% до 6.8%. Farina и соавт. пришли к выводу, что смешанные прогностические модели, содержащие данные о материнский факторах риска и биомаркерах, обладают наибольшей воспроизводимостью результатов. Работа Oliveira и соавт. [134] показала, что среди восьми алгоритмов, которые были применены при анализе когорты населения США, лишь один достиг эффективности, сопоставимой с таковой, полученной при создании модели. Следует отметить, что эта, подвергшаяся внешней валидации модель, также разрабатывалась на популяции США. [188] Наши данные согласуются с заключением Oliveira и соавт [134], что эффективность модели зависит от сходства профиля риска изучаемой популяции.

Roop и соавт. выполняли свое исследование в клинике Великобритании третьего уровня, в популяции, характеризующейся большой долей пациентов афро-карибского происхождения, высокой долей пациенток с сердечно-сосудистыми факторами риска. [109] Модель Parra-Cordero была разработана на латиноамериканской популяции в Чили.[178] Crovetto и соавт. изучали европейскую средиземноморскую популяцию, обычно ассоциированную с невысоким уровнем кардиоваскулярного риска [189]. Учитывая эти различия было важно показать, насколько эффективны или не эффективны алгоритмы в когорте беременных из России. Roop и соавт. [109] сообщили, что 95% случаев ранней ПЭ могут прогнозироваться в ходе скрининга первого

триместра (при частоте ложноположительных результатов 10%), что вдвое ниже, чем в нашем исследовании (47,4%). Аналогичная ситуация для алгоритмов Parra-Cordero и соавт. – 46% против 32% в нашем исследовании, Crovetto и соавт. – 91% против 58% в нашем исследовании для ранней ПЭ.

К отличительным чертам хорошего теста на ПЭ относятся простота, скорость, неинвазивность, невысокая стоимость, легкость выполнения и отсутствие риска значимого дискомфорта для пациентов. [29] Внедрение оценки дополнительных параметров, требуемых для проведения скрининга в 11-13+6 недель беременности на ПЭ, не вызвало у нас затруднений, хотя следует обратить внимание на надлежащий тренинг по выполнению доплерометрии маточных артерий и обеспечению процесса поддержки качества выполнения исследований.

Скрининг является ценным только при наличии терапевтических вмешательств, которые могли бы улучшить исходы заболевания. Крупные обзоры выявляют небольшое, но значимое снижение риска ПЭ в случае назначения низких доз аспирина. [190] На стадии разработки находится ряд перспективных терапевтических подходов, направленных на улучшение роста плода и профилактику неблагоприятных неонатальных исходов. [191]

Данное исследование подтверждает, что многофакторные скрининговые алгоритмы, предложенные Фондом медицины плода и другими исследователями для раннего прогнозирования ПЭ эффективны при обследовании российской популяции. Отношение правдоподобия положительного результата, отражающее одновременно и чувствительность, и специфичность теста, показывает, что вероятность положительного теста у пациенток с ПЭ была в 3-5 раз выше, чем вероятность положительного результата теста у пациентки с неосложненным течением беременности. Если бы данные алгоритмы применялись для нашей популяции проспективно в 11+0 – 13+6 недель беременности, мы бы получили при частоте ложноположительных результатов 10% значения прогностической ценности

положительного и отрицательного результата 3,6% и 99,7% соответственно. Высокие значения прогностической ценности отрицательного результата теста могли бы быть использованы для определения группы женщин с очень низким риском по развитию ПЭ с ранним началом, которые можно было бы вести в рамках программы антенатального наблюдения с низким риском. Прогностическая ценность положительного результата остается относительно низкой, означая, что у одной из каждых 29 пациенток, попавших в группу высокого риска, в действительности разовьется ПЭ с ранним началом, и это следует учитывать при планировании вмешательств в данной группе.

Эффективность многофакторных скрининговых алгоритмов может быть в дальнейшем улучшена. Материнские факторы риска ПЭ могут значительно варьировать в различных популяциях, что указывает на необходимость расчета и уточнения риска $a priori$ в каждой конкретной популяции. Безотносительно от характеристики популяции, прогностические алгоритмы на ПЭ обладают высокой предсказательной ценностью отрицательного результата и более низкой чувствительностью, если применяются на внешней популяции.

Материнская гемодинамика

Оценка маточно-плацентарной и сердечно-сосудистой гемодинамики в первом триместре имеет важное значение для прогнозирования и классификации гипертензивных расстройств во время беременности. Допплерометрия МА в первом триместре эффективно выявляет ПЭ+ЗРП независимо от гестационного возраста на момент манифестации. У женщин с ПЭ+ЗРП гемодинамический профиль характеризуется низким сердечным выбросом, высоким сосудистым сопротивлением и более высоким АД в первом триместре беременности. Раннее выявление кардиоваскулярного

профиля риска может снизить частоту ПЭ и ее тяжелых форм с ЗРП, требующих назначения соответствующей терапии

Эхографические маркеры

В проспективном исследовании случай-контроль с участием женщин с одноплодными беременностями нами изучался новый эхографический метод оценки маточно-плацентарного циркуляторного пространства (плацентарного ложа) в первом триместре. Наиболее важной находкой данного исследования стало то, что оценка в конце первого триместра в ходе УЗ-ангиографии васкуляризации плацентарного ложа может дать важную информацию, касающуюся риска развития такого осложнения беременности, как ПЭ. Женщины с ПЭ в сравнении с женщинами при доношенной беременности без каких-либо осложнений имеют значимо более низкую субплацентарную васкуляризацию в первом триместре, выражающуюся в значимо более низких индексах васкуляризации (VI, VFI, FI) плацентарного ложа. Также значимые различия в индексах объемного кровотока были выявлены между случаями ранней и поздней ПЭ. Кроме того, было показано, что васкуляризационный индекс (VI) при 3D энергетической доплеровской оценке плацентарного ложа в первом триместре более чувствителен по сравнению с пульсационным индексом маточных артерий (UtAPI) при 2D доплерометрии.

Главное преимущество подхода по использованию 3D энергетической доплерометрии состоит в возможности прямого, но неинвазивного изучения гемоваскулярных различий в ключевой области, ответственной за развитие ПЭ. При этом индексы васкуляризации (VI, VFI) субплацентарного региона в нашем исследовании были хорошими предикторами ПЭ в целом, даже в популяции с низкой распространенностью заболевания (2%). В отношении случаев поздней ПЭ при доношенном сроке беременности диапазон их значений был достаточно широк и, как правило, представлял гетерогенность патологического состояния.

Данное исследование обладало рядом ограничений. Первым из них является то, что наши данные ограничены 102 наблюдениями ПЭ, включая 29 случаев ранней ПЭ. В связи с чем мы не можем исключить ошибку 2 рода в оценке ранней ПЭ в данном исследовании. Во-вторых, до последнего времени отсутствует универсальная стандартизация подхода по забору объема и настройке оборудования, в связи с чем могут возникнуть сложности с воспроизведением данной работы в других исследовательских группах. Тем не менее, по мнению ряда авторов [192, 193] при сохранении идентичных настроек между пациентами и между исследованиями, возможно добиться воспроизводимости результатов. В-третьих, известно, что интенсивность энергетического доплера снижается при увеличении расстояния от датчика и до объекта исследования, и данный феномен называется ослабление сигнала. Как следствие этого такие переменные, как окружность живота и локализация плаценты, могут влиять на измеряемые показатели 3DPD. Данный аспект не был изучен в работе, и необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования подобных моментов. В-четвертых, низкие дозы аспирина, начатые в первом триместре беременности у 14 женщин из группы ПЭ могли оказать влияние на исходы, поскольку это ассоциировалось с улучшением доплеровских профилей маточных артерий, снижением частоты развития ПЭ, особенно ее тяжелых форм с ранним началом. [9, 10, 194] Вероятно, прогностическая ценность индексов васкуляризации плацентарного ложа могла быть недооценена в этих случаях. Наконец, существуют опасения в отношении использования энергетического доплеровского картирования в первом триместре беременности. Однако при использовании предложенной методики звуковые волны не направлены на плод, использование энергетического доплера в режиме оценки объема не превышает 10-15 секунд.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Hafner и соавт. [108] и Demers и соавт [195], которые показали, что субплацентарная васкуляризация в первом триместре могла бы быть хорошим предиктором

развития ПЭ, а также согласуются с данными Dar и соавт. [106], которые выявили более низкие индексы при трехмерной сферической биопсии в противоположность изучению всего субплацентарного региона. Мы остановились на использовании анализа всего объема плаценты и плацентарного ложа, в котором оценивались индексы объемного кровотока. Другие исследователи, изучающие маточно-плацентарное и межворсинчатое пространство в сроки с 5 до 12 недели беременности, использовали как автоматических забор объема [193], так и подход, основанный на биопсии сфер. [106, 196] Оба метода демонстрировали хорошую воспроизводимость среди одного или нескольких исследователей. [193, 196]

Традиционно развитие осложнений беременности объяснялось нарушениями в ходе второй волны инвазии трофобласта в децидуа и спиральные артерии миометрия, которая происходит с 16 недели беременности и далее. Результаты данного исследования говорят о важности первой волны инвазии трофобласта. Показатель VI, характеризующий васкуляризацию плацентарного ложа, оценивает количество сосудов в слое децидуомиометрия. Сниженное количество сосудов в плацентарном ложе может вести к снижению кровотока в плаценте в целом. Хотя существует огромное количество причин для развития беременностей высокого риска, представляется, что сниженный плацентарный кровоток является одной из ведущих причин таких осложнений. В норме происходит быстрое ремоделирование сосудов, вызванное инвазией трофобласта, с последующим изменением кровотока. Синцитиотрофобласт участвует в ремоделировании микрососудов материнского миометрия в синусоиды. Если происходит нарушение процессов трансформации сосудов в синусоиды, развития лакун, соединения синусоидов и лакун, то снижается кровоток, а, следовательно, падают сосудистые индексы в слое децидуомиометрия. У многих женщин со сниженным VI плацентарного ложа развиваются различные типы тяжелых осложнений беременности.

Оценка васкуляризации плацентарного ложа с помощью УЗ-ангиографии дает ценную информацию в первом триместре в отношении беременных группы риска по развитию ПЭ. По нашим данным метод превосходит другие эхографические (доплерометрия маточных артерий) и биохимические (РАРР-А) методы оценки в первом триместре. Однако, маловероятно, что данный метод может быть использован в качестве изолированного теста. В то же время его комбинирование с биохимическими маркерами могло бы улучшить чувствительность и специфичность существующих скрининговых моделей, а также обеспечить лучшее понимание природы возникновения кровотока в плацентарном ложе и его значения при развитии осложнений беременности в связи с другимистораживающими находками.

Измерение плацентарного ложа с помощью 3D энергетического доплера может легко проводиться во время сканирования в первом триместре при оценке воротникового пространства. К трудностям данного метода следует отнести то, что встроенный алгоритм расчета индексов васкуляризации претерпевает изменения в различных поколениях машин, приводя к различным результатам при выполнении измерений на различных УЗ-аппаратах. В случае, если данные технические трудности удастся преодолеть, измерение васкуляризации плацентарного ложа могло бы обеспечить специалистов ранней и эффективной информацией об относительном риске у беременных развития тяжелых осложнений и привести как к началу ранних профилактических мероприятий, так и к интенсификации наблюдения.

Трехмерная энергетическая доплеровская ангиография выступает в качестве ценного неинвазивного инструмента изучения физиологических изменений, происходящих в плацентарном ложе в ранние сроки беременности. Во время первого триместра пациентки, у которых в последующем разовьется ПЭ, имеют более низкие доплеровские индексы объемного кровотока в этой ключевой области. Использование данной методологии обладает потенциалом для улучшения программы скрининга ПЭ в будущем, возможно в комбинации с рядом прогностических маркеров.

Сосудистые индексы, рассчитанные с помощью новых технологий, являются перспективным инструментом скрининга для прогнозирования ПЭ, однако требуется проведение дальнейшей оценки их роли в клинической практике.

Комбинированные скрининговые модели

Исследование оценивало новый подход к прогнозированию ПЭ в первом триместре. Результаты исследования подтверждают предположение о том, что данные о васкуляризации плацентарного ложа (РВ-VI) при включении в комбинированные скрининговые модели улучшают прогнозирование ПЭ в первом триместре. Комбинация материнских характеристик, биофизических параметров (МАР, РВ-VI), уровней ангиогенных факторов (PIGF) позволяла достичь частоты выявления ранней и поздней ПЭ 89,7% и 50,7% соответственно при частоте ЛПР 10%. Включение васкуляризационного индекса РВ-VI улучшало частоту выявления ранней ПЭ на 14% и поздней ПЭ на 3% в сравнении с эффективностью, достигаемой при использовании базовых факторов, МАР, PIGF. Полученные данные показывают, что РВ-VI при этом может иметь независимую ценность по улучшению частоты выявления как ранней, так и поздней ПЭ. Хотя уровни РАРР-А были ниже, а UtA-PI выше при беременностях с ПЭ, добавление этих маркеров не улучшало предсказательную способность индексов васкуляризации плацентарного ложа.

На сегодняшний день разработан целый ряд скрининговых тестов по выявлению ПЭ, демонстрирующих различную эффективность. Предлагаемые скрининговые модели включают в себя изучение материнских сывороточных биомаркеров, а также эхографических маркеров. В числе последних были предложены такие методы, как доплерометрия маточных артерий, прямая оценка спиральных артерий с помощью цветовой и спектральной доплерографии, трехмерный эхографический анализ объема плаценты, а

также недавно предложенная трехмерная энергетическая доплеровская ангиография. [35, 197-199]

Рядом авторов с целью прогнозирования ПЭ в первом триместре изучалась васкуляризация плаценты [198, 200, 201] и/или плацентарного ложа [108, 195, 202, 203], а также объем плаценты [28, 195, 197, 200]. Мы остановились на использовании анализа плацентарного ложа, в котором оценивался васкуляризационный индекс.

Для изучения маточно-плацентарного и межворсинчатого пространств в сроки с 5 до 12 недели беременности может использоваться как метод ручной трассировки области интересов [193], так и подход, основанный на эхобиопсии сфер. [106] Оба метода демонстрировали хорошую воспроизводимость среди одного или нескольких исследователей. [193] Нами для выделения изучаемого объема использовался метод ручной трассировки.

Наши результаты согласуются с большинством ранее проведенных исследований, сообщающих о более низких индексах васкуляризации плацентарного ложа в первом триместре в случае последующего развития ПЭ, особенно у пациенток с ранним началом заболевания. [108, 203] Odeh и соавт. (2011) в проспективном неинтервенционном исследовании 308 женщин в сроки 11 – 13+6 недель беременности выявили, что у 17 женщин с развившейся ПЭ имело место значимое снижение индекса васкуляризации при 3D доплерометрии. Однако потоковый индекс (FI) не различался у женщин с ПЭ и группой контроля. Параметр объема плаценты по данным исследований не подходит для прогнозирования ПЭ или ЗРП. [200] В исследовании Hafner и соавт. (2013) также успешно использовался показатель VI плацентарного ложа для прогнозирования ПЭ при наблюдении более 4000 случаев. Авторы пришли к выводу, что VI мог бы быть использован для быстрой и надежной оценки в первом триместре для выявления риска тяжелых осложнений беременности. [108] Hannaford и соавт. (2015) пришли к выводу, что оценка плацентарного ложа не

превосходит по оценке всю плаценту; однако это может стать полезным, если оценка всей плаценты невозможна (например, за пределами первого триместра). [203] Eastwood и соавт. (2017) обнаружили умеренные различия в васкуляризационных индексах в плаценте при ПЭ и без ПЭ. [204]

Комбинированные модели

Нами обнаружены единичные публикации, касающиеся оценки эффективности комбинированных моделей прогноза ПЭ в первом триместре с использованием метода трехмерной эхографии и оценки васкуляризации плаценты и/или плацентарного ложа. В основном это были модели, в которых комбинировались данные объема плаценты, биофизические параметры (UtA-PI, MAP), биохимические маркеры (PAPP-A), данные анамнеза. [28, 197-199] В работе Hannaford и соавт. (2015) предпринята попытка оценить модели, включающие данные индексов васкуляризации плаценты/плацентарного ложа, а также доплерометрии маточных артерий и PAPP-A, на предмет прогнозирования ПЭ в первом триместре. Частота выявления ранней ПЭ составила 79% для модели, включающей данные PV-VI и UtA-PI, в то время как для всей ПЭ – 54% для модели, включающей данные PV-VI, UtA-PI, PAPP-A при частоте ЛПР 10%. [203] В нашей работе комбинирование данных PV-VI и UtA-PI не приводило к улучшению чувствительности модели, а наилучшие модели ранней и поздней ПЭ включали данные клинко-анамнестических факторов, MAP, PV-VI и PlGF и имели чувствительность 89,7% и 50,7% соответственно при частоте ЛПР 10%. Скрининг с использованием алгоритма FMF, основанного на комбинации материнских факторов, среднего артериального давления (MAP), среднего пульсационного индекса (UtA-PI) и сывороточного плацентарного фактора роста (PlGF) выявил 75% (95% ДИ, 62-85%) ПЭ, требующих родоразрешения в сроки <37 недель и 43% (95% ДИ, 35-50%) ПЭ ≥37 недель при 10% частоте ЛПР. [135]

Насколько нам известно, ранее не сообщалось об изучении комбинации метода 3D энергетической доплеровской оценке васкуляризации

плацентарного ложа с сывороточными маркерами ангиогенеза и широким спектром других маркеров и клинико-анамнестических факторов. Другой сильной стороной нашего исследования является его проспективный дизайн и хорошо организованная база данных с детальной регистрацией материнского анамнеза и акушерских исходов. Одним из преимуществ исследования является то, что оценка биофизических маркеров проводилась в строгом соответствии с протоколом FMF или нашими внутренними протоколами.

Ограничениями данного исследования являются относительно малый размер выборки, а также отсутствие внешней валидации построенной модели, которая должна быть оценена в общей акушерской популяции.

Ряд авторов полагает, что использование в настоящее время для скрининга в первом триместре 3D энергетической доплеровской ангиографии мало приемлемо в клинической практике. [205] По нашим данным измерения с помощью 3D энергетической доплеровской ангиографии являются высоко воспроизводимой методикой и могут легко проводиться во время скрининга в первом триместре при оценке воротникового пространства. Приемлемость и воспроизводимость количественной оценки доплеровских сигналов с расчетом VI, FI и VFI были признаны удовлетворительными при оценке в условиях *in vivo* и *in vitro*. [36, 37, 192]

Время, требуемое на получение анализируемого объема, составляет около 2-3 минут при сканировании в 11-13 недель беременности. Однако следует признать, что дополнительное время будет требоваться для ручной трассировки контура плацентарного ложа (маточно-плацентарного циркуляторного пространства, децидуомиометрия). В этом контексте доплерометрия маточных артерий является относительно простым и менее затратным по времени методом. Однако полученные данные говорят о более высокой прогностической ценности RB-VI по сравнению с UtA-PI, что позволяет повысить эффективность прогнозирования ПЭ, достигая

наилучшего результата 89% для ранней ПЭ в комбинированных моделях без включения в модель данных UtA-PI.

Приведенные данные показывают, что при скрининге ПЭ в первом триместре эффективность теста лучше для заболевания с ранним, а не с поздним началом. Это особенно важно, поскольку целью раннего скрининга является выявление группы высокого риска, которая могла бы получить пользу от терапевтических вмешательств по снижению распространенности ПЭ. Профилактическое назначение аспирина в низких дозах, начатое до 16 недель беременности, особенно эффективно в профилактике ранней ПЭ, снижая частоту возникновения осложнения в этой группе беременных на 82%. [10, 206] В то же время с использованием 3D энергетического ангиографии удалось выявить нарушения васкуляризации в области децидуомиометрия в первом триместре у беременных с последующим развитием как ранней, так и поздней ПЭ. До сих пор продолжаются дискуссии в отношении того, являются ли ранняя и поздняя ПЭ различными заболеваниями. Исходя из данных исследования представляется, что существует положительная зависимость между уровнем васкуляризации плацентарного ложа и сроком родоразрешения. Это подтверждает, что возможно, ПЭ является единым патофизиологическим состоянием с широким спектром тяжести, которое зависит от срока беременности на момент родоразрешения.

До настоящего времени исследования, оценивающие васкуляризационный индекс плацентарного ложа, давали противоречивые результаты, в связи с чем данные биомаркеры не были включены в любой из существующих алгоритмов прогнозирования ПЭ. Мы обнаружили, что включение васкуляризационного индекса PVI в комбинированные прогностические модели ранней и поздней ПЭ значительно улучшало их эффективность, однако наилучшие модели требуют корректной идентификации женщин, у которых действительно развивается ПЭ.

Интересный и важный вопрос заключается в способности РВ-VI обеспечить значимое улучшение эффективности скрининга по прогнозированию ПЭ с достижением уровня хорошо зарекомендовавших себя биомаркеров, являющихся более доступными.

Было показано, что включение РВ-VI в комбинированные прогностические модели ранней ПЭ значимо улучшало их эффективность.

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-anamнестических 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 возможностью идентификации 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. Допплеровскую 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.

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.

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.

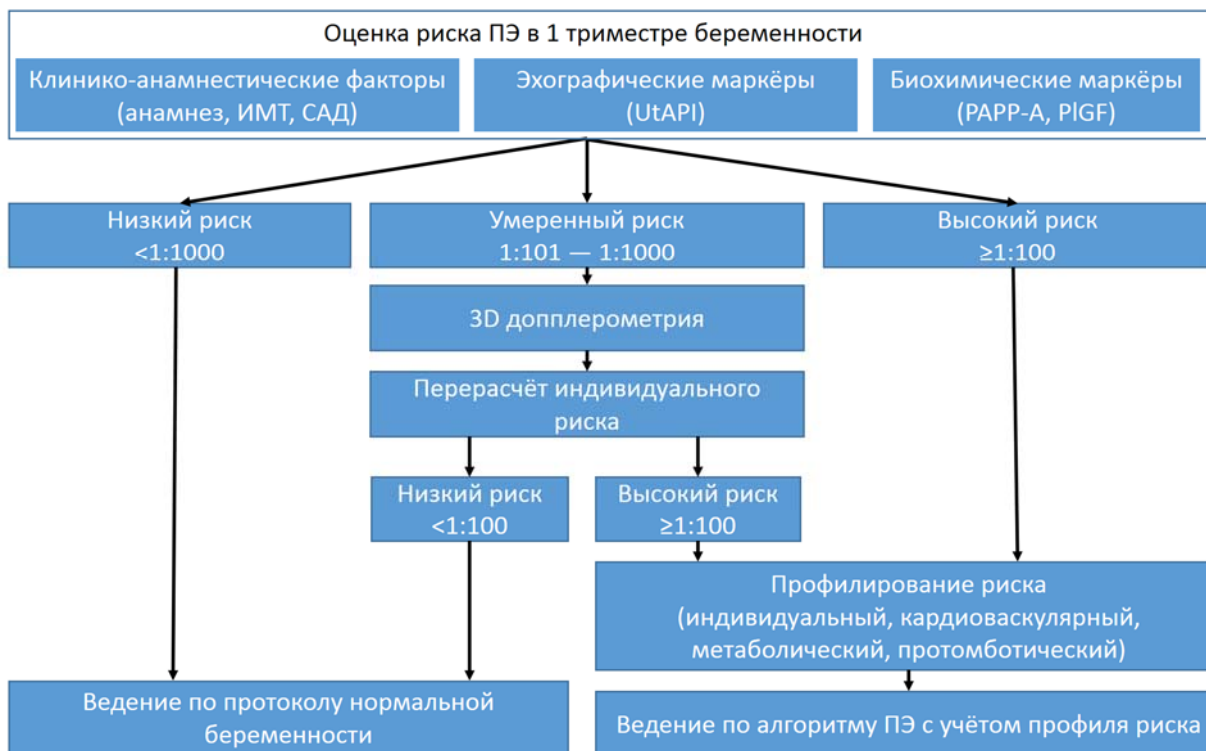
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3D	- трехмерная эхография
3DPD	- трехмерная энергетическая доплерография
ACOG	- Американское общество акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists)
ALT	- аланинтрансфераза
AST	- аспартатаминотрансфераза
AUC	- область под кривой (Area Under the Curve)
FGR	- задержка роста плода (Fetal Growth Restriction)
FI	- потоковый индекс
hCG	- хорионический гонадотропин человека
hCG-free β	- свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина
hCG- β	- бета-субъединица хорионического гонадотропина
HELLP	- HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)
ISSHP	- Международное общество по изучению гипертензии при беременности (International society for the study of hypertension in pregnancy)
IUGR	- задержка роста плода (IntraUterine Growth Restriction)
LBW	- маловесный при рождении (Low birth weight)
LDH	- лактатдегидрогеназа
LR	- отношение правдоподобия (Likelihood Ratio)
MoM	- относительные единицы, кратные медиане (от Multiples Of Median)
NPV	- предсказательная ценность отрицательного результата (Negative Predictive Value)
OR	- отношение шансов (Odds Ratio)
PAPP-A	- ассоциированный с беременностью протеин плазмы А
PB	- плацентарное ложе (placental bed)
PI	- пульсационный индекс
PIGF	- плацентарный фактор роста
PPV	- предсказательная ценность положительного результата (Positive Predictive Value)
RCOG	- Королевское общество акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
RI	- индекс резистентности
ROC	- кривая операционных характеристик (Receiver Operating Characteristics)
RR	- относительный риск (relative risk)
SD	- стандартное отклонение (Standart Deviation)
sFlt-1	- растворимый рецептор 1 типа fms-подобной тирозин-киназы
SGA	- маловесный для гестационного возраста
sVEGFR-1	- растворимый рецептор 1 типа сосудистого эндотелиального фактора роста

UtA	- маточная артерия
UtA-PI	- пульсационный индекс маточных артерий
VEGF	- сосудистый эндотелиальный фактор роста
VFI	- васкуляризационно-поточковый индекс
VI	- васкуляризационный индекс
VOCAL	- virtual organ computer-aided analysis program
АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АД-д	- диастолическое артериальное давление
АД-с	- систолическое артериальное давление
АД-ср	- среднее артериальное давление
АФС	- антифосфолипидный синдром
БЛД	- бронхолегочная дисплазия
ВПР	- врожденные пороки развития
ГАГ	- гестационная артериальная гипертензия
ГГ	- гестационная гипертензия
ГД	- гестационный диабет
ГИЭ	- гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗРП	- задержка роста плода
ИМТ	- индекс массы тела
КСС	- кривая скорости кровотока
КТР	- копчико-теменной размер эмбриона/плода
МГВ	- маловесный для гестационного возраста
МКБ	- международная классификация болезней
ОРИТН	- отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ПИ МА	- пульсационный индекс в маточных артериях
ПИ ПА	- пульсационный индекс в пуповинных артериях
ПИ СМА	- пульсационный индекс в среднемозговых артериях
ПМП	- предполагаемая масса плода
ПР	- преждевременные роды
ПСС	- пиковая систолическая скорость
ПЭ	- преэклампсия
СД	- сахарный диабет
СКВ	- системная красная волчанка
СВ	- сердечный выброс
ТВП	- толщина воротникового пространства
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФМФ	- Фонд медицины плода (Fetal Medicine Foundation)
ХА	- хромосомные аномалии
ХАГ	- хроническая артериальная гипертензия
ХГ	- хроническая гипертензия

- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ПРИЛОЖЕНИЕ



Алгоритм прогнозирования и стратификации ПЭ с учётом профилей риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // *Semin Perinatol.* – 2009. – Т. 33, № 3. – С. 130-7.
2. Hitti J., Sienas L., Walker S., Benedetti T. J., Easterling T. Contribution of hypertension to severe maternal morbidity // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Т. 219, № 4. – С. 405.e1-405.e7.
3. Stevens W., Shih T., Incerti D., Ton T. G. N., Lee H. C., Peneva D., Macones G. A., Sibai B. M., Jena A. B. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2017. – Т. 217, № 3. – С. 237-248.e16.
4. Шувалова М. П., Фролова О. Г., Ратушняк С. С., Гребенник Т. К., Гусева Е. В. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности // *Акушерство и гинекология.* – 2014. № 8. – С. 81-87.
5. Росстат. Россия в цифрах 2019. Краткий статистический справочник // *Book Россия в цифрах 2019. Краткий статистический справочник / Editor.* – Москва: Федеральная служба государственной статистики, 2019.
6. Оленев А. С., Новикова В. А., Радзинский В. Е. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние // *Акушерство и гинекология.* – 2020. № 3. – С. 48-57.
7. Rana S., Lemoine E., Granger J. P., Karumanchi S. A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // *Circ Res.* – 2019. – Т. 124, № 7. – С. 1094-1112.
8. Wallis A. B., Saftlas A. F., Hsia J., Atrash H. K. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987–2004 // *American Journal of Hypertension.* – 2008. – Т. 21, № 5. – С. 521-526.
9. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., Bureau M., Audibert F., Marcoux S., Forest J. C., Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Т. 116, № 2 Pt 1. – С. 402-14.
10. Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C., O’Gorman N., Syngelaki A., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F. S., Persico N., Jani J. C., Plasencia W., Papaioannou G., Tenenbaum-Gavish K., Meiri H., Gizurarson S., Maclagan K., Nicolaides K. H. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia // *N Engl J Med.* – 2017.10.1056/NEJMoa1704559.
11. Wright D., Nicolaides K. H. Aspirin delays the development of preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Т. 220, № 6. – С. 580.e1-580.e6.
12. Wright D., Rolnik D. L., Syngelaki A., de Paco Matallana C., Machuca M., de Alvarado M., Mastrodimas S., Tan M. Y., Shearing S., Persico N., Jani J. C., Plasencia W., Papaioannou G., Molina F. S., Poon L. C., Nicolaides K. H. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of

stay in the neonatal intensive care unit // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Т. 218, № 6. – С. 612.e1-612.e6.

13. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K. H. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Т. 218, № 5. – С. 483-489.

14. Groom K. M., David A. L. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2018. – Т. 218, № 2, Supplement. – С. S829-S840.

15. Михалева Л. М., Грачева Н. А., Бирюков А. Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения // *Архив патологии.* – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 11-7.

16. Nicolaides K. H., Wright D. Re: Prediction of pre-eclampsia: review of reviews // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Т. 54, № 4. – С. 564-565.

17. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. 2019. – 1-33 с.

18. Kane S. C. First trimester screening for pre-eclampsia // *Obstet Med.* – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 106-12.

19. Sibai B. M. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? // *BJOG.* – 2015. – Т. 122, № 3. – С. 282-3.

20. Ilekis J. V., Tsilou E., Fisher S., Abrahams V. M., Soares M. J., Cross J. C., Zamudio S., Illsley N. P., Myatt L., Colvis C., Costantine M. M., Haas D. M., Sadovsky Y., Weiner C., Rytting E., Bidwell G. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Т. 215, № 1 Suppl. – С. S1-s46.

21. Kedia K., Smith S. F., Wright A. H., Barnes J. M., Tolley H. D., Esplin M. S., Graves S. W. Global "omics" evaluation of human placental responses to preeclamptic conditions // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Т. 215, № 2. – С. 238.e1-238.e20.

22. Gormley M., Ona K., Kapidzic M., Garrido-Gomez T., Zdravkovic T., Fisher S. J. Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Т. 217, № 2. – С. 200.e1-200.e17.

23. Игнатко И. В., Флорова В. С., Кузнецов А. С., Кузина Е. Ю. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 181-186.

24. Kleinrouweler C. E., Cheong-See F. M., Collins G. S., Kwee A., Thangaratinam S., Khan K. S., Mol B. W., Pajkrt E., Moons K. G., Schuit E.

Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Т. 214, № 1. – С. 79-90.e36.

25. Brunelli V. B., Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review // *Bjog.* – 2015. – Т. 122, № 7. – С. 904-14.

26. Allen R. E., Zamora J., Arroyo-Manzano D., Velauthar L., Allotey J., Thangaratinam S., Aquilina J. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. – Т. 217. – С. 119-125.

27. Wright D., Tan M. Y., O'Gorman N., Poon L. C., Syngelaki A., Wright A., Nicolaides K. H. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Т. 220, № 2. – С. 199.e1-199.e13.

28. Sonek J., Krantz D., Carmichael J., Downing C., Jessup K., Haidar Z., Ho S., Hallahan T., Kliman H. J., McKenna D. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Т. 218, № 1. – С. 126.e1-126.e13.

29. Cuckle H. S. Screening for pre-eclampsia--lessons from aneuploidy screening // *Placenta.* – 2011. – Т. 32 Suppl. – С. S42-8.

30. O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L. C., Nicolaides K. H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Т. 214, № 1. – С. 103.e1-103.e12.

31. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L. C., Nicolaides K. H. A competing risks model in early screening for preeclampsia // *Fetal Diagn Ther.* – 2012. – Т. 32, № 3. – С. 171-8.

32. O'Gorman N., Nicolaides K. H., Poon L. C. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia // *Womens Health (Lond).* – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 199-207.

33. Lin S., Shimizu I., Suehara N., Nakayama M., Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed // *Obstet Gynecol.* – 1995. – Т. 85, № 5 Pt 1. – С. 760-5.

34. Павлова Т. В., Петрухин В. А., Семькин А. Н., Малюткина Е. С., Нестеров А. В. Функциональная морфология маточно-плацентарного кровотока при тяжелом гестозе. // *Архив патологии.* – 2012. – Т. 74, № 6. – С. 19-22.

35. Gebb J., Dar P. Colour Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in the prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2011. – Т. 25, № 3. – С. 355-66.

36. Morel O., Grange G., Fresson J., Schaaps J. P., Foidart J. M., Cabrol D., Tsatsaris V. Vascularization of the placenta and the sub-placental myometrium: feasibility and reproducibility of a three-dimensional power Doppler ultrasound quantification technique. A pilot study // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 284-90.

37. Raine-Fenning N. J., Nordin N. M., Ramnarine K. V., Campbell B. K., Clewes J. S., Perkins A., Johnson I. R. Determining the relationship between three-

dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – Т. 32, № 4. – С. 540-50.

38. Краснопольский В. И., Титченко А. И., Туманова В. А., Петрухин В. А., Чечнева М. А., Пырсикова Ж. Ю. Возможности использования трехмерной доплерометрии для исследования внутриплацентарного кровотока у беременных с высоким риском развития перинатальной патологии // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2003. № 3. – С. 5-9.

39. Rodriguez A., Tuuli M. G., Odibo A. O. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction // *Clin Lab Med.* – 2016. – Т. 36, № 2. – С. 331-51.

40. Perry H., Khalil A., Thilaganathan B. Preeclampsia and the cardiovascular system: An update // *Trends Cardiovasc Med.* – 2018. – Т. 28, № 8. – С. 505-513.

41. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Т. 51, № 6. – С. 714-717.

42. Стрижаков А. Н., Добровольская И. В., Игнатко И. В. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 56-66.

43. Vinayagam D., Bowe S., Sheehan E., Thilaganathan B., Khalil A. Non-Invasive Haemodynamic Monitoring in Pregnancy: A Comparative Study Using Ultrasound and Bioreactance // *Fetal Diagn Ther.* – 2017. – Т. 41, № 4. – С. 273-282.

44. Vonck S., Staelens A. S., Bollen I., Broekx L., Gyselaers W. Why non-invasive maternal hemodynamics assessment is clinically relevant in early pregnancy: a literature review // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 302.

45. Baschat A. A. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Т. 45, № 2. – С. 119-29.

46. Myatt L. The prediction of preeclampsia: the way forward // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020.10.1016/j.ajog.2020.10.047.

47. Шалина Р. И., Касум-заде Н. К., Коноплянников А. Г., Латышкевич О. А., Шеховцов Д. Б. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции // *Акушерство и гинекология.* – 2020. № 7. – С. 61-70.

48. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP). / Dolea C., AbouZahr C. – World Health Organization: Geneva, 2003.

49. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. World health Organization. / WHO – Geneva: World health Organization, 2011. World health Organization.

50. Chaiworapongsa T., Chaemsaihong P., Yeo L., Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology // *Nat Rev Nephrol.* – 2014. – Т. 10, № 8. – С. 466-80.

51. Melchiorre K., Sharma R., Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview // *Circulation*. – 2014. – T. 130, № 8. – C. 703-14.
52. Mifsud W., Sebire N. J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction // *Fetal Diagn Ther*. – 2014. – T. 36, № 2. – C. 117-28.
53. Llurba E., Carreras E., Gratacos E., Juan M., Astor J., Vives A., Hermosilla E., Calero I., Millan P., Garcia-Valdecasas B., Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Obstet Gynecol Int*. – 2009. – T. 2009. – C. 275613.
54. Stergiotou I., Crispi F., Valenzuela-Alcaraz B., Bijmens B., Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. – 2013. – T. 209, № 6. – C. 558.e1-558.e14.
55. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia // *Lancet*. – 2005. – T. 365, № 9461. – C. 785-99.
56. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia // *Lancet*. – 2010. – T. 376, № 9741. – C. 631-44.
57. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R., Ahn S. Y., Alvarado M., Anderson H. R., Anderson L. M., Andrews K. G., Atkinson C., Baddour L. M., Barker-Collo S., Bartels D. H., Bell M. L., Benjamin E. J., Bennett D., Bhalla K., Bikbov B., Bin Abdulhak A., Birbeck G., Blyth F., Bolliger I., Boufous S., Bucello C., Burch M., Burney P., Carapetis J., Chen H., Chou D., Chugh S. S., Coffeng L. E., Colan S. D., Colquhoun S., Colson K. E., Condon J., Connor M. D., Cooper L. T., Corriere M., Cortinovis M., de Vaccaro K. C., Couser W., Cowie B. C., Criqui M. H., Cross M., Dabhadkar K. C., Dahodwala N., De Leo D., Degenhardt L., Delossantos A., Denenberg J., Des Jarlais D. C., Dharmaratne S. D., Dorsey E. R., Driscoll T., Duber H., Ebel B., Erwin P. J., Espindola P., Ezzati M., Feigin V., Flaxman A. D., Forouzanfar M. H., Fowkes F. G., Franklin R., Fransen M., Freeman M. K., Gabriel S. E., Gakidou E., Gaspari F., Gillum R. F., Gonzalez-Medina D., Halasa Y. A., Haring D., Harrison J. E., Havmoeller R., Hay R. J., Hoen B., Hotez P. J., Hoy D., Jacobsen K. H., James S. L., Jasrasaria R., Jayaraman S., Johns N., Karthikeyan G., Kassebaum N., Keren A., Khoo J. P., Knowlton L. M., Kobusingye O., Koranteng A., Krishnamurthi R., Lipnick M., Lipshultz S. E., Ohno S. L., Mabweijano J., MacIntyre M. F., Mallinger L., March L., Marks G. B., Marks R., Matsumori A., Matzopoulos R., Mayosi B. M., McAnulty J. H., McDermott M. M., McGrath J., Mensah G. A., Merriman T. R., Michaud C., Miller M., Miller T. R., Mock C., Mocumbi A. O., Mokdad A. A., Moran A., Mulholland K., Nair M. N., Naldi L., Narayan K. M., Nasseri K., Norman P., O'Donnell M., Omer S. B., Ortblad K., Osborne R., Ozgediz D., Pahari B., Pandian J. D., Rivero A. P., Padilla R. P., Perez-Ruiz F., Perico N., Phillips D., Pierce K., Pope C. A., 3rd, Porrini E., Pourmalek F., Raju M., Ranganathan D., Rehm J. T., Rein D. B., Remuzzi G., Rivara F. P., Roberts T., De Leon F. R., Rosenfeld L. C., Rushton L., Sacco R. L., Salomon J. A., Sampson U., Sanman E., Schwebel D. C., Segui-Gomez M., Shepard D. S., Singh D., Singleton J., Sliwa K., Smith E., Steer A., Taylor J. A.,

- Thomas B., Tleyjeh I. M., Towbin J. A., Truelsen T., Undurraga E. A., Venketasubramanian N., Vijayakumar L., Vos T., Wagner G. R., Wang M., Wang W., Watt K., Weinstock M. A., Weintraub R., Wilkinson J. D., Woolf A. D., Wulf S., Yeh P. H., Yip P., Zabetian A., Zheng Z. J., Lopez A. D., Murray C. J., AlMazroa M. A., Memish Z. A. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. – 2012. – Т. 380, № 9859. – С. 2095-128.
58. Савельева Г. М., Сичинава Л. Г., Шалина Р. И., Клименко П. А., Панина О. Б., Трофимова О. А. Улучшение перинатальных исходов - одна из основных проблем современного акушерства // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 56-60.
59. Запорожец Э. Е., Шувалова М. П., Цымлякова Л. М., Фролова О. Г., Огрызко Е. В., Суханова Л. П. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма 32 за 2012 год // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 10-15.
60. Tranquilli A. L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2013. – Т. 3. – С. 57-61.
61. Hypertension in Pregnancy. Task Force on Hypertension in Pregnancy. – Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013. – 100 с.
62. Ying W., Catov J. M., Ouyang P. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Т. 7, № 17. – С. e009382.
63. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996 // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2009. – Т. 22, № 8. – С. 636-9.
64. Brosens I. Placental bed & maternal - fetal disorders. Preface // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2011. – Т. 25, № 3. – С. 247-8.
65. Di Renzo G. C. The great obstetrical syndromes // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2009. – Т. 22, № 8. – С. 633-5.
66. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation // *Am J Obstet Gynecol*. – 2011. – Т. 204, № 3. – С. 193-201.
67. Redman C. W., Sargent I. L. Immunology of pre-eclampsia // *Am J Reprod Immunol*. – 2010. – Т. 63, № 6. – С. 534-43.
68. World Health Organization. Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers. 2018.
69. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. 2015.

70. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Poon L. C., Nicolaides K. H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – T. 213, № 1. – C. 62.e1-62.e10.
71. Tan M. Y., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Greco E., Wright A., Maclagan K., Poon L. C., Nicolaides K. H. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2018.10.1002/uog.19039.
72. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. 2018. – 291-310 c.
73. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. 2014. – 105-45 c.
74. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. 2020. – e237-e260 c.
75. Leavey K., Benton S. J., Gynspan D., Kingdom J. C., Bainbridge S. A., Cox B. J. Unsupervised Placental Gene Expression Profiling Identifies Clinically Relevant Subclasses of Human Preeclampsia // *Hypertension*. – 2016. – T. 68, № 1. – C. 137-47.
76. Zhang B., Kim M. Y., Elliot G., Zhou Y., Zhao G., Li D., Lowdon R. F., Gormley M., Kapidzic M., Robinson J. F., McMaster M. T., Hong C., Mazor T., Hamilton E., Sears R. L., Pehrsson E. C., Marra M. A., Jones S. J. M., Bilenky M., Hirst M., Wang T., Costello J. F., Fisher S. J. Human placental cytotrophoblast epigenome dynamics over gestation and alterations in placental disease // *Dev Cell*. – 2021. – T. 56, № 9. – C. 1238-1252.e5.
77. Ghaemi M. S., Tarca A. L., Romero R., Stanley N., Fallahzadeh R., Tanada A., Culos A., Ando K., Han X., Blumenfeld Y. J., Druzin M. L., El-Sayed Y. Y., Gibbs R. S., Winn V. D., Contrepolis K., Ling X. B., Wong R. J., Shaw G. M., Stevenson D. K., Gaudilliere B., Aghaeepour N., Angst M. S. Proteomic signatures predict preeclampsia in individual cohorts but not across cohorts - implications for clinical biomarker studies // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2021.10.1080/14767058.2021.1888915. – C. 1-8.
78. Parchem J. G., Brock C. O., Chen H. Y., Kalluri R., Barton J. R., Sibai B. M. Placental Growth Factor and the Risk of Adverse Neonatal and Maternal Outcomes // *Obstet Gynecol*. – 2020. – T. 135, № 3. – C. 665-673.
79. Rood K. M., Buhimschi C. S., Dible T., Webster S., Zhao G., Samuels P., Buhimschi I. A. Congo Red Dot Paper Test for Antenatal Triage and Rapid Identification of Preeclampsia // *EClinicalMedicine*. – 2019. – T. 8. – C. 47-56.
80. Poon L. C., Akolekar R., Lachmann R., Beta J., Nicolaides K. H. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2010. – T. 35, № 6. – C. 662-70.
81. McGinnis R., Steinthorsdottir V., Williams N. O., Thorleifsson G., Shooter S., Hjartardottir S., Bumpstead S., Stefansdottir L., Hildyard L., Sigurdsson J. K., Kemp J. P., Silva G. B., Thomsen L. C. V., Jääskeläinen T., Kajantie E., Chappell

S., Kalsheker N., Moffett A., Hiby S., Lee W. K., Padmanabhan S., Simpson N. A. B., Dolby V. A., Staines-Urias E., Engel S. M., Haugan A., Trogstad L., Svyatova G., Zakhidova N., Najmutdinova D., Dominiczak A. F., Gjessing H. K., Casas J. P., Dudbridge F., Walker J. J., Pipkin F. B., Thorsteinsdottir U., Geirsson R. T., Lawlor D. A., Iversen A. C., Magnus P., Laivuori H., Stefansson K., Morgan L. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia // *Nat Genet.* – 2017. – T. 49, № 8. – C. 1255-1260.

82. Steinthorsdottir V., McGinnis R., Williams N. O., Stefansdottir L., Thorleifsson G., Shooter S., Fadista J., Sigurdsson J. K., Auro K. M., Berezina G., Borges M. C., Bumpstead S., Bybjerg-Grauholm J., Colgiu I., Dolby V. A., Dudbridge F., Engel S. M., Franklin C. S., Frigge M. L., Frisbaek Y., Geirsson R. T., Geller F., Gretarsdottir S., Gudbjartsson D. F., Harmon Q., Hougaard D. M., Hegay T., Helgadottir A., Hjartardottir S., Jääskeläinen T., Johannsdottir H., Jonsdottir I., Juliusdottir T., Kalsheker N., Kasimov A., Kemp J. P., Kivinen K., Klungsøyr K., Lee W. K., Melbye M., Miedzybrodska Z., Moffett A., Najmutdinova D., Nishanova F., Olafsdottir T., Perola M., Pipkin F. B., Poston L., Prescott G., Saevarsdottir S., Salimbayeva D., Scaife P. J., Skotte L., Staines-Urias E., Stefansson O. A., Sørensen K. M., Thomsen L. C. V., Tragante V., Trogstad L., Simpson N. A. B., Aripova T., Casas J. P., Dominiczak A. F., Walker J. J., Thorsteinsdottir U., Iversen A. C., Feenstra B., Lawlor D. A., Boyd H. A., Magnus P., Laivuori H., Zakhidova N., Svyatova G., Stefansson K., Morgan L. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women // *Nat Commun.* – 2020. – T. 11, № 1. – C. 5976.

83. LeFevre M. L. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann Intern Med.* – 2014. – T. 161, № 11. – C. 819-26.

84. Mone F., O'Mahony J. F., Tyrrell E., Mulcahy C., McParland P., Breathnach F., Morrison J. J., Higgins J., Daly S., Cotter A., Hunter A., Dicker P., Tully E., Malone F. D., Normand C., McAuliffe F. M. Preeclampsia Prevention Using Routine Versus Screening Test-Indicated Aspirin in Low-Risk Women // *Hypertension.* – 2018. – T. 72, № 6. – C. 1391-1396.

85. Ahmed A., Williams D. J., Cheed V., Middleton L. J., Ahmad S., Wang K., Vince A. T., Hewett P., Spencer K., Khan K. S., Daniels J. P. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial // *Bjog.* – 2020. – T. 127, № 4. – C. 478-488.

86. Thadhani R., Hagmann H., Schaarschmidt W., Roth B., Cingoez T., Karumanchi S. A., Wenger J., Lucchesi K. J., Tamez H., Lindner T., Fridman A., Thome U., Kribs A., Danner M., Hamacher S., Mallmann P., Stepan H., Benzing T. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – T. 27, № 3. – C. 903-13.

87. Thadhani R., Kisner T., Hagmann H., Bossung V., Noack S., Schaarschmidt W., Jank A., Kribs A., Cornely O. A., Kreyssig C., Hemphill L., Rigby A. C., Khedkar S., Lindner T. H., Mallmann P., Stepan H., Karumanchi S. A., Benzing T.

- Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia // *Circulation*. – 2011. – T. 124, № 8. – C. 940-50.
88. Anness A. R., Baldo A., Webb D. R., Khalil A., Robinson T. G., Mousa H. A. Effect of metformin on biomarkers of placental-mediated disease: A systematic review and meta-analysis // *Placenta*. – 2021. – T. 107. – C. 51-58.
89. Cluver C. A., Hiscock R., Declodt E. H., Hall D. R., Schell S., Mol B. W., Brownfoot F., Kaitu'u-Lino T. J., Walker S. P., Tong S. Use of metformin to prolong gestation in preterm pre-eclampsia: randomised, double blind, placebo controlled trial // *Bmj*. – 2021. – T. 374. – C. n2103.
90. Paidas M. J., Tita A. T. N., Macones G. A., Saade G. A., Ehrenkranz R. A., Triche E. W., Streisand J. B., Lam G. K., Magann E. F., Lewis D. F., Dombrowski M. P., Werner E. F., Branch D. W., Habli M. A., Grotegut C. A., Silver R. M., Longo S. A., Amon E., Cleary K. L., How H. Y., Novotny S. R., Grobman W. A., Whiteman V. E., Wing D. A., Scifres C. M., Sibai B. M. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Antithrombin Versus Placebo in Preterm Preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – T. 223, № 5. – C. 739.e1-739.e13.
91. Bartsch E., Medcalf K. E., Park A. L., Ray J.G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // *Bmj*. – 2016. – T. 353. – C. i1753.
92. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // *BMJ*. – 2005. – T. 330, № 7491. – C. 565.
93. Knuist M., Bonsel G. J., Zondervan H. A., Treffers P. E. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study // *Obstet Gynecol*. – 1998. – T. 92, № 2. – C. 174-8.
94. NICE Clinical Guideline 107. Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. – London: National Institute of Health and Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010.
95. Cnossen J. S., Vollebregt K. C., de Vrieze N., ter Riet G., Mol B. W., Franx A., Khan K. S., van der Post J. A. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2008. – T. 336, № 7653. – C. 1117-20.
96. Poon L. C., Zymeri N. A., Zamprakou A., Syngelaki A., Nicolaidis K. H. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation // *Fetal Diagn Ther*. – 2012. – T. 31, № 1. – C. 42-8.
97. Falco M. L., Sivanathan J., Laoreti A., Thilaganathan B., Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 50, № 3. – C. 295-301.
98. Orabona R., Donzelli C. M., Falchetti M., Santoro A., Valcamonico A., Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2016. – T. 47, № 5. – C. 580-5.

99. Poon L. C., Karagiannis G., Leal A., Romero X. C., Nicolaides K. H. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – T. 34, № 5. – C. 497-502.
100. Demers S., Bujold E., Arenas E., Castro A., Nicolaides K. H. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler // *Am J Perinatol.* – 2014. – T. 31, № 2. – C. 99-104.
101. Velauthar L., Plana M. N., Kalidindi M., Zamora J., Thilaganathan B., Illanes S. E., Khan K. S., Aquilina J., Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – T. 43, № 5. – C. 500-7.
102. Hata T., Tanaka H., Noguchi J., Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta // *Placenta.* – 2011. – T. 32, № 2. – C. 105-15.
103. Yu C. H., Chang C. H., Ko H. C., Chen W. C., Chang F. M. Assessment of placental fractional moving blood volume using quantitative three-dimensional power doppler ultrasound // *Ultrasound Med Biol.* – 2003. – T. 29, № 1. – C. 19-23.
104. Odibo A. O., Goetzinger K. R., Huster K. M., Christiansen J. K., Odibo L., Tuuli M. G. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes // *Placenta.* – 2011. – T. 32, № 3. – C. 230-4.
105. Noguchi J., Hata K., Tanaka H., Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses // *Placenta.* – 2009. – T. 30, № 5. – C. 391-7.
106. Dar P., Gebb J., Reimers L., Bernstein P. S., Chazotte C., Merkatz I. R. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – T. 203, № 3. – C. 238 e1-7.
107. Pomorski M., Zimmer M., Florjanski J., Michniewicz J., Wiatrowski A., Fuchs T., Milnerowicz-Nabzdyk E. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – T. 285, № 2. – C. 331-7.
108. Hafner E., Metzenbauer M., Stumpflen I., Waldhor T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications // *Placenta.* – 2013. – T. 34, № 10. – C. 892-8.
109. Poon L. C., Kametas N. A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K. H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy // *Hypertension.* – 2009. – T. 53, № 5. – C. 812-8.
110. Dugoff L., Hobbins J. C., Malone F. D., Porter T. F., Luthy D., Comstock C. H., Hankins G., Berkowitz R. L., Merkatz I., Craigo S. D., Timor-Tritsch I. E., Carr S. R., Wolfe H. M., Vidaver J., D'Alton M. E. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-

- based screening study (the FASTER Trial) // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – T. 191, № 4. – C. 1446-51.
111. Poon L. C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K. H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – T. 33, № 1. – C. 23-33.
112. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia // *J Hum Hypertens.* – 2017. – T. 31, № 12. – C. 782-786.
113. Levine R. J., Maynard S. E., Qian C., Lim K. H., England L. J., Yu K. F., Schisterman E. F., Thadhani R., Sachs B. P., Epstein F. H., Sibai B. M., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N Engl J Med.* – 2004. – T. 350, № 7. – C. 672-83.
114. Akolekar R., Zaragoza E., Poon L. C., Pepes S., Nicolaides K. H. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – T. 32, № 6. – C. 732-9.
115. Tayyar A., Krithinakis K., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 5. – C. 573-9.
116. Tsiakkas A., Mendez O., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 4. – C. 478-83.
117. Khalil A., Maiz N., Garcia-Mandujano R., Penco J. M., Nicolaides K. H. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 3. – C. 324-31.
118. Bredaki F. E., Matalliotakis M., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 4. – C. 466-71.
119. Spencer K., Cowans N. J., Nicolaides K. H. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia // *Prenat Diagn.* – 2008. – T. 28, № 1. – C. 7-10.
120. Tsiakkas A., Cazacu R., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 4. – C. 472-7.
121. O'Gorman N., Wright D., Poon L. C., Rolnik D. L., Syngelaki A., Wright A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Jani J., Molina F. S., de Paco Matallana C., Papantoniou N., Persico N., Plasencia W., Singh M., Nicolaides K. H. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – T. 49, № 6. – C. 751-755.
122. O'Gorman N., Tampakoudis G., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening

for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 5. – C. 565-72.

123. Wright A., Guerra L., Pellegrino M., Wright D., Nicolaides K. H. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 6. – C. 762-7.

124. Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C. Y., Syngelaki A., O'Gorman N., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F. S., Persico N., Jani J. C., Plasencia W., Papaioannou G., Tenenbaum-Gavish K., Nicolaides K. H. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – T. 50, № 4. – C. 492-495.

125. Rolnik D. L., da Silva Costa F., Lee T. J., Schmid M., McLennan A. C. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018.10.1002/uog.18993.

126. Onwudiwe N., Yu C. K., Poon L. C., Spiliopoulos I., Nicolaides K. H. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – T. 32, № 7. – C. 877-83.

127. Tsiakkas A., Saiid Y., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 215, № 1. – C. 87.e1-87.e17.

128. Andrietti S., Carlucci S., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – T. 50, № 2. – C. 221-227.

129. Panaitescu A., Ciobanu A., Syngelaki A., Wright A., Wright D., Nicolaides K. H. Screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – T. 52, № 4. – C. 501-506.

130. Valino N., Giunta G., Gallo D. M., Akolekar R., Nicolaides K. H. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 2. – C. 194-202.

131. Valino N., Giunta G., Gallo D. M., Akolekar R., Nicolaides K. H. Biophysical and biochemical markers at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – T. 47, № 2. – C. 203-9.

132. Guy G. P., Ling H. Z., Garcia P., Poon L. C., Nicolaides K. H. Maternal cardiac function at 35-37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – T. 49, № 1. – C. 61-66.

133. Dragan I., Wright D., Fiolna M., Leipold G., Nicolaides K. H. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PIGF ratio > 38: comparison of performance at 31-34 vs 35-37 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – T. 49, № 2. – C. 209-212.

134. Oliveira N., Magder L. S., Blitzer M. G., Baschat A. A. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – T. 44, № 3. – C. 279-85.
135. O'Gorman N., Wright D., Poon L. C., Rolnik D. L., Syngelaki A., de Alvarado M., Carbone I. F., Dutemeyer V., Fiolna M., Frick A., Karagiannis N., Mastrodima S., de Paco Matallana C., Papaioannou G., Pazos A., Plasencia W., Nicolaides K. H. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – T. 49, № 6. – C. 756-760.
136. Magnussen E. B., Vatten L. J., Lund-Nilsen T. I., Salvesen K. A., Davey Smith G., Romundstad P. R. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study // *Bmj.* – 2007. – T. 335, № 7627. – C. 978.
137. Hale S. A., Badger G. J., McBride C., Magness R., Bernstein I. M. Prepregnancy Vascular Dysfunction in Women who Subsequently Develop Hypertension During Pregnancy // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – T. 3, № 2. – C. 140-145.
138. Mahendru A. A., Everett T. R., Wilkinson I. B., Lees C. C., McEniery C. M. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period // *J Hypertens.* – 2014. – T. 32, № 4. – C. 849-56.
139. Hausvater A., Giannone T., Sandoval Y. H., Doonan R. J., Antonopoulos C. N., Matsoukis I. L., Petridou E. T., Daskalopoulou S. S. The association between preeclampsia and arterial stiffness // *J Hypertens.* – 2012. – T. 30, № 1. – C. 17-33.
140. Khalil A., Akolekar R., Syngelaki A., Elkhoul M., Nicolaides K. H. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – T. 40, № 1. – C. 28-34.
141. Khalil A., Garcia-Mandujano R., Maiz N., Elkhoul M., Nicolaides K. H. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – T. 44, № 2. – C. 197-204.
142. Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G., Novelli G. P. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease // *Hypertension.* – 2008. – T. 52, № 5. – C. 873-80.
143. De Paco C., Kametas N., Rencoret G., Strobl I., Nicolaides K. H. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age // *Obstet Gynecol.* – 2008. – T. 111, № 2 Pt 1. – C. 292-300.
144. Melchiorre K., Sutherland G. R., Liberati M., Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment // *Hypertension.* – 2011. – T. 58, № 4. – C. 709-15.
145. Melchiorre K., Sutherland G. R., Baltabaeva A., Liberati M., Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term // *Hypertension.* – 2011. – T. 57, № 1. – C. 85-93.

146. Melchiorre K., Sutherland G., Sharma R., Nanni M., Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study // *Bjog*. – 2013. – T. 120, № 4. – C. 496-504.
147. Stott D., Nzelu O., Nicolaides K. H., Kametas N. A. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2018. – T. 52, № 3. – C. 359-364.
148. Gagliardi G., Tiralongo G. M., LoPresti D., Pisani I., Farsetti D., Vasapollo B., Novelli G. P., Andreoli A., Valensise H. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 50, № 5. – C. 584-588.
149. Milic N. M., Milin-Lazovic J., Weissgerber T. L., Trajkovic G., White W. M., Garovic V. D. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 49, № 1. – C. 110-115.
150. De Haas S., Ghossein-Doha C., Geerts L., van Kuijk S. M. J., van Drongelen J., Spaanderman M. E. A. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 50, № 6. – C. 683-696.
151. Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E., Bonadei I., Valcamonico A., Metra M., Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 49, № 1. – C. 124-133.
152. Breetveld N. M., Ghossein-Doha C., van Neer J., Sengers M., Geerts L., van Kuijk S. M. J., van Dijk A. P., van der Vlugt M. J., Heidema W. M., Brunner-La Rocca H. P., Scholten R. R., Spaanderman M. E. A. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2018. – T. 52, № 2. – C. 196-204.
153. Bellamy L., Casas J. P., Hingorani A. D., Williams D. J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2007. – T. 335, № 7627. – C. 974.
154. McDonald S. D., Malinowski A., Zhou Q., Yusuf S., Devereaux P. J. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses // *Am Heart J*. – 2008. – T. 156, № 5. – C. 918-30.
155. Brown M. C., Best K. E., Pearce M. S., Waugh J., Robson S. C., Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Eur J Epidemiol*. – 2013. – T. 28, № 1. – C. 1-19.
156. Ghossein-Doha C., Spaanderman M. E., Al Doulah R., Van Kuijk S. M., Peeters L. L. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2016. – T. 47, № 1. – C. 96-103.
157. Savvidou M. D., Hingorani A. D., Tsikas D., Frolich J. C., Vallance P., Nicolaides K. H. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia // *Lancet*. – 2003. – T. 361, № 9368. – C. 1511-7.

158. Noori M., Donald A. E., Angelakopoulou A., Hingorani A. D., Williams D. J. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension // *Circulation*. – 2010. – T. 122, № 5. – C. 478-87.
159. Foo F. L., McEniery C. M., Lees C., Khalil A. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 50, № 3. – C. 324-331.
160. ACOG. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy // *Obstet Gynecol*. – 2018. – T. 132, № 1. – C. e44-e52.
161. Lausman A., Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2013. – T. 35, № 8. – C. 741-748.
162. Caron N., Rivard G. E., Michon N., Morin F., Pilon D., Moutquin J. M., Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2009. – T. 31, № 11. – C. 1022-7.
163. Panagodage S., Yong H. E., Da Silva Costa F., Borg A. J., Kalionis B., Brennecke S. P., Murthi P. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia // *Am J Pathol*. – 2016. – T. 186, № 12. – C. 3217-3224.
164. Ayala D. E., Uceda R., Hermida R. C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy // *Chronobiol Int*. – 2013. – T. 30, № 1-2. – C. 260-79.
165. Wright D., Poon L. C., Rolnik D. L., Syngelaki A., Delgado J. L., Vojtassakova D., de Alvarado M., Kapeti E., Rehal A., Pazos A., Carbone I. F., Dutemeyer V., Plasencia W., Papantoniou N., Nicolaides K. H. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 217, № 6. – C. 685.e1-685.e5.
166. Ortved D., Hawkins T. L., Johnson J. A., Hyett J., Metcalfe A. The cost-effectiveness of first trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early onset pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2018.10.1002/uog.19076.
167. Frieden T. R. A framework for public health action: the health impact pyramid // *Am J Public Health*. – 2010. – T. 100, № 4. – C. 590-5.
168. Celi A. C., Seely E. W., Wang P., Thomas A. M., Wilkins-Haug L. E. Caring for Women After Hypertensive Pregnancies and Beyond: Implementation and Integration of a Postpartum Transition Clinic // *Matern Child Health J*. – 2019. – T. 23, № 11. – C. 1459-1466.
169. Triebwasser J. E., Janssen M. K., Hirshberg A., Srinivas S. K. Successful implementation of text-based blood pressure monitoring for postpartum hypertension // *Pregnancy Hypertens*. – 2020. – T. 22. – C. 156-159.
170. Rich-Edwards J. W., Stuart J. J., Skurnik G., Roche A. T., Tsigas E., Fitzmaurice G. M., Wilkins-Haug L. E., Levkoff S. E., Seely E. W. Randomized

Trial to Reduce Cardiovascular Risk in Women with Recent Preeclampsia // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2019. – Т. 28, № 11. – С. 1493-1504.

171. Burwick R. M., Feinberg B. B. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020.10.1016/j.ajog.2020.09.038.

172. Lefkou E., Mamopoulos A., Dagklis T., Vosnakis C., Rousso D., Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy // *J Clin Invest*. – 2016. – Т. 126, № 8. – С. 2933-40.

173. Magee L. A., von Dadelszen P., Rey E., Ross S., Asztalos E., Murphy K. E., Menzies J., Sanchez J., Singer J., Gafni A., Gruslin A., Helewa M., Hutton E., Lee S. K., Lee T., Logan A. G., Ganzevoort W., Welch R., Thornton J. G., Moutquin J. M. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy // *N Engl J Med*. – 2015. – Т. 372, № 5. – С. 407-17.

174. Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K. H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2007. – Т. 30, № 5. – С. 742-9.

175. Easterling T. R., Benedetti T. J., Schmucker B. C., Millard S. P. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study // *Obstet Gynecol*. – 1990. – Т. 76, № 6. – С. 1061-9.

176. Kager C. C., Dekker G. A., Stam M. C. Measurement of cardiac output in normal pregnancy by a non-invasive two-dimensional independent Doppler device // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2009. – Т. 49, № 2. – С. 142-4.

177. Plasencia W., Akolekar R., Dagklis T., Veduta A., Nicolaides K. H. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile // *Fetal Diagn Ther*. – 2011. – Т. 30, № 1. – С. 23-8.

178. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P., Bosco C., Rencoret G., Sepulveda-Martinez A., Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2013. – Т. 41, № 5. – С. 538-44.

179. Crovetto F., Figueras F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Llurba E., Gratacos E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors // *Prenat Diagn*. – 2015. – Т. 35, № 2. – С. 183-91.

180. Tranquilli A. L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B. M., Steyn W., Zeeman G. G., Brown M. A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP // *Pregnancy Hypertens*. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 97-104.

181. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. – Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. – 85 с.

182. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). – Москва: Минздрав России, 2016. – 72 с.
183. Croveto F., Figueras F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Peguero A., Dominguez C., Gratacos E. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy // *Fetal Diagn Ther.* – 2014. – Т. 35, № 4. – С. 258-66.
184. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K. H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers // *Fetal Diagn Ther.* – 2013. – Т. 33, № 1. – С. 8-15.
185. Park F., Russo K., Williams P., Pelosi M., Puddephatt R., Walter M., Leung C., Saaid R., Rawashdeh H., Ogle R., Hyett J. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Т. 46, № 4. – С. 419-23.
186. Skrastad R., Hov G., Blaas H. G., Romundstad P., Salvesen K. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms // *Bjog.* – 2014.10.1111/1471-0528.13194.
187. Farina A., Rapacchia G., Freni Sterrantino A., Pula G., Morano D., Rizzo N. Prospective evaluation of ultrasound and biochemical-based multivariable models for the prediction of late pre-eclampsia // *Prenat Diagn.* – 2011. – Т. 31, № 12. – С. 1147-52.
188. Odibo A. O., Zhong Y., Goetzinger K. R., Odibo L., Bick J. L., Bower C. R., Nelson D. M. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia // *Placenta.* – 2011. – Т. 32, № 8. – С. 598-602.
189. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M., Tolonen H., Ruokokoski E., Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease // *Lancet.* – 1999. – Т. 353, № 9164. – С. 1547-57.
190. Bujold E., Roberge S., Nicolaides K. H. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation // *Prenat Diagn.* – 2014. – Т. 34, № 7. – С. 642-8.
191. Spencer R. N., Carr D. J., David A. L. Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes--what does the future hold? // *Prenat Diagn.* – 2014. – Т. 34, № 7. – С. 677-84.
192. Raine-Fenning N. J., Campbell B. K., Clewes J. S., Kendall N. R., Johnson I. R. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Т. 22, № 6. – С. 633-9.
193. Merce L. T., Barco M. J., Alcazar J. L., Sabatel R., Troyano J. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss

- assessed by 3-dimensional power Doppler angiography // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – T. 200, № 3. – C. 315.e1-8.
194. Roberge S., Giguere Y., Villa P., Nicolaides K., Vainio M., Forest J. C., von Dadelszen P., Vaiman D., Tapp S., Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Perinatol.* – 2012. – T. 29, № 7. – C. 551-6.
195. Demers S., Girard M., Roberge S., Tetu A., Giguere Y., Forest J. C., Bujold E. First-Trimester Placental and Myometrial Blood Perfusion Measured by Three-Dimensional Power Doppler in Preeclampsia // *Am J Perinatol.* – 2015.10.1055/s-0034-1396686.
196. Merce L. T., Barco M. J., Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler // *J Perinat Med.* – 2004. – T. 32, № 3. – C. 228-33.
197. Gonzalez-Gonzalez N. L., Gonzalez Davila E., Padron E., Armas Gonzalez M., Plasencia W. Value of Placental Volume and Vascular Flow Indices as Predictors of Early and Late Preeclampsia at First Trimester // *Fetal Diagn Ther.* – 2018.10.1159/000481433.
198. Rizzo G., Capponi A., Cavicchioni O., Vendola M., Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008. – T. 138, № 2. – C. 147-51.
199. Arakaki T., Hasegawa J., Nakamura M., Hamada S., Muramoto M., Takita H., Ichizuka K., Sekizawa A. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – T. 45, № 5. – C. 539-43.
200. Odeh M., Ophir E., Maximovsky O., Grinin V., Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between Week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation // *Prenat Diagn.* – 2011. – T. 31, № 4. – C. 367-71.
201. Plasencia W., Gonzalez-Davila E., Gonzalez Lorenzo A., Armas-Gonzalez M., Padron E., Gonzalez-Gonzalez N. L. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia // *Prenat Diagn.* – 2015. – T. 35, № 12. – C. 1247-54.
202. Hafner E., Metzenbauer M., Stumpflen I., Waldhor T., Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies // *Placenta.* – 2010. – T. 31, № 9. – C. 756-63.
203. Hannaford K. E., Tuuli M., Goetzinger K. R., Odibo L., Cahill A. G., Macones G., Odibo A. O. First-trimester 3-dimensional power Doppler placental vascularization indices from the whole placenta versus the placental bed to predict preeclampsia: does pregnancy-associated plasma protein a or uterine artery Doppler sonography help? // *J Ultrasound Med.* – 2015. – T. 34, № 6. – C. 965-70.
204. Eastwood K. A., Patterson C., Hunter A. J., McCance D. R., Young I. S., Holmes V. A. Evaluation of the predictive value of placental vascularisation

indices derived from 3-Dimensional power Doppler whole placental volume scanning for prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis // *Placenta*. – 2017. – T. 51. – C. 89-97.

205. Poon L. Re: Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. T. Arakaki, J. Hasegawa, M. Nakamura, S. Hamada, M. Muramoto, H. Takita, K. Ichizuka and A. Sekizawa. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 539-543 // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2015. – T. 45, № 5. – C. 513.

206. Roberge S., Nicolaidis K., Demers S., Hyett J., Chaillet N., Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – T. 216, № 2. – C. 110-120.e6.