

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 4

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 54-54-55; эл. почта: info@jgibis-1.ru.



Гемодинамическая дезадаптация беременной как ранний маркер развития преэклампсии

Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, И.С. Григорьян, И.А. Федюнина, И.М. Богомазова

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Для контактов: Елена Владимировна Тимохина, e-mail: timokhina_e_v@staff.sechenov.ru

Резюме

Прогнозирование группы риска и ранняя диагностика преэклампсии (ПЭ) имеют решающее значение для тщательного наблюдения за женщинами с целью улучшения исходов для матери и плода. В обзоре представлен анализ литературных источников по вопросам прогнозирования ПЭ на современном этапе. Мы значительно продвинулись в понимании патогенеза ПЭ и в области ангиогенных маркеров, однако ни один тест не отвечает критериям оптимального биомаркера. Все больше в прогнозировании риска развития ПЭ акцентируется внимание на роли гемодинамики матери. Активно исследуются сосуды головного мозга, глазные артерии, возможные эхокардиографические маркеры прогнозирования ПЭ, а также маркер сердечной недостаточности – мозговой натрийуретический пептид (англ. brain natriuretic peptide, BNP). В рамках анализа обобщены данные о современных маркерах прогнозирования ПЭ с акцентом на нарушение сердечно-сосудистой адаптации матери к беременности. Оценка гемодинамики является возможным прогностическим маркером нарушенной адаптации сердечно-сосудистой системы матери.

Ключевые слова: прогнозирование преэклампсии, ПЭ, беременность и материнская гемодинамика, глазная артерия, мозговой натрийуретический пептид, BNP, эхокардиография

Для цитирования: Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Григорьян И.С., Федюнина И.А., Богомазова И.М. Гемодинамическая дезадаптация беременной как ранний маркер развития преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(4):455–461. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.397>.

Hemodynamic maladaptation of a pregnant woman as an early marker of preeclampsia

Elena V. Timokhina, Irina V. Ignatko, Irina S. Grigoryan, Irina A. Fedyunina, Irina M. Bogomazova

Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Elena V. Timokhina, e-mail: timokhina_e_v@staff.sechenov.ru

Abstract

Prediction of a risk group and early diagnostics of preeclampsia (PE) are crucial for a comprehensive follow-up of women to improve maternal and fetal outcomes. This review presents current data regarding PE prognosis. We have substantially progressed in understanding PE pathogenesis and in the field of angiogenic markers, but not a single test meets the criteria to serve as an optimal biomarker. It has been increasingly emphasized that the role of maternal hemodynamics may be important in predicting PE risk. The cerebral and ophthalmic arteries, blood volume, potential echocardiographic markers to predict PE as well as a marker of heart failure, brain natriuretic peptide (BNP), are actively investigated. The analysis summarizes the data on contemporary markers for PE prognosis by focusing on impaired pregnancy-related maternal cardiovascular adaptation. Assessing hemodynamics represents a potential prognostic marker for impaired maternal cardiovascular adaptation.

Keywords: prediction of preeclampsia, PE, pregnancy and maternal hemodynamics, ophthalmic artery, brain natriuretic peptide, BNP, echocardiography

For citation: Timokhina E.V., Ignatko I.V., Grigoryan I.S., Fedyunina I.A., Bogomazova I.M. Hemodynamic maladaptation of a pregnant woman as an early marker of preeclampsia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):455–461. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.397>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ В патогенезе преэклампсии (ПЭ) важную роль играет нарушение адаптации сердечно-сосудистой системы беременной.
- ▶ Известным методом прогнозирования ПЭ является оценка кровотока в маточных артериях, а также оценка ангиогенных маркеров.

Что нового дает статья?

- ▶ Представлены данные о современных методах диагностики и прогнозирования ПЭ с акцентом на гемодинамику матери.
- ▶ Проанализированы потенциальные предикторы ПЭ и их роль в прогнозировании течения беременности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Показатели гемодинамики беременной могут использоваться как диагностические и прогностические маркеры ПЭ в клинической практике.
- ▶ Выявление точных предикторов ПЭ позволяет разработать персонализированный подход к ведению беременности, что будет способствовать оптимизации акушерской тактики, снижению материнской и младенческой смертности.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ An important role in preeclampsia (PE) pathogenesis is played by impaired adaptation of the cardiovascular system in pregnant woman.
- ▶ A well-known method for PE prediction is presented by evaluation of uterine artery blood flow as well as evaluation of angiogenic markers.

What are the new findings?

- ▶ The data on modern methods for diagnosing and predicting PE are presented with an emphasis on maternal hemodynamics.
- ▶ Potential predictors of PE and their role in predicting the course of pregnancy are analyzed.

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

- ▶ Hemodynamic parameters of a pregnant woman can be used in clinical practice as PE-related diagnostic and prognostic markers.
- ▶ The identification of accurate PE predictors allows developing a personalized approach to pregnancy management, which will help optimizing obstetric tactics and reduce maternal and infant mortality.

Введение / Introduction

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. вне зависимости от исходного уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

Преэклампсия – это осложнение беременности, частота которого составляет от 3 до 10 % среди всех беременностей [1]. ПЭ часто развивается в недоношенном сроке беременности, при этом она нередко протекает в тяжелой форме, угрожающей жизни матери и плода. Данное осложнение является основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире [2]. Около 10–15 % всех случаев материнской смертности связаны с ПЭ или эклампсией, что составляет в мире по меньшей мере 70 тыс. смертей в год [3].

Так как ПЭ – мультифакторное осложнение, нельзя выявить какой-либо один этиологический фактор. На сегодня существует более 50 теорий развития данного осложнения беременности, среди которых основными являются гипотезы плацентарной ишемии, чрезмерного провоспалительного ответа, оксидативного стресса и иммунологической нетолерантности между матерью и плодом [4].

Принимая во внимание гетерогенность природы ПЭ, выделяют раннюю (манифестация до 34 нед бе-

ременности) и позднюю (после 34 нед) ПЭ, которые имеют разную патофизиологию и тяжесть течения и, следовательно, разные исходы беременности [5].

Ранняя манифестация и атипичная клиническая картина ПЭ признаны одной из ключевых причин ее несвоевременной диагностики и риска прогрессирования в тяжелые формы, непредотвратимой материнской смертности [6–9].

Учитывая, что единственным методом излечения при ПЭ является родоразрешение, можно сказать, что именно она является основной причиной ятрогенных преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела. Поэтому большое значение имеет возможность прогнозирования развития ПЭ, а при появлении первых симптомов – прогнозирование нарастания ее степени тяжести.

Прогнозирование риска развития преэклампсии / Predicting preeclampsia risk

Основные клинические проявления ПЭ – артериальная гипертензия, протеинурия и отеки. Исследования показали, что артериальная гипертензия, протеинурия имеют положительную прогностическую ценность неблагоприятных исходов беременности для матери и плода только в 18–20 % [10].

Хорошо известным методом прогнозирования ПЭ в I триместре является оценка кровотока в маточных артериях (МА) в комбинации с анамнестическими факторами риска беременной и измерением концентрации плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PIGF). Однако данный метод обладает

недостаточной чувствительностью и специфичностью, что влечет как большое количество ложноположительных результатов, требующих необоснованного применения ацетилсалициловой кислоты, так и ложноотрицательных [3, 5].

Поэтому на сегодняшний день также остается актуальным поиск предикторов ПЭ как в I, так и во II триместрах.

В последнее время в прогнозировании риска развития ПЭ акцентируется внимание на роли гемодинамики матери.

Исследование глазной артерии / Ophthalmic artery examination

Появляется большое количество исследований, посвященных измерению кровотока в глазной артерии (ГА) беременной [11–19]. ГА имеет значение не только в прогнозировании офтальмологических осложнений, но и является своеобразным маркером кровотока головного мозга. Глазная артерия является первой ветвью внутренней сонной артерии и представляет собой легкодоступный сосуд для доплеровской оценки, который дает информацию о менее доступном внутричерепном кровообращении, что обуславливает ее использование для оценки мозгового кровообращения у беременной.

Форма волны от глазной артерии характеризуется двумя пиками в систолу. Для анализа используются следующие 4 показателя: первая пиковая систолическая скорость (ПСС), вторая ПСС, пульсационный индекс (ПИ) и соотношение второй и первой ПСС.

В трех небольших исследованиях при беременности высокого риска изучалась потенциальная ценность доплерографии ГА для скрининга последующего развития ПЭ [14–16]. В этих исследованиях изучалась только правая ГА. В первом исследовании 440 беременных были обследованы на сроке 11–14 нед беременности. Авторы сообщили, что в группе женщин, у которых развилась ПЭ, вторая ПСС была увеличена по сравнению с беременными без патологии; все остальные показатели заметно не различались [14].

Во втором исследовании 347 беременных были обследованы на сроке 20–28 нед беременности. Авторы сообщили, что в группе женщин, у которых развилась ПЭ, вторая ПСС была увеличена по сравнению с неосложненными беременностями. Данный параметр позволяет прогнозировать развитие ПЭ в 70 % наблюдений при ложноположительной частоте в 25 % [15].

В третьем исследовании 372 беременных были обследованы на сроке 18–23 нед. Авторы сообщили, что в группе женщин, у которых развилась ПЭ, не было заметной разницы во второй ПСС, соотношении второй и первой ПСС или ПИ по сравнению с беременными без патологии [16].

В двух недавних проспективных обсервационных исследованиях обследовали 2853 беременных

на сроке 19–23 нед и 2287 беременных на сроке 35–37 нед. Авторы изучали кровоток в глазных артериях как возможный маркер прогнозирования ПЭ и пришли к выводу, что следует обязательно проводить доплерометрию глазных артерий обоих глаз. Значимым в прогнозировании ПЭ является отношение второй ПСС к первой ПСС. Соотношение ПСС глазных артерий может быть дополнительным параметром, прогнозирующим ПЭ, к анамнестическим факторам риска ПЭ, ПИ маточных артерий и биохимическим маркерам – PIGF и растворимой fms-подобной тирозинкиназе-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1). Таким образом, авторы делают заключение, что доплерометрическое исследование глазных артерий в сроке 19–23 и 35–37 нед может быть дополнительным маркером в оценке риска развития и ранней и поздней ПЭ [17, 18].

В проспективном исследовании E. Gibbone с соавт. обследовали беременных в сроке 19–23 нед [19]. Они оценивали пиковые систолические скорости в глазных артериях матери и состояние сердечно-сосудистой системы, исследовали ряд параметров эхокардиографии (ЭхоКГ). В популяции из 2853 беременных у 76 (2,7 %) женщин развилась ПЭ. Авторы заключили, что отношение пиковых скоростей глазных артерий дает представление об общей периферической сосудистой резистентности беременной. В подгруппе женщин, у которых развилась ПЭ, была отмечена умеренно сильная связь между соотношением ПСС глазных артерий и массой левого желудочка, индексированной по площади поверхности тела. Таким образом, у беременных с последующим развитием ПЭ первоначально отмечается повышение периферической сосудистой резистентности (данный факт регистрируется в виде повышения соотношения ПСС в глазных артериях), в ответ адаптивно увеличивается толщина стенки левого желудочка для того, чтобы поддерживать устойчивый сердечный выброс в условиях повышенной постнагрузки [19].

В систематическом обзоре E. Kalafat с соавт. показано, что доплерометрическая оценка двух, казалось бы, не связанных между собой материнских сосудов (глазной и маточной артерии) может быть использована для прогнозирования ПЭ. По мнению авторов, обнаружение связи между показателями кровотока в ГА и ПЭ не является следствием нарушения инвазии трофобласта и гораздо более вероятно связано с нарушенной общей гемодинамической адаптацией к беременности [20].

Однако, несмотря на то, что плацента, безусловно, играет важную роль в патофизиологии ПЭ, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что сердечно-сосудистая система матери может вносить не менее важный вклад. Плацентарная дисфункция имеет фундаментальное значение для патофизиологии ПЭ, но до настоящего времени плацен-

та рассматривалась только изолированно, без учета того факта, что ее функция зависит от адекватной перфузии материнского кровообращения.

Альтернативное объяснение ПЭ заключается в том, что плацентарная дисфункция является вторичной по отношению к материнской сердечно-сосудистой дезадаптации во время беременности [21, 22].

Роль эхокардиографии в прогнозировании преэклампсии / The role of echocardiography in predicting preeclampsia

Эхокардиографические исследования беременных продемонстрировали сердечную дисфункцию у беременных с последующим развитием ПЭ как до, так и при появлении клинических симптомов ПЭ.

В 2008 г. H. Valensise с соавт. впервые продемонстрировали, что сердечный выброс значительно ниже при ПЭ с ранним началом (< 34 нед) по сравнению с ПЭ с поздним началом (≥ 34 нед) [23]. Далее их выводы были подтверждены и расширены работой K. Melchiorre с соавт., которые показали, что ПЭ также связана с аномальной геометрией сердца и диастолической дисфункцией у большинства женщин, у которых развилась ПЭ [24]. Эти факты свидетельствуют о том, что даже нормально протекающая беременность является серьезной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему матери и что при нарушении сердечно-сосудистой адаптации развивается клиника ПЭ.

Уже в I триместре наблюдается нарушение систолической функции у беременных, предшествующее гипертензивным осложнениям или задержке роста плода (ЗРП). Вместе с тем диастолическая дисфункция предшествует систолической при развитии большинства сердечно-сосудистых заболеваний и может прогнозировать развитие ПЭ; при этом она ассоциирована не только с развитием ПЭ (у 33,0 % против 3,1 % в группе контроля), но и с ее тяжестью (у 40 % женщин с тяжелой ПЭ против 3,3 % с умеренной ПЭ) [25].

Таким образом, изучение материнской гемодинамики на разных уровнях (показатели ЭхоКГ, оценка кровотока в периферических артериях) могут рассматриваться как потенциальные маркеры нарушенной сердечно-сосудистой адаптации женщины к беременности и риска развития ПЭ, особенно позднего варианта.

Мозговой натрийуретический пептид как ранний маркер прогнозирования преэклампсии / Brain natriuretic peptide as an early marker for predicting preeclampsia

Учитывая, что ПЭ – это всегда нарушение внутрисердечной гемодинамики и, в целом, материнской гемодинамики, актуальным остается вопрос прогнозирования нарастания тяжести этого осложнения. В

этом плане следует уделить внимание маркеру, характеризующему сократительную функцию миокарда – мозговому натрийуретическому пептиду (англ. brain natriuretic peptide, BNP).

Гормон секретируется в основном кардиомиоцитами левого желудочка в ответ на увеличение пред- и постнагрузки на миокард. Предшественником BNP является полипептид proBNP, состоящий из 109 аминокислотных остатков, который попадая в кровоток, под влиянием фермента фурина расщепляется на активный BNP и N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP), который биологически неактивен [26].

Этот маркер вошел в рутинную практику кардиологов для оценки степени выраженности сердечной недостаточности. Также в последнее время появились работы по исследованию роли BNP во время беременности.

Так, C.J. Okwor с соавт. опубликовали данные исследования типа «случай–контроль» 156 беременных, которые были разделены на группы с хронической, гестационной гипертензией, а также с ПЭ; в качестве контроля обследованы нормотензивные беременные. Сывороточный BNP определяли с помощью иммуноферментного анализа. В результате получены более высокие уровни BNP ($p < 0,05$) у женщин с гестационной гипертензией ($223,05 \pm 14,95$ пг/мл) и ПЭ ($253,99 \pm 17,69$ пг/мл) по сравнению с контролем ($63,0 \pm 2,5$ пг/мл). Исследователи пришли к выводу, что BNP может быть использован в качестве маркера гипертензивных расстройств среди беременных [27].

Спустя время проведенное исследование S. Dockree с соавт. позволило определить референсные интервалы для NT-proBNP и BNP в зависимости от триместра и индекса массы тела (ИМТ), что может улучшить методы обследования женщин с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания во время беременности [28].

Также M.C.C. Fustaret с соавт. в 2013 г. провели исследование случай–контроль среди 87 беременных с гипертензивными расстройствами беременности и 95 нормотензивных беременных. Средний уровень BNP в сыворотке крови у женщин с ПЭ составил 686,7 пг/мл, а среди нормотензивных женщин – 60,7 пг/мл. Авторы выявили значительную корреляцию уровня BNP с маркерами неблагоприятного исхода для матери и плода (протеинурия, биохимический профиль беременной, масса тела при рождении, сердечная недостаточность) и пришли к выводу, что BNP позволяет определить подгруппу беременных высокого риска развития ПЭ [29].

Однако ввиду малочисленных исследований уровня и клинической значимости BNP при ПЭ изучение данного маркера в качестве предиктора ПЭ, выявления нарастания степени тяжести ПЭ, восстановления материнской гемодинамики в послеродовом периоде остается актуальным.

Заключение / Conclusion

Адаптация сердечно-сосудистой системы матери крайне важна для успешного течения беременности.

Отсутствие адекватных гемодинамических изменений предопределяет развитие гипертензивных расстройств при беременности, в том числе ПЭ,

а для плода – нарушение оптимальной среды внутриутробного развития, ЗРП и гипоксии. Оценка гемодинамических параметров матери является возможным прогностическим маркером нарушенной адаптации сердечно-сосудистой системы в прогнозировании данных жизнеугрожающих осложнений беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.03.2023. В доработанном виде: 06.06.2023.	Received: 09.03.2023. Revision received: 06.06.2023.
Принята к печати: 09.06.2023. Опубликовано: 30.08.2023.	Accepted: 09.06.2023. Published: 30.08.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Тимохина Е.В. – концепция поиска данных и их анализ, обзор публикаций и перевод источников, редактирование текста; Игнатко И.В. – концепция поиска данных и их анализ, редактирование текста; Григорьян И.С. – обзор публикаций и перевод источников, написание текста; Федюнина И.А. – обзор публикаций и перевод источников, анализ данных; Богомазова И.М. – экспертная оценка, редактирование текста.	Timokhina E.V. – conceptualized data retrieval and analysis, review and translating of publications, text editing; Ignatko I.V. – concept of data retrieval and analysis, text editing; Grigoryan I.S. – review and translating of publications, text writing; Fedyunina I.A. – review and translating of publications, data analysis; Bogomazova I.M. – expert assessment, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict to interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–7. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>.
- Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/ eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>.
- Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021–2022–2023 (24.06.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 54 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/10/1046_kr21010016MZ.pdf. [Дата обращения: 07.03.2023].
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1072 с.
- Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология.* 2013;(10):4–11.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. *Акушерство и гинекология.* 2018;(1):107–12. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
- Sibai B.M., Stella C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):481.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.048>.
- Савельева Г.М., Шалина Р.И., Коноплинников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2018;6(4):25–30. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14002>.
- Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Губанова Е.С. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии – мировой опыт. *Акушерство и гинекология.* 2019;(5):5–10. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.5-10>.
- Diniz A.L.D., Moron A.F., dos Santos M.C. et al. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *International J Gynecol Obstet.* 2008;100(3):216–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.07.013>.
- Chaves M.T.P., Martins-Costa S., da Rocha Oppermann M.L. et al. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens.* 2017(10):242–6. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.10.006>.
- Hikima M.S., Adamu M.Y., Lawal Y. et al. Changes in ophthalmic artery doppler velocimetry in women with preeclampsia in Kano, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2023;22(1):5–10. https://doi.org/10.4103/aam.aam_26_21.
- Alves J.A.G., de Sousa P.C.P., Moura S.B.M. et al. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):411–8. <https://doi.org/10.1002/uog.13338>.
- Matias D.S., Costa R.F., Matias B.S. et al. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to development of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):419–26. <https://doi.org/10.1002/uog.13313>.
- de Souza P.C.P., Alves J.A.G., Moura S.B.M. et al. Second trimester screening of preeclampsia using maternal characteristics and uterine and ophthalmic artery Doppler. *Ultraschall Med.* 2018;39(2):190–7. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104649>.
- Sapantoglu I., Wright A., Aroza M.G. et al. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 19–23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):75–83. <https://doi.org/10.1002/uog.23528>.
- Sarno M., Wright A., Vieira N. et al. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):600–6. <https://doi.org/10.1002/uog.23517>.
- Gibbone E., Sapantoglu I., Nuñez-Cerrato M.E. et al. Relationship

- between ophthalmic artery Doppler and maternal cardiovascular function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):733–8. <https://doi.org/10.1002/uog.23601>.
20. Kalafat E., Laoreti A., Khalil A. et al. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):731–7. <https://doi.org/10.1002/uog.19002>.
 21. Gunnarsdottir J., Akhter T., Högborg U. et al. Elevated diastolic blood pressure until mid-gestation is associated with preeclampsia and small-for-gestational-age birth: a population-based register study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2319-2>.
 22. Thilaganathan B., Steegers E., Daddelen P. et al. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):714–7. <https://doi.org/10.1002/uog.19081>.
 23. Valensise H., Vasapollo B., Novelli G.P. et al. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):55–64. <https://doi.org/10.1002/uog.5234>.
 24. Melchiorre K., Sutherland G., Sharma R. et al. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG.* 2013;120(4):496–504. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12068>.
 25. Нагоев Т.М., Муминова К.Т., Ходжаева З.С. и др. Материнская гемодинамика и преэклампсия. *Акушерство и гинекология.* 2020;(1):5–11. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.5-11>.
 26. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Failure.* 2004;6(3):261–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.004>.
 27. Okwor C.J., Adedapo K.S., Bello O.O. et al. The assessment of copeptin and brain natriuretic peptide levels as biomarkers in hypertensive disorders of pregnancy. *West Afr J Med.* 2020;37(3):231–6.
 28. Dockree S., Brook J., Shine B. et al. Pregnancy-specific reference intervals for BNP and NT-pro BNP-changes in natriuretic peptides related to pregnancy. *J Endocr Soc.* 2021;5(7):bvab091. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab091>.
 29. Fustaret M.C.C., Escobar A., Illia R. et al. PP050. NT-Pro-BNP: Correlation with adverse outcome markers in hypertensive gestational syndromes. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(2):85. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.077>.

References:

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–7. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>.
2. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/ eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>.
3. Clinical guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period – 2021-2022-2023 (24.06.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode – 2021-2022-2023 (24.06.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 54 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1046_kr21010016M2.pdf. [Accessed: 07.03.2023].
4. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I. Obstetrics: textbook. [Akusherstvo: uchebnik]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 1072 p. (In Russ.).
5. Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyayeva E.M. Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice. [Rannaya i pozdnaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013;(10):4–11. (In Russ.).
6. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. Preeclampsia and reduction of maternal mortality in Russia. [Preeklampsiya i snizhenie materinskoj smertnosti v Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(1):107–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>.
7. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Preeclampsia as gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. [Preeklampsiya kak gestacionnyj immunokompleksnyj komplektooposredovannyj endotelioz]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2019;19(1):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
8. Sibai B.M., Stella C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):481.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.048>.
9. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Konoplyannikov A.G., Simukhina M.A. Preeclampsia and eclampsia: new approaches to diagnosis and assessment of severity. [Preeklampsiya i eklampsiya: novye podhody k diagnostike i oценке stepeni tyazhesti]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2018;6(4):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14002>.
10. Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V., Gubanova E.S. Innovative approach to prediction and therapy of preeclampsia: global experience. [Innovacionnyj podhod k prognozirovaniyu i terapii preeklampsii – mirovoj opyt]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(5):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.5-10>.
11. Diniz A.L.D., Moron A.F., dos Santos M.C. et al. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *International J Gynecol Obstet.* 2008;100(3):216–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.07.013>.
12. Chaves M.T.P., Martins-Costa S., da Rocha Oppermann M.L. et al. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens.* 2017(10):242–6. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.10.006>.
13. Hikima M.S., Adamu M.Y., Lawal Y. et al. Changes in ophthalmic artery doppler velocimetry in women with preeclampsia in Kano, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2023;22(1):5–10. https://doi.org/10.4103/aam.aam_26_21.
14. Alves J.A.G., de Sousa P.C.P., Moura S.B.M. et al. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):411–8. <https://doi.org/10.1002/uog.13338>.
15. Matias D.S., Costa R.F., Matias B.S. et al. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to development of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):419–26. <https://doi.org/10.1002/uog.13313>.
16. de Souza P.C.P., Alves J.A.G., Moura S.B.M. et al. Second trimester screening of preeclampsia using maternal characteristics and uterine and ophthalmic artery Doppler. *Ultraschall Med.* 2018;39(2):190–7. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104649>.
17. Sapantzoglu I., Wright A., Arozana M.G. et al. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 19–23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):75–83. <https://doi.org/10.1002/uog.23528>.
18. Sarno M., Wright A., Vieira N. et al. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):600–6. <https://doi.org/10.1002/uog.23517>.
19. Gibbone E., Sapantzoglu I., Nuñez-Cerrato M.E. et al. Relationship between ophthalmic artery Doppler and maternal cardiovascular function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):733–8. <https://doi.org/10.1002/uog.23601>.
20. Kalafat E., Laoreti A., Khalil A. et al. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):731–7. <https://doi.org/10.1002/uog.19002>.
21. Gunnarsdottir J., Akhter T., Högborg U. et al. Elevated diastolic blood pressure until mid-gestation is associated with preeclampsia and small-for-gestational-age birth: a population-based register study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2319-2>.
22. Thilaganathan B., Steegers E., Daddelen P. et al. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):714–7. <https://doi.org/10.1002/uog.19081>.
23. Valensise H., Vasapollo B., Novelli G.P. et al. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):55–64. <https://doi.org/10.1002/uog.5234>.

24. Melchiorre K., Sutherland G., Sharma R. et al. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG*. 2013;120(4):496–504. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12068>.
25. Nagoev T.M., Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S. et al. Maternal hemodynamics and preeclampsia. [Materinskaya gemodinamika i preeklampsiya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(1):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.5-11>.
26. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Failure*. 2004;6(3):261–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.004>.
27. Okwor C.J., Adedapo K.S., Bello O.O. et al. The assessment of copeptin and brain natriuretic peptide levels as biomarkers in hypertensive disorders of pregnancy. *West Afr J Med*. 2020;37(3):231–6.
28. Dockree S., Brook J., Shine B. et al. Pregnancy-specific reference intervals for BNP and NT-pro BNP-changes in natriuretic peptides related to pregnancy. *J Endocr Soc*. 2021;5(7):bvab091. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab091>.
29. Fustaret M.C.C., Escobar A., Illia R. et al. PP050. NT-Pro-BNP: Correlation with adverse outcome markers in hypertensive gestational syndromes. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(2):85. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.077>.

Сведения об авторах:

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: timokhina_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 15118951800.

Игнатко Ирина Владимировна – д.м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>.

Григорьян Ирина Сергеевна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6994-0090>.

Федюнина Ирина Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-5338>.

Богомазова Ирина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>.

About the authors:

Elena V. Timokhina – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: timokhina_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 15118951800.

Irina V. Ignatko – MD, Dr Sci Med, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>.

Irina S. Grigoryan – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6994-0090>.

Irina A. Fedyunina – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-5338>.

Irina M. Bogomazova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>.