

Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности

Р.И. Габидуллина^{✉1}, А.В. Ганеева¹, Т.Н. Шигабутдинова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАЗУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики преэклампсии с ранних сроков беременности.

Материалы и методы. В статье представлен обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах PubMed, Elibrary, EMBASE и Google Scholar.

Результаты. Известные на сегодня предикторы преэклампсии можно подразделить на биохимические и гемодинамические. Ряд маркеров демонстрирует прогностическую значимость уже на ранних сроках гестации. Для прогнозирования преэклампсии создаются алгоритмы, включающие различные комбинации ее предикторов и материнских факторов риска.

Заключение. Предикция преэклампсии постепенно переходит из теории в практическую деятельность. Становятся доступными средства раннего ее прогнозирования – до срока гестации 14 (+6) нед, что открывает возможности для проведения адресной и своевременной профилактики.

Ключевые слова: преэклампсия, предикторы, модели прогнозирования

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Шигабутдинова Т.Н. Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности. Гинекология. 2021; 23 (5): 428–434. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201213

REVIEW

Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy

Rushania I. Gabidullina^{✉1}, Albina V. Ganeeva¹, Tatiana N. Shigabutdinova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To examine the current state of the problem of the prediction of preeclampsia in early pregnancy.

Materials and methods. The article provides an overview of publications based on search results in electronic resources PubMed, Elibrary, EMBASE and Google Scholar.

Results. The currently known predictors of preeclampsia can be divided into biochemical and hemodynamic. A number of markers demonstrate prognostic value already in the early stages of gestation. To predict preeclampsia, algorithms are created. They include various combinations of its predictors and maternal risk factors.

Conclusion. Prediction of preeclampsia is gradually moving from theory to practice. The instruments of its early forecasting – before the gestational age of 14 weeks 6 days – are becoming available. That opens up opportunities for targeted and timely prevention of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, predictors, forecasting models

For citation: Gabidullina RI, Ganeeva AV, Shigabutdinova TN. Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy. Gynecology. 2021; 23 (5): 428–434. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201213

Преэклампсия (ПЭ) является грозным осложнением беременности, которое ежегодно уносит жизни 76 тыс. матерей и 500 тыс. новорожденных. Доказанной мерой профилактики ПЭ в группе высокого риска является применение малых доз аспирина. Эффективность профилактики во многом определяется точностью и своевременностью ее назначения – до 14 (+6) нед гестации [1]. Таким образом, не позднее этого срока мы должны выделить пациенток высокого риска – тех, кому назначим данный

препарат. Поэтому так необходимо рутинное определение ранних и точных предикторов ПЭ, которые на границе I и II триместров сигнализировали бы о запущенном в организме каскаде событий и дали возможность своевременного и адресного назначения аспирина. Широкомасштабный скрининг, осуществляемый подобным эффективным инструментом, позволил бы значительно улучшить показатели материнской, а также перинатальной заболеваемости и смертности.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Габидуллина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ.
E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Ганеева Альбина Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ.
E-mail: a.v.ganeeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1971-9141

Шигабутдинова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГАЗУЗ ГКБ №7. E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

[✉]Rushania I. Gabidullina – D. Sci (Med.), Prof., Kazan State Medical University.
E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Albina V. Ganeeva – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University.
E-mail: a.v.ganeeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1971-9141

Tatiana N. Shigabutdinova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №7.
E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

Таблица 1. Предикторы преэклампсии

Table 1. Predictors of preeclampsia

Группы предикторов	Подгруппы предикторов	Предикторы	С какого срока определена прогностическая значимость
1. Биохимические предикторы	1.1. Определяемые в крови	Плацентарный фактор роста (PlGF)	I триместр
		Металлопротеинкиназа из семейства белковых пептидаз (ADAM-12)	I триместр
		Растворимая тирозинкиназа (sFlt-1)	II триместр
		Растворимый эндоглин (sEng)	II триместр
		Гликопротеин, вырабатываемый трофобластом (PAPP-A)	I триместр
		Плацентарный протеин 13 (PP-13)	I триместр
		Лептин	I триместр
		Активин А	I триместр
		Ингибин А	I триместр
		Хорионический гонадотропин	Данные разнятся
		МикроРНК	I триместр
	Колептин	I триместр	
	Гликозилированный фибронектин	За 4 нед до манифестации ПЭ	
	Мочевая кислота	II триместр	
1.2. Определяемые в моче	Растворимый эндоглин (sEng)	I триместр	
	Соотношение кальций/креатинин	С 18-й недели гестации	
2. Гемодинамические предикторы	2.1. Системные	Среднее артериальное давление	I триместр
		Динамика артериального давления в ходе гестации	II триместр
		Краткосрочная вариабельность артериального давления (суточное мониторирование)	I триместр
		Долгосрочная (межвизитовая) вариабельность артериального давления	I триместр
	2.2. Локальные	Пульсационный индекс маточных артерий	I триместр
		Индекс резистентности маточных артерий	I триместр

Что мы имеем сегодня? Рутинно прогнозирование ПЭ пока осуществляется путем определения материнских факторов риска. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE), а также Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) основывают на этом свои рекомендации по назначению аспирина [2, 3]. Аналогичный подход отражен и в действующих клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2016 г., утвержденных в Российской Федерации [4]. К факторам высокого риска по-прежнему относится перенесенная ПЭ. Хорошо известно, что женщины с ПЭ в анамнезе имеют повышенный риск ее рецидива. Актуальными факторами умеренного риска остаются первая беременность, новый партнер, беременность, наступившая вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие, поздний репродуктивный возраст, семейный анамнез ПЭ и экстрагенитальных заболеваний, включая ожирение [2, 5–7]. Ряд факторов, таких как ожирение и хронические заболевания, может быть скорректирован до беременности, что позволяет снизить риск развития ПЭ [8]. Согласно инициативе Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), с прогностической точки зрения в медицинской карте должны быть отражены следующие материнские характеристики: возраст, масса тела, рост, этническая принадлежность матери (европеоидная, афрокарибская, южноазиатская, восточноазиатская, смешанная), анамнез акушерских заболеваний [нерожавшая, рожавшая без ПЭ в анамнезе, рожавшая с ПЭ в анамнезе, интервал (в годах) между настоящей беременностью и рождением последнего ребенка, срок беремен-

ности при родах (количество недель) и масса тела ребенка от предыдущей беременности при рождении позже 24 нед, семейный анамнез ПЭ, метод зачатия (спонтанный, стимуляция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение)], курение, хроническая гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром в анамнезе [1].

Известные на сегодня доклинические маркеры ПЭ, или предикторы, можно подразделить на биохимические и гемодинамические. Безусловно, наибольший интерес представляют те из них, что выявляются в I или начале II триместров беременности. Систематический обзор публикаций о раннем прогнозировании ПЭ, вышедший в конце 2019 г., охватил 160 биохимических, 6 биофизических (гемодинамических) и 14 ультразвуковых маркеров. Однако следует отметить, что ни один из них не показал достаточной чувствительности и специфичности при изолированном применении [9]. Поэтому в настоящее время делается упор на создание комплексных моделей прогнозирования на основе определения сразу нескольких прогностических факторов.

Наиболее известные на сегодняшний день предикторы ПЭ представлены в табл. 1.

Биохимические маркеры ПЭ – это преимущественно пептиды, выделяемые плацентой. Как известно, у беременных с последующим развитием ПЭ плацента находится в состоянии гипоксии вследствие неполной инвазии трофобласта и нарушения процесса ремоделирования сосудов. Это ведет к дисбалансу продуцируемых плацентой биологически активных веществ [10]. Среди биомаркеров следует особо выделить **про- и антиангиогенные факторы**. У беременных с последующим развитием ПЭ наблюдается снижение

концентрации **проангиогенных факторов** уже в I триместре беременности, в частности плацентарного фактора роста, а также металлопротеинкиназы ADAM-12 [11, 12].

Плацентарный фактор роста (ПФР) – на сегодня важнейший биохимический маркер, имеющий убедительную доказательную базу. ПФР представляет собой белок, вырабатываемый преимущественно трофобластом и относящийся к группе факторов роста эндотелия сосудов [12]. В упомянутом ранее обзоре В. Mosimann и соавт. показано, что в 84% охваченных исследований ПФР продемонстрировал свою значимость в предикции ПЭ [9]. Определение именно ПФР включено в модель прогнозирования ПЭ, рекомендованную Международной федерацией гинекологии и акушерства FIGO в 2019 г. [1].

ADAM-12 – металлопротеинкиназа из семейства белковых пептидаз, обладающая протеолитической активностью против белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP). Известно, что ADAM-12 участвует в контроле роста плода. В исследовании К. Goetzinger и соавт. данный маркер продемонстрировал возможность предикции ПЭ: медиана его значений в группе пациенток с последующей ПЭ была значимо ниже, чем в контроле (0,81 vs 1,01 МоМs; $p < 0,04$). При фиксированном уровне ложноположительных результатов в 10% случаев определение ADAM-12 в сочетании с материнскими факторами риска выявило 50% беременных, у которых позже развилась ПЭ [13]. К. Ratnik и соавт. предложена новая тест-система bPLEX, сочетающая одномоментное определение шести биохимических маркеров ПЭ (ADAM-12, растворимый эндоглин, лептин, ПФР, растворимая тирозинкиназа и Pentraxin 3). На данный момент опубликованы данные об апробировании bPLEX в III триместре, показавшие высокую эффективность системы в прогнозировании ПЭ за 10–62 дня до ее манифестации. В сочетании с материнскими факторами риска чувствительность метода достигала 100%, специфичность – 96,9% [14]. Остается ожидать результатов применения тест-системы на более ранних сроках.

Известно, что у пациенток с последующим развитием ПЭ возрастает концентрация **антиангиогенных факторов**. Эта подгруппа предикторов ПЭ представлена растворимой тирозинкиназой и растворимым эндоглином.

Растворимая тирозинкиназа (sFlt-1), наравне с ПФР, является одним из наиболее изученных биомаркеров ПЭ. В 2003 г. J. Karumanchi и соавт. обнаружили повышение концентрации sFlt-1 в плаценте женщин, перенесших ПЭ, и представили ее в качестве сывороточного маркера ПЭ [15]. С тех пор опубликовано большое количество работ, посвященных sFlt-1 как предиктору ПЭ. Однако следует подчеркнуть, что рост концентрации sFlt-1, прогнозирующий развитие ПЭ, отмечается лишь во II триместре. В I триместре гестации большинством исследований не было найдено ее прогностической значимости в отношении развития ПЭ [9]. Таким образом, sFlt-1 нельзя назвать ранним ее предиктором.

Растворимый эндоглин (sEng) – антиангиогенный белок, выделяемый в высоких концентрациях плацентой при развитии ПЭ. Он ингибирует передачу сигналов трансформирующего фактора роста β в сосудистую сеть. В то время как одни исследователи сообщают о повышении уровня sEng во II триместре на фоне развивающейся ПЭ, другие не подтверждают этот факт [9, 16, 17].

Таким образом, манифестации ПЭ предшествует недостаток проангиогенных факторов, фиксируемый уже в I триместре, и избыток противангиогенных, определяемый начиная со II триместра гестации. Указанный дисбаланс является одной из составляющих патогенеза ПЭ и создает

предпосылки для прогнозирования ее развития. Ряд методик основан именно на выявлении соотношения про- и антиангиогенных факторов: sFlt-1 с PlGF, sEng с PlGF [18, 19].

Помимо проангиогенных факторов в качестве ранних предикторов ПЭ могут выступать иммунобиологические пептиды плаценты: RAPP-A и плацентарный протеин 13 (PP-13). Снижение их концентрации в I триместре ассоциировано с развитием ПЭ [20–22].

RAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) – гликопротеин, вырабатываемый трофобластом и широко используемый при проведении скрининга на хромосомные аномалии плода. Десятки исследований, в том числе многоцентровые, показали его прогностическую значимость и в отношении ПЭ: низкий уровень RAPP-A обусловлен дефектами плацентации, лежащими в основе патогенеза данного осложнения гестации. Так, по результатам исследования S. Luewan и соавт., проведенного с участием 3663 беременных, уровень RAPP-A ниже 10-го перцентиля был ассоциирован с развитием ПЭ – относительный риск (ОР) составил 3,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,19–4,88. При этом отмечалась тенденция к ранней ее манифестации (ОР 9,26; 95% ДИ 2,33–36,87) [20]. В РФ определение RAPP-A проводится по программе обязательного медицинского страхования всем беременным на сроке 11–13 нед 6 дней, что открывает возможности для масштабного скрининга населения и в отношении ПЭ [4].

PP-13 (плацентарный протеин 13) – специфический белок плаценты, участвующий в процессе плацентации и ремоделирования сосудов. При нормально протекающей беременности его концентрация в сыворотке нарастает вплоть до родоразрешения [23]. При развитии ПЭ уже с 5–7 нед гестации наблюдается значимое снижение уровня PP-13 в сравнении с неосложненной беременностью [21, 22]. Таким образом, PP-13 можно назвать одним из наиболее ранних биомаркеров ПЭ. По данным А. Soongsatitanon и соавт., опубликованным в 2020 г., на сроке 11–13 нед метод определения PP-13 в сочетании с доплерометрией маточных артерий имеет чувствительность 58,6%, специфичность – 62,9% [23].

К ранним биохимическим маркерам ПЭ относят и **эндокринные факторы** плаценты (лептин, активин А, ингибин А), поскольку их увеличение начиная с I триместра беременности также ассоциировано с развитием ПЭ [24–26]. **Хорионический гонадотропин** продемонстрировал противоречивые результаты. Из 20 публикаций последних лет в 13 (65%) говорилось об отсутствии его прогностической ценности, в 3 – о высокой его концентрации в I триместре у пациенток с дальнейшим развитием ПЭ, в 4 – наоборот, о низких его значениях в этой группе [9].

Активный интерес привлекают сегодня **микроРНК** в качестве инновационных биомаркеров ПЭ. Это класс короткоцепочечных некодирующих РНК, регулирующих экспрессию генов путем связывания с определенными участками матричных РНК [27]. Регуляция экспрессии генов посредством микроРНК является высокоспецифичным процессом для морфогенеза клеток и тканей, в том числе в эмбриональном периоде и в условиях патологии. Выделены специфичные для плаценты микроРНК, синтезируемые синцитиотрофобластом [28]. Изменения в плаценте, обуславливающие развитие ПЭ, сопровождаются изменениями в экспрессии микроРНК, определяемых в сыворотке крови матери. В исследовании А. Тагса и соавт., опубликованном в 2020 г., описана прогностическая состоятельность комбинации из трех микроРНК (MMP11, SL6A2, IL18BP) начиная с 11 нед гестации (чувствительность метода – 83%, специфичность – 94%) [29]. В работе I. Hromadnikova и соавт. (2019 г.)

изменение экспрессии miR-517-5p, miR-520a-5p, miR-525-5p на сроке 10–13 нед было также ассоциировано с развитием ПЭ (чувствительность метода – 84, 73, 68%, специфичность – 70, 86, 84% соответственно) [30].

К наиболее ранним биомаркерам ПЭ следует отнести **копептин**, являющийся предшественником вазопрессина. Роль вазопрессина в патогенезе ПЭ хорошо изучена. При развитии ПЭ концентрация копептина значительно возрастает, по некоторым данным, уже с 6-й недели гестации [31].

Не ранним, но относительно новым маркером можно назвать **гликозилированный фибронектин** сыворотки крови матери. Его концентрация, по данным E. Nuhn и соавт. (2020 г.), значительно увеличивается за 4 нед до манифестации ПЭ (площадь под кривой «концентрация–время» 0,94; 95% ДИ 0,90–0,97). Плодовый фибронектин, определяемый в отделяемом влагалища, известен в качестве предиктора преждевременных родов, однако в данном случае речь идет о материнском фибронектине [32]. Не исключено, что дальнейшие исследования смогут выявить его прогностическую ценность и на более ранних сроках.

В метаанализе I. Bellos и соавт., опубликованном в 2020 г., описывается увеличение концентрации **мочевой кислоты** в сыворотке пациенток с развивающейся ПЭ. Примечательно, что значимая разница в сравнении с контролем определяет уже с I триместра беременности. Однако на сегодняшний день высокую чувствительность в отношении прогнозирования ПЭ имеет лишь определение мочевой кислоты во II и III триместрах (78,6 и 76,7% соответственно) [33].

Помимо сывороточных биохимических маркеров ПЭ предлагаются также методики определения предикторов ПЭ в моче беременной женщины, что могло бы послужить основой для создания домашних тест-систем. Так, проспективное исследование K. Prajapati и соавт. (2020 г.), проведенное с участием 500 беременных женщин, показало, что соотношение **кальций/креатинин** в моче <0,04 предшествует развитию гипертензивных расстройств, включая ПЭ и эклампсию. Это обусловлено снижением выделения кальция при увеличении выделения креатинина при начальном поражении почек, предшествующем манифестации ПЭ. Однако по имеющимся на сегодня данным прогнозирование возможно лишь с 18 нед гестации (чувствительность метода – 80%, специфичность – 98%). Указанные изменения говорят об уже запущенной цепочке патогенеза ПЭ, что, к сожалению, не открывает возможностей для своевременного назначения аспирина [34]. Однако перспективным в плане ранней диагностики может оказаться определение в моче sEng, упоминавшегося ранее. Z. Reis и соавт. (2020 г.) определяли его в моче пациенток на сроке до 20 нед гестации. Средний срок составлял 13,1±3,8 нед в группе беременных с дальнейшим развитием ПЭ, 12,5±4,1 нед – в группе с неосложненным течением беременности. Исследование выявило снижение экскреции sEng у пациенток с последующим развитием ПЭ. Авторами предлагается оценивать соотношение sEng/креатинин в моче с целью доклинической диагностики ПЭ [35].

Таким образом, мы имеем большой спектр доказанных, а также требующих дальнейшего изучения биохимических маркеров ПЭ. Несмотря на то что ни один из них нельзя назвать достаточно надежным для изолированного применения, использование биомаркеров в различных моделях прогнозирования ПЭ существенно увеличивает чувствительность и специфичность последних.

Гемодинамические предикторы ПЭ можно подразделить на локальные и системные. **Локальные**, или **ультразвуковые, тесты** преимущественно связаны с определением

резистентности кровотока в маточных артериях. В норме, при полноценной инвазии трофобласта, наблюдается постепенное снижение резистентности маточного кровотока по мере прогрессирования беременности. Поэтому высоко-резистивный кровоток в маточных артериях, отражая неполноценность инвазии трофобласта, уже давно известен в качестве фактора прогнозирования ПЭ [36].

Наибольшую доказательную базу в качестве предиктора больших акушерских синдромов имеет **пульсационный индекс** маточных артерий (ПИ). Это отношение разницы максимальной и минимальной скоростей кровотока к средней скорости кровотока в сосуде. В большинстве исследований чувствительность метода составляет менее 75% при изолированном использовании. Так, к примеру, в работе M. Oancea и соавт. (2020 г.) чувствительность составила 61,5%, специфичность – 63,8% [37]. Большинство авторов берут в расчет среднее значение между показателями ПИ в правой и левой маточных артериях. Именно ПИ, определяемый, как правило, в ходе скрининга на сроке 11–14 нед, включен в качестве ультразвукового предиктора в большинство предлагаемых моделей раннего прогнозирования ПЭ [9]. Приказ 1130н, вступивший в силу 1 января 2021 г., гласит, что в целях определения риска ПЭ на сроке беременности 11–14 нед беременной должно выполняться ультразвуковое доплеровское исследование маточных артерий с определением ПИ. Таким образом, с января 2021 г. определение ПИ маточных артерий входит в протокол первого ультразвукового скрининга, что, несомненно, имеет большое значение для практикующего врача [38].

Другим показателем резистивности маточного кровотока является **индекс резистентности маточных артерий** (ИРМА). L. Carbillon (2012 г.) на основе проведенного анализа высказывал мнение, что ИРМА более предпочтителен как маркер ПЭ, нежели ПИ, так как последний имеет большой коэффициент вариации в различных исследованиях. Он связывает высокий индекс резистентности с ранней манифестацией ПЭ [36]. В исследовании A. Nagpal и соавт. (2020 г.) развитие ПЭ было ассоциировано с наличием высокого (>0,63) ИРМА в сочетании с дикротическими выемками. Определение резистивности кровотока проводилось на сроке 12–16 нед. Чувствительность метода при названной комбинации ультразвуковых маркеров составила 82,6%, специфичность – 85,4% [39].

Тема **системных** гемодинамических изменений в качестве факторов прогнозирования ПЭ в акушерстве является малоисследованной. Нормальная беременность сопровождается значительными изменениями гемодинамики: системной вазодилатацией (минимальная резистивность сосудов наблюдается во II триместре), увеличением сердечного выброса (максимум достигается в начале III триместра), увеличением объема циркулирующей крови [2]. Развитие ПЭ сопровождается нарушением описанных адаптивных процессов задолго до манифестации клинических симптомов. В большей части научных публикаций по этой теме описывается прогностическая значимость среднего артериального давления – АД (срАД). Оно рассчитывается по формуле:

$$(САД+2ДАД)/3,$$

где САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД [40].

По данным большинства авторов, в случае развития ПЭ значимое увеличение срАД наблюдается уже в I триместре беременности [2, 40]. В исследованиях срАД демонстрирует более высокие значения в случаях ранней ПЭ, однако данный фактор имеет прогностическую ценность и в отношении развития поздней ПЭ [41]. С. Nobles и соавт. (2020 г.) определяли срАД у 1228 здоровых женщин в прекоцепционный

период и на малом сроке гестации (4 нед). Согласно полученным результатам изменение срАД на 2 мм рт. ст. за этот период ассоциировано с развитием ПЭ (ОР 11,21; 95% ДИ 1,01–1,45). В целом срАД в прекоцепционный период было значимо выше у пациенток с дальнейшим развитием ПЭ в сравнении с пациентками с неосложненной беременностью. Максимальное среднее его значение наблюдалось в группе с последующим развитием ранней ПЭ – $87,3 \pm 6,7$ мм рт. ст. [42].

Ряд публикаций посвящен изучению динамики АД в ходе гестации до развития клинической картины ПЭ. Еще в 1997 г. D. Ayala и соавт. привели результаты сравнительного анализа динамики срАД (по данным суточного мониторинга) в ходе гестации у 71 пациентки с нормальным АД и у 42 женщин с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ). При неосложненном течении беременности участницы демонстрировали стойкое снижение срАД до 21 нед гестации, что сменялось постепенным его нарастанием, к родам показатели возвращались к исходным значениям. У беременных с дальнейшим развитием гестационной артериальной гипертензии наблюдались стабильные значения срАД до 22 нед без тенденции к снижению. Во второй половине гестации отмечался линейный рост срАД. Исходя из полученных данных было вынесено предположение, что стабильное АД без тенденции к снижению в первой половине беременности может выступать в качестве предиктора гипертензивных расстройств во второй ее половине [43].

В недавней статье M. Waibing и соавт. (2020 г.) рассматривается динамика АД с точки зрения наличия периода его снижения в середине гестационного периода – на сроке 18–24 нед (the mid-trimester drop in blood pressure) – и ее траектории. На данных сроках беременности отмечается минимальное сопротивление периферических сосудов, чем и обусловлено снижение АД. Отсутствие такового, по данным авторов, является доклиническим проявлением развивающихся гипертензивных расстройств беременности, включая ПЭ. Финальная модель прогнозирования учитывала значения САД и ДАД, динамику срАД, индекс массы тела до беременности и срок беременности при первой явке (площадь под кривой «концентрация–время» $0,802$; 95% ДИ $0,708–0,895$) [44].

В последние годы опубликовано большое количество работ, посвященных вариабельности артериального давления (ВАД) как предиктора ряда заболеваний в кардиологии и неврологии. Доказана его прогностическая значимость в отношении когнитивных расстройств, а также ряда жизнеугрожающих состояний: инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [45–48]. ВАД – это его изменчивость на протяжении определенного промежутка времени: нескольких минут, часов, недель и т.д. Увеличение ВАД во многом определяется повреждением хемо- и барорецепторного аппарата при системных поражениях стенок сосудов [49].

Наши собственные исследования, опубликованные ранее, показали прогностическую значимость ВАД в отношении развития ПЭ. Оценивалась ВАД между визитами, интервал между которыми составлял 2 нед (долгосрочная ВАД). Выяснилось, что у пациенток с неосложненной беременностью изменчивость ВАД между визитами была низкой на протяжении всей беременности. У пациенток с исходной нормотензией, у которых впоследствии развилась ПЭ, мы наблюдали высокую амплитуду колебаний АД уже начиная с I триместра гестации (несмотря на нормальные на тот момент параметры АД). Таким образом, у беременных с исходной нормотензией высокая долгосрочная ВАД в I (более 5 мм рт. ст.) и II (более 5,5 мм рт. ст.) триместрах предшествовала манифестации ПЭ. Была предложена модель прогнозирования ПЭ, основанная на выявлении комбинации высокой

вариабельности САД с высоким ИРМА в I триместре (более 0,75). Частота развития ПЭ при данной комбинации маркеров составила 73%. Таким образом, согласно нашим данным, определение межвизитовой ВАД вместе с оценкой ИРМА позволяет прогнозировать ПЭ начиная с 12 нед гестации. Профилактическое назначение низких доз аспирина женщинам с данной комбинацией маркеров было признано эффективным [50, 51]. На основе созданной модели была разработана компьютерная программа для автоматизированного расчета риска ПЭ и задержки роста плода – ЭКАПП («Электронная карта ведения беременности с определением риска развития преэклампсии на основании вариабельности артериального давления и резистентности маточного кровотока», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018660666 от 28.08.2018).

ВАД может быть оценена также в ходе суточного мониторинга АД. Так, по данным V. Nuckols и соавт. (2020 г.), повышение краткосрочной ВАД в I триместре гестации обусловлено уплотнением стенки аорты и ассоциировано с последующим развитием ПЭ (ОР 1,94; 95% ДИ 1,27–2,99) [52]. Данное исследование, проведенное с участием 139 женщин, не противоречит результатам D. Ayala и соавт., Н.К. Рунихиной и соавт., опубликованным ранее [53, 54]. Безусловно, ВАД как предиктор ПЭ требует дальнейшего изучения с применением многоцентровых исследований.

Говоря о мировой практике прогнозирования ПЭ, следует вернуться к тому, что научное сообщество сосредоточено на разработке комплексных моделей прогнозирования, основанных на определении сразу нескольких предикторов. Можно сказать, что большинство публикаций последних лет по этой теме освещает поиск не столько новых маркеров ПЭ, сколько наиболее удачной комбинации из уже известных. В 2020 г. опубликован систематический обзор E. Antwi и соавт., где освещены работы последних 20 лет, представляющие различные алгоритмы прогнозирования ПЭ. Каждый из них сочетает в себе определение трех маркеров и более. В статье упоминается 31 предиктор ПЭ в различных комбинациях, из них 12 были представлены материнскими факторами риска, 15 – биохимическими и лишь 4 – гемодинамическими маркерами. Наиболее часто в качестве составляющих моделей прогнозирования использовались такие предикторы, как индекс массы тела, ПИ маточных артерий и ПФР [55]. Безусловно, создание алгоритмов скрининга сегодня немыслимо без разработки компьютерных программ на их основе, позволяющих проводить автоматизированные расчеты риска развития ПЭ.

В 2019 г. по результатам работы экспертного совета, включавшего ведущих акушеров-гинекологов мира, была выпущена инициатива FIGO по ПЭ. В документе представлены алгоритмы скрининга ПЭ, применимые в I триместре. Комплексный скрининг, являющийся предпочтительным, включает:

- оценку материнских факторов риска;
- измерение срАД;
- определение ПФР в сыворотке;
- измерение ПИ маточных артерий (в расчет берется наименьшее значение из двух).

Калькулятор для расчета индивидуального риска ПЭ представлен на сайте (<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>) и находится в свободном доступе. Разработано также мобильное приложение The Fetal Medicine Foundation. Риск развития ПЭ следует считать высоким, если полученный результат составляет ≥ 1 из 100. В этом случае рекомендован ежедневный прием аспирина на ночь в дозировке ~ 150 мг, начиная с 11–14 (+6) нед гестации. Прием препарата следует продолжить до 36 нед беременности, когда происходит разрешение или диагностируется ПЭ.

При ограниченных ресурсах применим двухэтапный алгоритм. На первом этапе проводится рутинный скрининг, ему подлежат все беременные. Он включает оценку материнских факторов риска и сРАД. На втором этапе у отобранных пациенток определяются ПФР и ПИ маточных артерий. Комбинированный скрининговый подход позволяет выявить раннюю ПЭ с чувствительностью до 93% и частотой ложноположительных результатов 5% [1].

Таким образом, FIGO предлагает многообещающую модель прогнозирования и алгоритм скрининга ПЭ для широкомасштабного внедрения в практику.

Каковы же перспективы повышения эффективности профилактики ПЭ? Безусловно, они заключаются в продолжении поиска ранних ее маркеров и создании новых моделей прогнозирования, а значит, в увеличении прицельности назначения аспирина. И, конечно, в поиске новых средств профилактики. Возможно, это будут статины или метформин. Исследования на животных, а также пилотные исследования на людях показали их эффективность [56, 57]. Докажут ли они свою состоятельность, покажет время. В настоящее время ведутся многоцентровые исследования.

Таким образом, на сегодняшний день методы прогнозирования ПЭ лишь начинают входить в рутинную практику. Мы имеем уверенные перспективы для дальнейшей разработки комбинаций из «простых» методов предикции, которые смогли бы применяться на местах и позволили выделять группу риска для прицельного наблюдения и эффективной направленной профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Ходжаева З.С., Яроцкая Е.Л., Баранов И.И. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):32-60 [Khodzhaeva ZS, Yarotskaya EL, Baranov II. Initsiativa po preeklampsii Mezhdunarodnoi federatsii ginekologii i akusherstva (FIGO): prakticheskoe rukovodstvo po skriningu v I trimestre i profilaktike zabolevaniya. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;7(4):32-60 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-14003
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline. 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng133. Accessed: 20.10.2021.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion No. 638: first-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015;126:25-7.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-3484. М., 2016 [Adamyan LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV, et al. Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol), utv. MZ RF 7 iyunya 2016 №15-4/10/2-3484. Moscow, 2016 (in Russian)].
- Boutin A, Gasse C, Demers S, et al. Maternal Characteristics for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017;40(5):572-8. DOI:10.1016/j.jogc.2017.07.025
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135:237-60.
- Sandström A, Snowden JM, Höijer J, et al. Clinical risk assessment in early pregnancy for preeclampsia in nulliparous women: A population based cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(11):1-16.
- Wainstock T, Sergienko R, Sheiner JE. Who Is at Risk for Preeclampsia? Risk Factors for Developing Initial Preeclampsia in a Subsequent Pregnancy. *J Clin Med*. 2020;9:1103. DOI:10.3390/jcm9041103
- Mosimann B, Amylidi-Mohr S, Surbek D, et al. First trimester screening for preeclampsia – a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2019;39(1):1-11. DOI:10.1080/10641955.2019.1682009
- Amaral LM, Wallace K, Owens M, et al. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;198:61.
- Duan H, Zhao G, Xu B, et al. Maternal Serum PLGF, PAPPa, β-hCG and AFP Levels in Early Second Trimester as Predictors of Preeclampsia. *Clin Lab*. 2017;63(5):921-5.
- Capriglione S, Plotti F, Terranova C, et al. Preeclampsia and the challenge of early prediction: reality or utopia? State of art and critical review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;33(4):677-86. DOI:10.1080/14767058.2018.1495191
- Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, et al. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med*. 2013;32:1593-600.
- Ratnik K, Rull K, Hanson E. Single-Tube Multimarker Assay for Estimating the Risk to Develop Preeclampsia. *J Appl Lab Med*. 2020;5(6):1156-71.
- Karumanchi J, Roberts J, Taylor R. First-trimester placental growth factor, SFLT-1, and risk for preeclampsia. *AJOG*. 2003;189(6):14.
- Robinson J, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):174.e1-e5.
- Maynard S, Simas T, Bur L. Soluble Endoglin for the Prediction of Preeclampsia in a High Risk Cohort. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):330-41.
- Stepan H, Herraiz I, Schlembach D. Implementation of the sFlt-1/PLGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):241-6.
- Николаева А.Е., Кайка И.А., Юабова Е.Ю., и др. Преэклампсия. Возможности прогнозирования. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017;1:8-12 [Nikolaeva AE, Kajka IA, Yuabova EY, et al. Preeklampsiya. Vozmozhnosti prognozirovaniya. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2017;1:8-12 (in Russian)].
- Luewan S, Teja M, Sirichotiyakul S, et al. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018;59(1):55-9. DOI:10.11622/smedj.2017034
- Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: A prospective longitudinal study. *BJOG*. 2008;115:1465-72.
- Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, et al. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2009;29:1103-8.
- Soongsatitanon A, Phupong V. Prediction of preeclampsia using first trimester placental protein 13 and uterine artery Doppler. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;16:1-6. DOI:10.1080/14767058.2020.1849127
- Taylor BD, Ness RB, Olsen J, et al. Serum Leptin Measured in Early Pregnancy Is Higher in Women With Preeclampsia Compared With Normotensive Pregnant Women. *Hypertension*. 2015;65:594-9.
- Akolekar R, Etcheharay A, Zhou Y, et al. Maternal serum activin A at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25:320-7.
- Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, et al. Maternal plasma inhibin A at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2009;29:753-60.
- Низяева Н.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., и др. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии. *Вестник РАМН*. 2015;70(4):484-92 [Nizyaeva NV, Kan NE, Tyutyunnik VL, et al. MikroRNK kak vazhnye diagnosticheskie predvestniki razvitiya akusherskoi patologii. *Vestnik RAMN*. 2015;70(4):484-92 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70.i4.1416

28. Yin Y, Liu M, Yu H, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis and prediction of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:121-32.
29. Tarca AL, Romero R, Erez O, et al. Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:1-12. DOI:10.1080/14767058.2019.1685964
30. Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, Krofta L. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2972. DOI:10.3390/ijms20122972
31. Bellos I, Pergialiotis V, Papanagioutou A. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:66-73. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.04.051
32. Huhn EA, Hoffmann I, De Tejada BM, et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:128.
33. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, et al. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2020;22(5):826-34.
34. Prajapati K, Nakum K. Prospective study to analyze calcium creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Int J Med Biomed Stud.* 2020;4(3):52-6.
35. Reis ZS, Pereira JB, Aparecida CA, et al. Soluble endoglin in urine as an early-pregnancy preeclampsia marker: antenatal longitudinal feasibility study. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40:1-6. DOI:10.1080/01443615.2020.1789851
36. Carbillon L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):877-83.
37. Oancea M, Grigore M, Ciortea R, et al. Uterine Artery Doppler Ultrasonography for First Trimester Prediction of Preeclampsia in Individuals at Risk from Low-Resource Settings. *Medicina.* 2020;56:428. DOI:10.3390/medicina56090428
38. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Приказ Минздрава России №1130н от 20.10.2020 [Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". Приказ Минздрава России №1130н от 20.10.2020 (in Russian)].
39. Nagpal A, Nagpal D, Nagpal L. Role of uterine artery doppler at 12 to 16 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia in women: an observational study. *Int J Clin Obstet Gynaecol.* 2020;4(2):317-20.
40. Gasse C, Boutin B, Cotéc M, et al. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:178-82.
41. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:8-15.
42. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, et al. Preconception Blood Pressure and Its Change Into Early Pregnancy Early Risk Factors for Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Hypertension.* 2020;76:1-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14875
43. Ayala D, Hermida R, Mojon A, et al. Blood Pressure Variability During Gestation in Healthy and Complicated Pregnancies. *Hypertension.* 1997;30:611-8.
44. Baibing M, Xiaozhong W, Shanshan L, et al. Parameterization of the mid-trimester drop in blood pressure trajectory during pregnancy and its utility for predicting preeclampsia. *J Hypertens.* 2020;38:1355-66.
45. Godai K, Kabayama M, Gondo Y, et al. Day-to-day blood pressure variability is associated with lower cognitive performance among the Japanese community-dwelling oldest-old population: the SONIC study. *Hypertens Res.* 2020;43:404-11.
46. De Heus RA, Reumers SF, van der Have A. Day-to-Day Home Blood Pressure Variability is Associated with Cerebral Small Vessel Disease Burden in a Memory Clinic Population. *J Alzheimer's Dis.* 2020;74(2):463-72.
47. Visaria A, Amorosa L. Measurement-to-measurement blood pressure variability as a predictor of cardiovascular disease outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1947. DOI:10.1016/S0735-1097(20)32574-2
48. Webb A, Mazzucco S, Li L, et al. Prognostic Significance of Blood Pressure Variability on Beat-to-Beat Monitoring After Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke.* 2018;49:62-7.
49. Mancina G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35(4):15-9.
50. Маянская С.Д., Ганеева А.В., Габидулина Р.И. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии. *Казанский медицинский журнал.* 2019;100(3):42633 [Mayanskaya SD, Ganeeva AV, Gabidullina RI. Variabel'nost' arterial'nogo davleniia u beremennykh s faktorami riska preeklampsii. *Kazanskii medicinskii zhurnal.* 2019;100(3):426-33 (in Russian)].
51. Ганеева А.В. Прогностическая значимость вариабельности артериального давления у беременных группы риска по развитию преэклампсии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2019 [Ganeeva AV. Prognosticheskaia znachimost' variabel'nosti arterial'nogo davleniia u beremennykh gruppy riska po razvitiuu preeklampsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan, 2019 (in Russian)].
52. Nuckols VR, Holwerda SW, Luehrs RE, et al. Beat-to-Beat Blood Pressure Variability in the First Trimester Is Associated With the Development of Preeclampsia in a Prospective Cohort Relation With Aortic Stiffness. *Hypertension.* 2020;76:1-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15019
53. Ayala D, Hermida R, Mojon A, et al. Predictable Blood Pressure Variability in Healthy and Complicated Pregnancies. *Hypertension.* 2001;38:736-41.
54. Рунихина Н.К., Андросова Ю.М., Барт Б.Я. Динамика вариабельности сердечного ритма, артериального давления и состояния когнитивных функций при осложненном гипертензионным синдромом течения беременности. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;3:47-51 [Runihina NK, Androsova YM, Bart BY. Dinamika variabel'nosti serdechnogo ritma, arterial'nogo davleniia i sostoyaniia kognitivnykh funktsii pri oslozhnennom gipertenzionnym sindromom techenii beremennosti. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2011;3:47-51 (in Russian)].
55. Antwi E, Amoakoh-Coleman M, Vieira DL, et al. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia. *PLoS ONE.* 2020;15(4):1-24.
56. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, et al. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(1):40-55. DOI:10.1097/OGX.0000000000000522
57. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:356.e1-15.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU