

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 2

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Прогнозирование гипертензивных расстройств при беременности у пациенток в «серой» зоне риска по результатам комбинированного скрининга I триместра

Н.В. Мостова¹, В.В. Ковалев², Е.В. Кудрявцева^{1,2}

¹ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка";
Россия, 620067 Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Для контактов: Наталья Владимировна Мостова, e-mail: mostova-n24@yandex.ru

Резюме

Введение. Гипертензивные расстройства при беременности (ГРБ), в том числе и преэклампсия (ПЭ), являются одной из первостепенных причин, приводящих к критическим ситуациям и материнской смертности в акушерстве. Прогнозирование данного состояния является основополагающим моментом, который лежит в основе профилактики осложнений, а также снижения количества наиболее частых акушерских осложнений, возникающих при реализации ГРБ. Существующие алгоритмы, прогнозирующие риск ПЭ, распределяют риски таким образом, что немалое количество пациенток попадают в категорию ложноотрицательных результатов, и, как следствие, не получают своевременную профилактику и соответствующее динамическое наблюдение. Это, как правило, категория пациенток, имеющих пограничные с высоким риском, которых можно обозначить как группу среднего риска находящихся в «серой» зоне.

Цель: разработка прогностической модели для стратификации пациенток, имеющих пограничные с высоким риском развития ПЭ по результатам комбинированного скрининга I триместра.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное исследование включены 1089 пациенток, прошедших комбинированный скрининг I триместра в сроке беременности 11–14 недель. В группу 1 вошли пациентки с высоким риском ПЭ (1:100 и выше), в группу 2 – со средним (1:101–1:250) и в группу 3 – с низким (ниже 1:250). Всем беременным проведено обследование, включавшее оценку анамнестических, общеклинических и лабораторных данных, измерение уровня среднего артериального давления (АД), пульсационного индекса маточных артерий, определение содержания в сыворотке крови бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ), плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PIGF), ассоциированного с беременностью протеина-A плазмы (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A).

Результаты. Оценка влияния различных факторов на риск развития ГРБ осуществлялась методом бинарной логистической регрессии; были выявлены наиболее значимые из них и построена статистическая модель прогнозирования – прогностический индекс гипертензивных расстройств при беременности. Он включает в себя: акушерский анамнез; индекс массы тела; значения PIGF, среднего АД и аланинаминотрансферазы. Показатели чувствительности и специфичности составили 91,2 и 53,6 % соответственно, эффективность способа – 81,8 %.

Заключение. Предложенный способ прогнозирования ГРБ является тестом второй линии и может быть использован в клинической практике для стратификации пациенток, имеющих пограничные с высоким риском развития ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, ПЭ, гипертензивные расстройства при беременности, ГРБ, гестационная гипертензия, большие акушерские синдромы

Для цитирования: Мостова Н.В., Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Прогнозирование гипертензивных расстройств при беременности у пациенток в «серой» зоне риска по результатам комбинированного скрининга I триместра. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(2):200–210. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.454>.

Prediction of hypertensive disorders in pregnant women in the «gray» risk zone following combined first-trimester screening

Natal'ya V. Mostova¹, Vladislav V. Kovalev², Elena V. Kudryavtseva^{1,2}

¹Clinical Diagnostic Center "Maternal and Child Health Care"; 52 Flotskaya Str., Ekaterinburg 620067, Russia;

²Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Repina Str., Ekaterinburg 620028, Russia

Corresponding author: Natal'ya V. Mostova, e-mail: mostova-n24@yandex.ru

Abstract

Introduction. In obstetrics, hypertensive disorders of pregnancy (HDP) including preeclampsia (PE) are one of the primary causes resulting in critical cases and maternal mortality. HDP prediction is a milestone that allows preventing complications as well as reducing the number of most common relevant complications of pregnancy. Existing algorithms that predict PE risk distribute the risks in such a way that a considerable number of patients fall into the category of false negative results, and, consequently, receive no timely prevention and proper follow-up. In particular, this cohort usually consists of patients with borderline high risks, who may be designated as a medium risk group or located in a «gray» zone.

Aim: to develop a prognostic model for risk stratification in female patients with borderline to high developing PE risk based on combined first-trimester screening.

Materials and Methods. A prospective comparative study included 1089 female patients who underwent a combined screening at 11–14 weeks of gestation. Group 1 consisted of female patients at high PE risk (1:100 and greater), while female patients at moderate risk (1:101–1:250) and low risk (below 1:250) were included into Group 2 and Group 3, respectively. All pregnant women underwent examination including assessed anamnestic, general clinical and laboratory data, mean blood pressure (BP), uterine artery pulsatility index, serum level of human chorionic gonadotropin beta-subunits (β -hCG), placental growth factor (PIGF), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A).

Results. An impact of various factors on risk of developing hypertensive disorders in pregnancy was assessed by binary logistic regression by identifying most significant among them and generating a statistical prediction model – the prognostic index of hypertensive disorders in pregnancy. The latter included: obstetric history, body mass index, PIGF, mean BP, and alanine aminotransferase level. The sensitivity and specificity comprised 91.2 and 53.6 %, respectively, and the method effectiveness was 81.8 %.

Conclusion. The method proposed for HDP prediction is a second-line approach that may be used in clinical practice to stratify patients with borderline high risk of developing PE.

Keywords: preeclampsia, PE, hypertensive disorders in pregnancy, HDP, gestational hypertension, great obstetrics syndromes

For citation: Mostova N.V., Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V. Prediction of hypertensive disorders in pregnant women in the «gray» risk zone following combined first-trimester screening. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(2):200–210. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.454>.

Введение / Introduction

Проблема гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ) и, в частности, преэклампсии (ПЭ), имеет несколько социально и клинически важных составляющих, являясь одним из значимых факторов материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Каждые 2 минуты в мире от причин, связанных с беременностью и родами, умирает одна женщина, такие данные предоставляет Всемирная организация здравоохранения. При этом ПЭ, осложняя от 2 до 8–10 % всех беременностей, определяет до 40 % материнских потерь [1]. Есть основания полагать, что приведенные выше данные представляют лишь «вершину айсберга» структуры этиологических причин материнской смертности, так как значительная

часть случаев гибели женщин в связи с беременностью и родами, якобы обусловленными кровотечениями и экстрагенитальной патологией (гипертоническая болезнь), в действительности прямо связана с ПЭ.

Несмотря на то что данному осложнению беременности уделяется большое внимание исследователей, разработаны подробные классификация и алгоритмы действий в различных ситуациях, медицинский персонал по-прежнему сталкивается с нетипичной, а порой и молниеносно развивающейся клинической картиной гипертензивных расстройств при беременности, что зачастую приводит к критическим состояниям и материнской смертности [2–4].

Акушерство является областью медицины, где существует риск серьезных, а порой и фатальных осложнений, одновременно как минимум для двух

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

- ▶ Преэклампсия (ПЭ) – это ведущая причина критических ситуаций и материнской смертности в мире.
- ▶ Прогнозирование любого заболевания беременности позволяет минимизировать осложнения.
- ▶ Существуют алгоритмы расчета риска ПЭ, однако они сопряжены с большим количеством ложноотрицательных результатов.

Что нового дает статья?

- ▶ Разработан алгоритм расчета риска для пациенток пограничной зоны риска.
- ▶ В представленном способе прогнозирования учитываются анамнестические данные, показатели скрининга I триместра, а также биохимического анализа крови.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Разработанный алгоритм прогнозирования гипертензивных расстройств при беременности может использоваться в практике акушера-гинеколога для стратификации пациенток, имеющих пограничные с высоким риски. Это позволит оптимизировать тактику ведения беременности, а также назначения профилактической или таргетной терапии.

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

- ▶ Preeclampsia (PE) is the leading cause of critical cases and maternal mortality in the worldwide.
- ▶ Predicting any pregnancy disease can minimize complications.
- ▶ There are algorithms for calculating PE risk, which, however, are associated with a large number of false negative results.

What are the new findings?

- ▶ An algorithm has been developed for calculating risk for patients in the border risk zone.
- ▶ The prediction approach presented here takes into account anamnestic data, first trimester screening as well as biochemical blood parameters.

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

- ▶ The algorithm developed for predicting hypertensive disorders in pregnancy can be used in obstetrician-gynecologist practice for risk stratification of female patients in the border risk zone for timely administration of preventive measure and targeted therapy.

людей – матери и будущего ребенка. Научно обосновано, что внутриутробная среда обитания определяет будущую жизнь и здоровье человека [5]. На сегодняшний день большое количество научных публикаций посвящено отдаленным последствиям для женщины и ребенка после перенесенной матерью ПЭ. Пациентки, имеющие ПЭ в анамнезе, примерно в 15 % случаев рискуют получить данное осложнение при следующей беременности. У женщины в будущем в 2–5 раз повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом того, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является ведущей во всем мире, в том числе среди женского населения, медицинское сообщество на сегодняшний день прилагает все больше усилий для повышения информированности пациенток с анамнезом ПЭ и врачей о необходимости регулярных обследований и модификации образа жизни с целью снижения кардиоваскулярных рисков [6–8].

Гипертензивные расстройства при беременности в целом часто являются причиной самопроизвольных и индуцированных преждевременных родов. Ранние и, как правило, наиболее тяжелые их формы часто сопровождаются задержкой роста плода. Глубокая недоношенность и низкая масса тела ребенка при рождении в свою очередь повышают риски респираторного дистресс-синдрома, асфиксии, внутрижелудочковых кровоизлияний, инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. Кроме того, систематический обзор данных показал, что у девочек, рожденных от матерей, имевших ГРБ, повышен риск ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний в детстве и подростковом периоде [9–12].

Факторы риска ПЭ, описанные в последних рекомендациях Национального института здравоохранения (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в 2023 г., делятся на умеренные и высокие. К умеренным относятся: первобеременные пациентки, старший репродуктивный возраст (40 лет и более), повышенный индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ при постановке на учет, многоплодная беременность, семейный анамнез ПЭ, а также увеличенный интервал между беременностями (10 лет и более). К высоким рискам, в свою очередь, следует отнести: гипертензивные расстройства в предыдущую беременность, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания, существовавшую ранее хроническую артериальную гипертензию [13]. При этом Американская коллегия акушеров-гинекологов (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) дополнительно к вышеперечисленным рискам выделяет такие факторы, как низкий социальный статус матери, низкий вес ребенка при рождении, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и афроамериканская раса, рассматривая их как умеренные [14].

Однако модели, учитывающие лишь данные анамнеза и материнские факторы риска, не обладают удовлетворительной чувствительностью и характеризуются высокой частотой ложноположительных результатов в сравнении с алгоритмом, включающим в себя дополнительно лабораторные и инструментальные показатели. Отдельные маркеры, например, среднее артериальное давление (АД) или плацентарные гормоны достаточно давно рассматривались в качестве проявлений «больших акушерских синдромов», к которым относится и ПЭ, однако впервые

о комбинированном риске заговорили после выхода исследования L.C. Roop с соавт., которое положило начало более детальному изучению открывающихся возможностей [15, 16].

Модель, разработанная Фондом медицины плода (англ. Fetal Medicine Foundation, FMF), на основе параметров, объединяющих материнские факторы, среднее АД, пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий (МА), а также плацентарный фактор роста (англ. placental growth factor, PIGF) и протеин-А плазмы, ассоциированный с беременностью (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) в сыворотке крови матери, является признанным методом определения рисков и рекомендована к использованию как мировым, так и отечественным медицинским сообществом в сфере акушерства и гинекологии [17–21].

Целесообразность расчета риска именно в I триместре заключается в возможности профилактики развития ПЭ или отсрочке ее реализации в сторону более поздних сроков препаратами ацетилсалициловой кислоты. Применение этих лекарственных средств продемонстрировало снижение на 60 % случаев ранней ПЭ при назначении в дозировке 150 мг ежедневно с 12 нед по сравнению с группой плацебо, при этом лучшие исходы наблюдались при начале приема препарата до 16 нед, т. е. до завершения полного формирования плаценты [13, 22, 23].

Высокая чувствительность любого прогностического метода обеспечивается только при безукоризненном соблюдении необходимых условий на всех этапах расчета риска: от сбора анамнеза до корректного измерения среднего АД и ПИ МА. При этом широкое распространение любого скринингового метода в клинической практике неизбежно влечет за собой снижение его чувствительности особенно там, где присутствует человеческий фактор. Комбинированный риск ПЭ, рассчитанный по методике FMF, принято позиционировать как высокий при показателях расчета 1:100 и выше, весь остальной риск считается низким. Однако существенная доля пациенток, реализовавших различные формы гипертензивных расстройств, в том числе тяжелые и сопровождающиеся перинатальными осложнениями, находились в так называемой «серой» зоне – в диапазоне 1:101–1:250 и названной нами средним риском. Беременные группы высокого риска, как правило, получают от врача-консультанта исчерпывающую информацию о клинических проявлениях ПЭ, «тревожных симптомах», необходимости соблюдения профилактических мер, тогда как группа пациенток среднего риска зачастую остается без дополнительного наблюдения. По данным ретроспективной оценки исходов беременностей за 2020–2022 гг. в Свердловской области, от 15 до 20 % пациенток, у которых возникли ГРБ, находились именно в средней группе риска. Подобная ситуация длительное время наблюдалась в отноше-

нии прогнозирования рисков рождения детей с хромосомной аномалией, где высокая группа риска подлежала направлению на инвазивную диагностику, что позволяло окончательно выяснить кариотип плода. Тогда как группа среднего риска, в которой и наблюдалось наибольшее число случаев рождения детей с синдромом Дауна, такой возможности не имело, что и предопределяло значительное число ложноотрицательных результатов скрининга. С появлением неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) стала возможна стратификация рисков хромосомных аномалий и использование НИПТ в качестве теста второй линии [24, 25]. По нашему мнению, подобный подход может быть использован и в прогнозировании рисков гипертензивных расстройств [26].

Цель: разработка прогностической модели для стратификации пациенток, имеющих пограничные с высоким риском развития ПЭ по результатам комбинированного скрининга I триместра.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и ГАУЗ СО КДЦ ОЗМР; проведено проспективное сравнительное исследование, в котором приняли участие 1089 жительниц Свердловской области, прошедшие комбинированный пренатальный скрининг I триместра с расчетом риска ПЭ.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: одноплодная беременность; возрастной диапазон от 16 до 45 лет включительно; согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: многоплодная беременность; выявленные тяжелые пороки развития или хромосомная аномалия у плода; соматические заболевания у беременной тяжелой степени; являющаяся противопоказанием для вынашивания беременности открытая форма туберкулеза; наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); алкогольная и/или наркотическая зависимость.

Критерии исключения: отсутствие возможности получения данных о завершении беременности и ее исходе; самопроизвольный выкидыш, либо неразвивающаяся беременность; отказ от участия в исследовании.

Группы обследованных / Patients groups

Среди 1089 пациенток с верифицированным исходом беременности было выделено 3 группы риска развития ПЭ. В группу 1 вошли пациентки с высоким риском ПЭ (1:100 и выше), в группу 2 – со средним

(1:101–1:250) и в группу 3 – с низким (ниже 1:250). Именно средняя группа риска представляла для нас особый интерес в данном исследовании как наиболее сложная категория в отношении консультирования, назначения профилактики и требующая разработки тестов второй линии. Среди выделенных групп проведена сравнительная оценка клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных показателей, а также исходов беременности с акцентом на реализацию ГРБ.

Методы исследования / Study methods

Обследование участниц исследования включало в себя оценку данных анамнеза, в том числе акушерского, соматического статуса, лабораторных показателей, регламентированные приказом Минздрава России № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» [21].

В ходе осуществления комплекса пренатальной диагностики I триместра всем пациенткам проведено ультразвуковое исследование специалистами, имеющими сертификат FMF, с оценкой анатомии плода и среднего ПИ МА. Исследования проведены на ультразвуковых системах экспертного класса Voluson E8/E10 (GE Healthcare, США). При помощи автоматической системы иммунологического анализа AutoDELFIA (PerkinElmer, Inc., США) определено содержание материнских сывороточных маркеров, а именно: бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), PAPP-A и PIGF, выраженных в абсолютных значениях и в кратности медиане (англ. multiple of the median, MoM). Проводилось измерение АД с использованием автоматических тонометров (Omron, Япония; CS Medica, Дания) и вычислением среднего значения.

Полученные показатели, необходимые для расчета комбинированного риска, вносились в соответствующее поле программного обеспечения «Astraia», которое является базой данных, разработанной специально для акушеров-гинекологов и позволяющей произвести расчет индивидуального риска самых частых анеуплоидий и акушерских осложнений на основании материнских, лабораторных и инструментальных параметров (Astraia software GmbH, Германия).

Этические аспекты / Ethical aspects

Все участницы исследования оформили добровольное согласие, где были приведены методы, характер исследования, необходимость включения полученных результатов и их использование в дальнейшем для публикаций в научных изданиях. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Протокол планируемого исследования представлен на заседании № 7 локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 16.09.2022, в результате чего проведение исследования было одобрено.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Обработка полученных данных проводилась с использованием следующих статистических пакетов: Jamovi (The jamovi project, Австралия), StatTech v. 3.1.6 (ООО «Статтех», Россия).

Критерий Шапиро–Уилка использовали при числе исследуемых менее 50 для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению. В случае числа исследуемых более 50 применяли критерий Колмогорова–Смирнова.

В случае отсутствия нормального распределения описание количественных данных производили с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). U-критерий Манна–Уитни использовали для интерпретации значимости различий между исследуемыми группами. Количественные показатели с нормальным распределением описывали с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), тогда как анализ категориальных данных продемонстрирован с обозначением абсолютных значений и процентных долей. Критерий χ^2 Пирсона использовали при анализе многопольных таблиц сопряженности. В случае уровня значимости (p-value) менее 5 % ($p < 0,05$) различия принимались как статистически значимые. При создании прогностической модели, характеризующей вероятность наступления определённого исхода, использовали метод логистической регрессии. Экзаменационная выборка позволила оценить уровень чувствительности и специфичности предложенного алгоритма. Для оценки качества представленной модели прогнозирования применяли метод анализа ROC-кривых (area under curve, AUC) с 95 % ДИ.

Результаты / Results

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных / Clinical and anamnestic characteristics of patients examined

В группу высокого риска (группа 1) вошли 295 беременных, имевших риск 1:100 и выше, впервые выделенная нами группа среднего риска (группа 2) включала в себя 308 беременных (диапазон риска 1:101–1:250), количество пациенток в группе низкого риска (группа 3) составило 486 (риск 1:251 и ниже).

Группы были сопоставимы по сроку беременности и величине копчико-теменного размера плода. Минимальный возраст пациенток составил 16 лет, макси-

мальный – 45, что соответствовало критериям включения в исследование. Увеличение возраста на каждые 5 лет ассоциируется с большими рисками реализации ПЭ.

В текущем исследовании возраст пациенток, выраженный в медиане, в группе 1 составил 35 (31–38) лет, в группе 2 – 35 (30–37) лет, в группе 3 – 34 (29–37) лет; различия, определяемые как статистически значимые, получены между группами 1 и 2 ($p = 0,047$), а также группами 1 и 3 ($p < 0,001$).

Важным аспектом в изучении прогностических маркеров ПЭ и в целом ГРБ является акушерский анамнез. В случаях, где пациенткам предстоят первые роды, шансы попасть в группу высокого и среднего рисков повышаются в 1,8 раза ($\chi^2 = 15,9$; $p < 0,001$; отношение шансов (ОШ) = 1,87; 95 % ДИ = 1,37–2,55) и в 2,4 раза ($\chi^2 = 34$; $p < 0,001$; ОШ = 2,44; 95 % ДИ = 1,8–3,3) соответственно. При этом в случае беременности, наступившей в результате ЭКО, шансы попасть в группу среднего риска были в 2,1 раза выше, чем в группу низкого риска ($\chi^2 = 12,5$; $p < 0,001$; ОШ = 2,14; 95 % ДИ = 1,39–3,27).

Существенные различия присутствовали во всех трех группах при сравнении по показателю «ожирение». Так, у пациенток с ожирением в 4,2 раза повышаются шансы попасть в группу высокого риска ($\chi^2 = 65$; $p < 0,001$; ОШ = 4,24; 95 % ДИ = 2,94–6,12) и в 2,5 раза выше – в группу среднего риска ($\chi^2 = 24,6$;

$p < 0,001$; ОШ = 2,56; 95 % ДИ = 1,751–3,741), нежели в низкую.

Анализ показателей пренатального скрининга I триместра / Analysis of prenatal first trimester screening parameters

Среди показателей, исследуемых в рамках комбинированного пренатального скрининга I триместра, выявлены определенные закономерности (табл. 1).

Что касается исходов беременности, следует отметить, что количество случаев ГРБ в группе высокого риска составило 102 (34,6 %), что ожидаемо выше, чем в других группах: в группе среднего риска – 77 (25,0 %) и в группе с низким риском – 38 (7,8 %) случаев ($p < 0,001$), данные представлены на рисунке 1.

Дискриминантный анализ / Discriminant analysis

Оценка влияния различных факторов на риск развития ГРБ осуществлялась методом бинарной логистической регрессии, были выявлены наиболее значимые из них и построена статистическая модель прогнозирования. В группе из 308 беременных, прошедших скрининг I триместра и попавших в группу среднего риска (1:101–1:250), был произведен перерасчет риска с вычислением прогностического индекса ГРБ (При_{ГРБ}) согласно разработанному алгоритму. В прогностическую модель были включены предик-

Таблица 1. Показатели, исследуемые в рамках комбинированного пренатального скрининга I триместра, для расчета риска преэклампсии.

Table 1. Parameters examined in combined prenatal first trimester screening to assess preeclampsia risk.

Показатель Parameter	Единица измерения Unit	Группа 1 Group 1 n = 295	Группа 2 Group 2 n = 308	Группа 3 Group 3 n = 486	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ХГЧ / hCG, Me (Q ₁ –Q ₃)	МЕ/л / IU/L	39,4 (23,0–68,7)	35,5 (22,7–54,9)	40,8 (26,2–64,0)	0,109	0,457	0,007
	MoM	1,05 (0,64–1,71)	0,953 (0,61–1,45)	1,02 (0,66–1,60)	0,024	0,522	0,054
РАРР-А, Me (Q ₁ –Q ₃)	МЕ/л / IU/L	1,78 (1,06–2,73)	1,94 (1,21–2,98)	2,94 (1,90–4,27)	0,091	< 0,001	< 0,001
	MoM	0,75 (0,52–1,15)	0,82 (0,542–1,190)	1,11 (0,73–1,5)	0,245	< 0,001	< 0,001
PIGF, Me (Q ₁ –Q ₃)	пг/мл / pg/ml	14,0 (9,99–20,30)	17,3 (13,7–21,6)	27,1 (20,3–35,6)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	MoM	0,64 (0,46–0,93)	0,79 (0,62–1,01)	1,21 (0,94–1,54)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Среднее АД / Mean BP, M ± SD	мм рт. ст. / mm Hg	95,3 ± 8,99	89,0 ± 7,3	82,7 ± 6,78	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	MoM	1,05 (1,00–1,11)	1,02 (0,96–1,07)	0,96 (0,92–1,02)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ПИ маточных артерий / Uterine artery PI, Me (Q ₁ –Q ₃)	см/с / sm/s	1,86 (1,56–2,18)	1,76 (1,5–2,1)	1,56 (1,3–1,87)	0,038	< 0,001	< 0,001
	MoM	1,16 (0,97–1,36)	1,09 (0,94–1,29)	0,95 (0,81–1,15)	0,010	< 0,001	< 0,001

Примечание: ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы; PIGF – плацентарный фактор роста; АД – артериальное давление; ПИ – пульсационный индекс; p₁₋₂ – уровень значимости различий между группами 1 и 2; p₁₋₃ – уровень значимости различий между группами 1 и 3; p₂₋₃ – уровень значимости различий между группами 2 и 3.

Note: hCG – human chorionic gonadotropin; PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein-A; PIGF – placental growth factor; BP – blood pressure; PI – pulsation index; p₁₋₂ – level of significance for differences between group 1 and group 2; p₁₋₃ – level of significance for differences between group 1 and group 3; p₂₋₃ – level of significance for differences between group 2 and group 3.

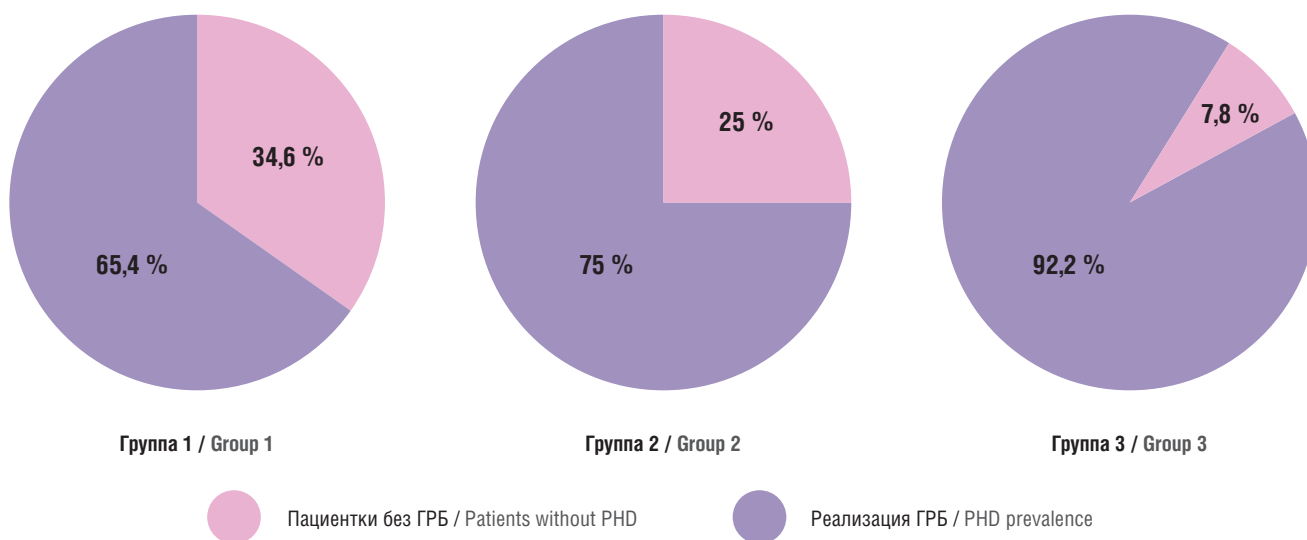


Рисунок 1. Распределение случаев гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ) в группах обследованных.

Figure 1. Distribution of pregnancy hypertensive disorders (PHD) cases in study groups.

торы с высокой степенью значимости ($p < 0,05$), представленные в **таблице 2**.

Прогностический индекс гипертензивных расстройств беременности рассчитывается по формуле: $\text{При}_{\text{ГРБ}} = 1/(1 + e^{-Z})$, где $e = 2,718$ (константа Эйлера);

$$Z = -0,1 \times X_1 - 0,05 \times X_2 + 2,53 \times X_3 - 12,5 \times X_4 + 0,12 \times X_5 + 0,34 \times X_6 + 14,29,$$

где X_1 – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), X_2 – уровень АЛТ в I триместре (ЕД/л), X_3 – уровень PLGF в 11–13,6 нед (МоМ), X_4 – уровень среднего АД в 11–13,6 нед (МоМ), X_5 – порядковый номер беременности, X_6 – количество родов, константа = 14,29.

При значении $\text{При}_{\text{ГРБ}} \geq 0,5$ – риск высокий, при $< 0,5$ – риск низкий. По результатам исследования принимается решение о назначении профилактики.

Показатели эффективности представленной модели, рассчитанные с помощью скользящего анализа, указаны в **таблице 3**.

Суммарная эффективность модели составила 81,82 (76,64–86,19) %, что соответствует хорошему качеству модели прогнозирования.

Для оценки качества прогностической модели проведен ROC-анализ (**рис. 2**). Площадь под кривой (AUC) составила 0,856.

Среднее значение $\text{При}_{\text{ГРБ}}$ составило в группе ГРБ 0,54 (0,42–0,75), в группе без ГРБ – 0,29 (0,13–0,45) (**рис. 3**). Различия статистически значимы ($p < 0,001$; $U = 3539$).

Обсуждение / Discussion

Неопровержимым является факт, основанный на том, что прогнозирование гипертензивных расстройств при беременности, как и других осложнений группы «больших акушерских синдромов», возможно лишь при использовании комбинации факторов. Но в силу различных патогенетических причин развития ранней

Таблица 2. Используемые предикторы, оценка (вес) регрессионных коэффициентов и их статистическая значимость (p).

Table 2. Predictors, regression coefficient assessment (weight) and relevant significance level (p).

Предиктор Predictor	Вес Weight	Стандартная ошибка (CO) Standard error (SE)	Z	p
Индекс массы тела / Body mass index (X_1)	–0,1	0,03	–2,94	0,003
Аланинаминотрансфераза / Alanine aminotransferase (X_2)	–0,05	0,01	–3,61	< 0,001
Плацентарный фактор роста / Placental growth factor, MoM (X_3)	2,52	0,53	4,7	< 0,001
Среднее артериальное давление / Mean blood pressure, MoM (X_4)	–12,5	2,3	–5,4	< 0,001
Количество беременностей / Number of pregnancies (X_5)	0,12	0,04	2,98	0,003
Количество родов / Number of deliveries (X_6)	0,34	0,11	3,07	0,002
Константа / Constant	14,29	2,54	5,61	< 0,001

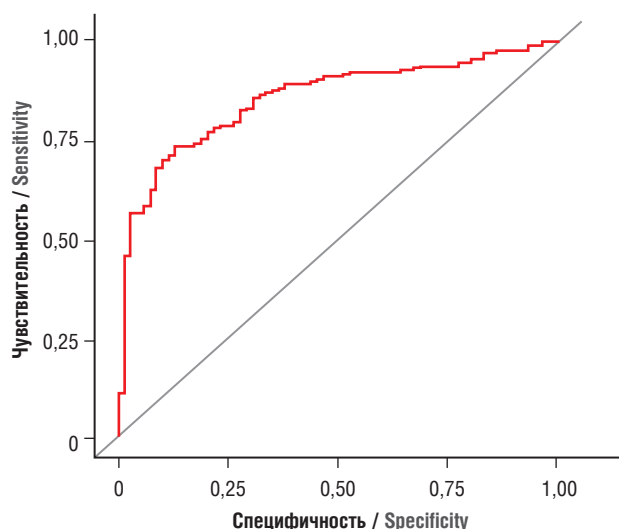
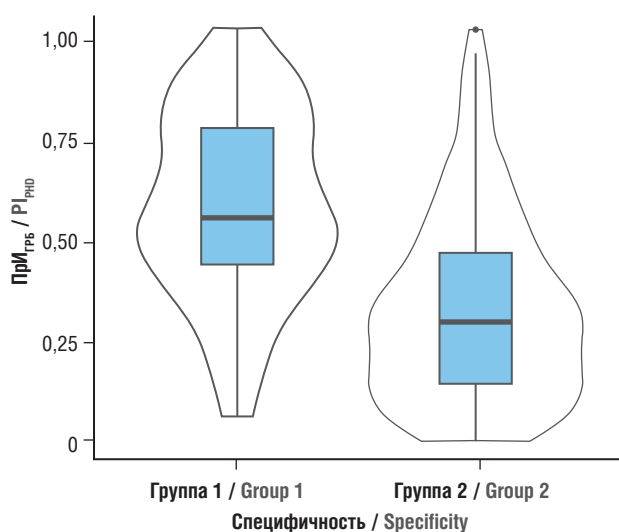
Таблица 3. Показатели эффективности прогностического правила.

Table 3. Predictive rule efficacy parameters.

Показатель Parameter	Чувствительность (95 % ДИ) Sensitivity (95 % CI)	Специфичность (95 % ДИ) Specificity (95 % CI)	Положительная предсказательная ценность (95 % ДИ) Positive predictive value (95 % CI)	Отрицательная предсказательная ценность (95 % ДИ) Negative predictive value (95 % CI)
Значение Magnitude	53,62 (41,2–65,72)	91,26 (86,54–94,74)	67,27 (55,67–77,09)	85,4 (76,74–86,19)

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Note: CI – confidence interval.

Рисунок 2. ROC-кривая для прогностического индекса гипертензивных расстройств при беременности ($PrI_{ГРБ}$).Figure 2. ROC curve for prognostic index of hypertensive disorders in pregnancy (PrI_{HDP}).Рисунок 3. Различия прогностического индекса ($PrI_{ГРБ}$) в группах с реализацией гипертензивных расстройств при беременности (1) и нормальным течением беременности (2).Figure 3. Magnitude of prognostic index (PrI_{HDP}) related to prevalence of hypertensive disorders during pregnancy (1) and normal pregnancy course (2).

и поздней ПЭ, прогнозирование ранней формы данного осложнения беременности имеет более высокую чувствительность, нежели при поздней, что хорошо продемонстрировано не только в исследовании FMF, но и при валидации на российской популяции [27].

Частота развития ГРБ в группе среднего риска или «серой» зоне (1:101–1:250) оказалась существенно ниже, чем в группе высокого риска, но тем не менее составила внушительную когорту в 25 % обследованных пациенток. Это свидетельствует о необходимости дополнительных расчетов степени риска у данного контингента беременных для обоснования необходимости и целесообразности начала профилактических мероприятий.

По данным литературы, большинство пациентов и медицинского персонала положительно относятся к профилактическим мероприятиям; в данном контексте речь идет о препарате ацетилсалициловой кислоты (АСК), который демонстрирует достаточно высокие показатели снижения случаев ПЭ у пациенток высокого риска [22].

Однако любой метод не должен усложняться большим объемом исследований, он должен быть как и эффективен, так и экономически обоснован, а также легко воспроизводим на большой популяции. Разработанная нами прогностическая модель риска формирования ГРБ может использоваться в качестве теста второй линии в этой группе беременных.

Представленный метод прогнозирования риска ГРБ базируется на результатах расчетов, полученных в ходе проведения обычного комбинированного скрининга I триместра. Охват беременных данным видом скрининга высок в целом и по Российской Федерации; в Свердловской области этот показатель ежегодно составляет 86–88 % среди рано вставших на учет, поэтому представленный тест позволит провести дообследование достаточно большой когорты беременных.

В изученной нами научно-медицинской литературе не обнаружено способа стратификации риска развития ГРБ у беременных, вошедших в группу среднего риска. Тем самым предлагаемый метод прогнозирования является на сегодняшний день единственным способом стратификации рисков гипертензивных расстройств при беременности и может использоваться в клинической практике в качестве теста второй линии.

Сильные и слабые стороны исследования / Study advantages and limitations

По нашему мнению, сильными сторонами предложенной нами прогностической модели являются простота исполнения, доступность включенных в нее показателей, воспроизводимость результатов, отсутствие значимых экономических затрат. Отрицательная сторона представленной прогностической модели состоит в её относительно невысокой специфичности. Однако следует отметить, что хотя алгоритмы программного обеспечения «Astraia» и обладают достаточно высокой заявленной ложноотрицательной прогностической ценностью, на деле не позволяют выявить достаточно большое количество пациенток с ГРБ, помещая их в низкие риски. Предложенный способ, как второй этап обследования, позволит стратифицировать риски

у беременных, попавших в зону ложноотрицательных результатов [15, 28].

Заключение / Conclusion

В представленном прогностическом алгоритме используются анамнестические, биохимические и инструментальные параметры. Показатели чувствительности и специфичности метода составили соответственно 91,2 и 53,6 %, эффективность – 81,8 %. Предложенный нами тест позволяет охватить большое количество пациенток и своевременно стратифицировать беременных «серой» зоны в группу высокого риска для проведения дополнительных методов обследования и профилактических мероприятий, в частности, таргетного применения препаратов ацетилсалициловой кислоты.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.10.2023. В доработанном виде: 30.11.2023.	Received: 08.10.2023. Revision received: 30.11.2023.
Принята к печати: 28.12.2023. Опубликовано: 30.04.2024.	Accepted: 28.12.2023. Published: 30.04.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Мостова Н.В. – обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Ковалев В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи; Кудрявцева Е.В. – разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.	Mostova N.V. – review of literature, obtaining data for analysis, statistical data analysis, text writing; Kovalev V.V. – study concept and design, text writing and editing; Kudryavtseva E.V. – study concept and design, statistical data analysis, text writing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол заседания № 7 от 16.09.2022.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Ural State Medical University, Protocol No. 7 dated of September 16, 2022.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию.	Primary data are available upon reasonable request to the corresponding author.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

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. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division, Overview 2023. *World Health Organization*, 2023. Режим доступа: www.who.int/publications/i/item/9789240068759. [Дата обращения: 02.10.2023].
3. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С. и др. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет. *Акушерство и гинекология.* 2021;(4):64–74. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.64-74>.
4. Than N.G., Romero R., Tarca A.L. et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Front Immunol.* 2018;9:1661. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01661>.
5. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–9. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>.
6. Kessous R., Shoham-Vardi I., Pariente G. et al. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart.* 2015;101(6):442–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306571>.
7. Brouwers L., van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C. et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125(13):1642–54. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15394>.

8. Sukmanee J., Liabsuetrakul T. Risk of future cardiovascular diseases in different years postpartum after hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(30):e29646. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029646>.
9. Долгополова Е.Л., Ломова Н.А., Караваева А.Л. и др. Тяжелая пре-эклампсия и задержка роста плода: отдаленные прогнозы для матерей и потомства. *Акушерство и гинекология*. 2020;(12):100–7. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.100-107>.
10. Yan S., Lyu J., Liu Z. et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with offspring adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2022;13:906781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.906781>.
11. Huang C., Li J., Qin G. et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and offspring early-onset cardiovascular disease in childhood, adolescence, and young adulthood: a national population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003805. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003805>.
12. Karatza A.A., Dimitriou G. Preeclampsia emerging as a novel risk factor for cardiovascular disease in the offspring. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(3):194–9. <https://doi.org/10.2174/1573396316666191224092405>.
13. NICE Clinical Guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, 2023. 62 p. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>. [Дата обращения: 02.10.2023].
14. AGOG practice advisory: low-dose aspirin use for the prevention of preeclampsia and related morbidity and mortality. *AGOG*, 2021. Режим доступа: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality>. [Дата обращения: 02.10.2023].
15. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N. et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;53(5):812–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977>.
16. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C. et al. 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;49(6):756–60. <https://doi.org/10.1002/uog.17455>.
17. Poon L.C., Stratieva V., Piras S. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks. *Prenat Diagn*. 2010;30(3):216–23. <https://doi.org/10.1002/pd.2440>.
18. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A. et al. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171–8. <https://doi.org/10.1159/000338470>.
19. Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A. et al. 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;51(6):743–50. <https://doi.org/10.1002/uog.19039>.
20. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
21. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 688 с. Режим доступа: http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf. [Дата обращения: 02.10.2023].
22. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492–5. <https://doi.org/10.1002/uog.18816>.
23. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. 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;217(6):685.e1–685.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.110>.
24. Кудрявцева Е.В., Канивец И.В., Киевская Ю.К. и др. Неинвазивный пренатальный тест в России: популяционное исследование. *Акушерство и гинекология*. 2019;(12):28–33. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.30-35>.
25. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Николаева Е.Б., Дектярев А.А. Неинвазивный пренатальный скрининг: первый опыт Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. 2019;15(183):78–81. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.16>.
26. Morain S., Greene M.F., Mello M.M. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med*. 2013;369(6):499–501. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1304843>.
27. Холин А.М., Муминова К.Т., Балашов И.С. и др. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2017;(8):74–84. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84>.
28. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P. et al. 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;41(5):538–44. <https://doi.org/10.1002/uog.12264>.

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. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division, Overview 2023. *World Health Organization*, 2023. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240068759. [Accessed: 02.10.2023].
3. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Filippov O.S. et al. Current issues in preeclampsia: a ten-year analysis of maternal mortality. [Reshennye i nereshennye voprosy preeklampsii po rezul'tatam analiza materinskoj smertnosti za poslednie 10 let]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;4:64–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.64-74>.
4. Than N.G., Romero R., Tarca A.L. et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Front Immunol*. 2018;9:1661. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01661>.
5. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(8):636–9. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>.
6. Kessous R., Shoham-Vardi I., Pariente G. et al. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart*. 2015;101(6):442–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306571>.
7. Brouwers L., van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C. et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2018;125(13):1642–54. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15394>.
8. Sukmanee J., Liabsuetrakul T. Risk of future cardiovascular diseases in different years postpartum after hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(30):e29646. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029646>.
9. Dolgoplova E.L., Lomova N.A., Karavaeva A.L. et al. Severe pre-eclampsia and fetal growth restriction: long-term projections for mother and offspring. [Tyazhelaya preeklampsiya i zaderzhka rosta ploda: otdalennye prognozy dlya materej i potomstva]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(12):100–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.100-107>.
10. Yan S., Lyu J., Liu Z. et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with offspring adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2022;13:906781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.906781>.
11. Huang C., Li J., Qin G. et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and offspring early-onset cardiovascular disease in childhood, adolescence, and young adulthood: a national population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003805. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003805>.
12. Karatza A.A., Dimitriou G. Preeclampsia emerging as a novel risk factor for cardiovascular disease in the offspring. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(3):194–9. <https://doi.org/10.2174/1573396316666191224092405>.

13. NICE Clinical Guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, 2023. 62 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>. [Accessed: 02.10.2023].
14. AGOG practice advisory: low-dose aspirin use for the prevention of preeclampsia and related morbidity and mortality. *AGOG*, 2021. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality>. [Accessed: 02.10.2023].
15. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N. et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;53(5):812–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977>.
16. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C. et al. 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;49(6):756–60. <https://doi.org/10.1002/uog.17455>.
17. Poon L.C., Stratieva V., Piras S. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2010;30(3):216–23. <https://doi.org/10.1002/pd.2440>.
18. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A. et al. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171–8. <https://doi.org/10.1159/000338470>.
19. Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A. et al. 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;51(6):743–50. <https://doi.org/10.1002/uog.19039>.
20. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
21. Order of the Ministry of Health of Russia dated of October 20, 2020 No. 1130n "On approval of the Procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology". [Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 № 1130n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya"»]. *Moscow: Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii*, 2020. 688 c. (In Russ.). Available at: http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf. [Accessed: 02.10.2023].
22. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492–5. <https://doi.org/10.1002/uog.18816>.
23. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. 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;217(6):685.e1–685.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.110>.
24. Kudryavtseva E.V., Kanivets I.V., Kievskaya Yu.K. et al. Noninvasive prenatal testing in Russia: a population study. [Neinvazivnyj prenatal'nyj test v Rossii: populyacionnoe issledovanie]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(12):28–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.30-35>.
25. Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Nikolaeva E.B., Dektyarev A.A. Non-invasive prenatal screening: first experience of Sverdlovsk region. [Neinvazivnyj prenatal'nyj skрининг: pervyj opyt Sverdlovskoj oblasti]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2019;15(183):78–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.16>.
26. Morain S., Greene M.F., Mello M.M. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med*. 2013;369(6):499–501. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1304843>.
27. Kholin A.M., Muminova K.T., Balashov I.S. et al. First-trimester prediction of preeclampsia: Validation of screening algorithms in a Russian population. [Prognostirovanie preeklampsii v pervom trimestre beremennosti: validaciya algoritmov skрининга na rossijskoj populyacii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(8):74–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84>.
28. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P. et al. 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;41(5):538–44. <https://doi.org/10.1002/uog.12264>.

Сведения об авторах:

Мостова Наталья Владимировна – врач отделения пренатальной диагностики ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"». E-mail: mostova-n24@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0286-9628>.

Ковалёв Владислав Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Кудрявцева Елена Владимировна – д.м.н., врач-генетик отделения медико-генетического консультирования ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"», Екатеринбург, Россия; зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

About the authors:

Natal'ya V. Mostova – MD, Physician, Department of Prenatal Diagnostics, Clinical Diagnostic Center "Maternal and Child Health Care", Ekaterinburg, Russia. E-mail: mostova-n24@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0286-9628>.

Vladislav V. Kovalev – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Elena V. Kudryavtseva – MD, Dr Sci Med, Geneticist, Department of Medical Genetic Counseling, Clinical Diagnostic Center "Maternal and Child Health Care", Ekaterinburg, Russia; Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.