

## ПРЕДИКЦИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

PREDICTION OF PREECLAMPSIA  
(LITERATURE REVIEW)

**F. Kazanchi**  
**S. Batman**  
**E. Belsky**  
**I. Barkalova**  
**V. Donetsky**

*Summary.* Pre-eclampsia is a multisystem disease that typically affects 2 % to 5 % of pregnant women and is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially when the disease starts early. Globally, 76,000 women and 500,000 babies die each year from this disease. In addition, women in low-resource countries are at higher risk of developing hypertensive disorders during pregnancy and preeclampsia compared to women in high-resource countries. This is because socioeconomic, educational, and environmental disadvantages have historically plagued vulnerable communities, leading to nutritional inequalities, poor nutrition, obesity, and diabetes (before and during pregnancy), which increased the incidence of pregnancy complications, in particular preeclampsia. To date, the incidence of this disease at all stages of pregnancy (1st, 2nd and 3rd trimester) is only increasing, and therefore there is an urgent need for early prediction and prevention of preeclampsia.

*Keywords:* complication of pregnancy, prognosis, preeclampsia.

**Казанчи Фатима Байзетовна**

Ассистент, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Краснодар  
fatima.kazanchi.93@mail.ru

**Батмен Саида Казбековна**

Доцент, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Краснодар  
tkhatl.saida@mail.ru

**Бельский Евгений Анатольевич**

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Краснодар  
Bielskii2000@mail.ru

**Баркалова Ирина Александровна**

Врач-терапевт, Место работы ГБУЗ «Городская поликлиника № 10 г. Краснодара» МЗ КК Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Краснодар  
barkalova695@gmail.com

**Донецкий Виктор Николаевич**

Ассистент, ГБУЗ «Городская поликлиника № 10 г. Краснодара» МЗ КК Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Краснодар  
lipovitin@gmail.com

*Аннотация.* Преэклампсия — мультисистемное заболевание, которым обычно страдают от 2 % до 5 % беременных женщин и которое является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, особенно при раннем начале заболевания [18]. Во всем мире от этого заболевания ежегодно умирают 76000 женщин и 500000 младенцев [18]. Кроме того, женщины в странах с низким уровнем ресурсов подвержены более высокому риску развития гипертензивных нарушений во время беременности и преэклампсии по сравнению с женщинами в странах с высокими ресурсами. Это связано с тем, что социально-экономические, образовательные и экологические неблагоприятные условия исторически преследовали уязвимые сообщества, что приводило к неравенству в питании, некачественному питанию, ожирению и диабету (до и во время беременности), что увеличивало частоту осложнений беременности, в частности преэклампсию. На сегодняшний день показатель возникновения данного заболевания на всех этапах беременности (1-ый, 2-ой и 3-ий триместр) только увеличивается, а следовательно, возникает острая необходимость раннего прогнозирования и предупреждения преэклампсии.

*Ключевые слова:* осложнения беременности, прогноз, преэклампсия.

**П**резеклампсию традиционно определяют, как начало гипертензии, сопровождающееся выраженной протеинурией, после 20 недель беременности. В последнее время определение преэклампсии было расширено. На сегодняшний день на международном уровне определение преэклампсии — это определение, предложенное Международным обществом по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP) [5].

Согласно ISSHP, преэклампсия определяется как систолическое артериальное давление на уровне  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление на уровне  $\geq 90$  мм рт.ст. по крайней мере в двух измерениях с интервалом в 4 часа у ранее нормотензивных женщин и сопровождается  $\geq 1$  из следующих новых: — начальные условия в или после 20 недель беременности. Протеинурия: белок суточной мочи  $\geq 300$  мг/сут; соотношение белок/креатинин в разовой моче  $\geq 30$  мг/ммоль или  $\geq 0,3$  мг/мг, или анализ мочи с помощью тест-полосок  $\geq 2$  [7].

Другие дисфункции материнских органов [21]:

- Острое повреждение почек (креатинин  $\geq 90$  мкмоль/л;  $> 1,1$  мг/дл);
- Поражение печени (например, повышение активности печеночных трансаминаз  $> 40$  МЕ/л) с болью в правом подреберье или эпигастральной области или без нее;
- Неврологические осложнения (включая эклампсию, изменение психического состояния, слепоту, инсульт или, чаще, гиперрефлексию, сопровождающуюся клонусом, сильными головными болями и стойкими зрительными скотомами);
- Гематологические осложнения (тромбоцитопения — число тромбоцитов  $< 150\ 000$ /мкл, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гемолиз);
- Маточно-плацентарная дисфункция (например, задержка роста плода, аномальная форма доплеровской волны пупочной артерии или мертворождение).

Преэклампсию можно разделить на [3]:

- Преэклампсия с ранним началом (с родами в сроке  $< 34 + 0$  нед гестации).
- Преждевременная преэклампсия (с родами в  $< 37 + 0$  недель гестации).
- Преэклампсия с поздним началом (с родами в сроке  $\geq 34 + 0$  недель гестации).
- Преэклампсия в срок (с родами в сроке  $\geq 37 + 0$  недель гестации).

Перечисленные подклассы не исключают друг друга. Преэклампсия с ранним началом связана с гораздо более высоким риском краткосрочной и долгосрочной материнской и перинатальной заболеваемости и смерт-

ности. Доказательства высокого качества продемонстрировали, что раннее начало и преждевременная преэклампсия могут быть эффективно предсказаны с помощью модели, основанной на методе Байеса, которая включает материнские факторы и ряд биологических параметров, измеренных на сроке 11–13 недель беременности. Когда женщины с высоким риском (с расчетным риском  $\geq 1:100$ ) лечатся аспирином в дозе 150 мг на ночь в период с 11 по 14 недель беременности, то частота ранней и преждевременной преэклампсии может быть снижена на 60 % и более [9]. FIGO (Международная федерация гинекологии и акушерства) одобрила эту стратегию «выявления и предотвращения» преэклампсии в первом триместре, и ее практическое руководство было опубликовано в 2019 году [9].

Текущая широкомасштабная дородовая помощь основана на моделях здравоохранения, разработанных в начале 20 века. В 1929 году Министерство здравоохранения Великобритании издало Меморандум о дородовых клиниках, в котором рекомендовалось, чтобы женщины проходили обследование на 16-й неделе беременности, а затем на 24-й и 28-й неделе, раз в две недели до 36-й недели, а затем еженедельно до родов [16]. Не было предложено четкого обоснования сроков или клинического содержания посещений, тем не менее, эти рекомендации установили схему дородовой помощи, которой придерживаются во всем мире и по сей день.

Распространено мнение, что дородовая помощь должна быть сосредоточена вокруг третьего триместра беременности, когда клинически проявляется большинство осложнений и могут быть диагностированы неблагоприятные исходы. Текущий метод мониторинга преэклампсии основан на этой 90-летней схеме лечения, которая требует, чтобы при каждом клиническом посещении женщины обследовались на гипертензию и протеинурию. Однако даже в случае раннего начала заболевания этот подход выявляет артериальную гипертензию и преэклампсию только на поздней стадии проявления, что не обязательно позволяет оптимизировать уход как за матерью, так и за плодом, к примеру стабилизировать АД.

В последнее десятилетие были предприняты значительные усилия по разработке инструментов для стратификации риска и прогнозирования преэклампсии у женщин с высоким риском, а также краткосрочного прогнозирования у женщин с признаками и симптомами преэклампсии и женщин с подтвержденным диагнозом. FIGO собрала вместе международных экспертов для обсуждения и оценки текущих знаний по этой теме и разработки документа, в котором были бы сформулированы вопросы и предложены ключевые действия для снижения бремени для здоровья, связанного с преэклампсией. Цель FIGO, изложенная в этом документе, заключается в следующем [1]:

1. повышать осведомленность о связях между преэклампсией и плохими материнскими и перинатальными исходами, а также о будущих рисках для здоровья матери и потомства, и требовать четко определенной повестки дня для решать эту проблему глобально;
2. создать согласованный документ, который содержит рекомендации по прогнозированию, стратификации риска, мониторингу и лечению преэклампсии во втором и третьем триместрах беременности, а также распространять и поощрять его использование.

Основанный на высококачественных доказательствах, документ описывает текущие глобальные стандарты стратификации риска, мониторинга и лечения преэклампсии во втором и третьем триместре беременности. В нем представлены наиболее прагматичные рекомендации для различных ресурсов с учетом осуществимости, приемлемости и простоты реализации рекомендаций, для значительного снижения медицинского и экономического бремени, вызванного преэклампсией. Предложения предоставляются для различных региональных и ресурсных условий в зависимости от их финансовых, человеческих и инфраструктурных ресурсов, а также для приоритетов исследований для преодоления текущего пробела в знаниях и фактических данных.

Для лечения преэклампсии FIGO рекомендуется следующее [4]:

- Акцент на общественное здравоохранение: международное сообщество должно уделять больше внимания преэклампсии и связям между материнским здоровьем и неинфекционными заболеваниями. Требуется дополнительные усилия для повышения осведомленности о преимуществах дородовых визитов в раннем возрасте, ориентированных на женщин репродуктивного возраста, особенно в странах с низким уровнем ресурсов.
- Стратификация риска и мониторинг у бессимптомных женщин: следует проводить надлежащее антенатальное наблюдение за матерью и плодом для женщин с высоким риском преэклампсии. Там, где позволяют ресурсы, можно включить следующее: руководство по распознаванию симптомов и тому, когда обращаться за медицинской помощью; мониторинг артериального давления в домашних условиях; регулярная формальная клиническая оценка (измерение артериального давления, оценка протеинурии с помощью полосок и, при наличии, анализы на гемоглобин, количество тромбоцитов, креатинин сыворотки и трансаминазы печени); ультразвуковая оценка роста плода и доплерография пупочной артерии; Допплерография маточных артерий.

- Ведение женщин с подтвержденной преэклампсией: женщин с преэклампсией следует обследовать в больнице при первом диагнозе. После этого некоторых женщин можно лечить амбулаторно, как только будет установлено, что их состояние стабильно, и на них можно положиться, чтобы контролировать артериальное давление дома и обращаться за медицинской помощью при повышении / повышении артериального давления. Необходимо обеспечить надлежащее дородовое наблюдение за матерью и плодом. Если позволяют ресурсы, может быть включено следующее: оценка состояния матери по компонентам моделей PIERS (комплексная оценка показателей риска преэклампсии), лабораторное обследование матери, ультразвуковая оценка роста плода, доплерография пупочной артерии и кардиотокография плода.

- Для оценки риска для плода при гипертензивной беременности следует использовать следующее: возраст матери, симптомы и протеинурию с помощью измерительной полоски. Для лечения нетяжелой артериальной гипертензии повышенное артериальное давление следует лечить антигипертензивной терапией с целью достижения систолического артериального давления и диастолического артериального давления, равных или ниже 135 и 85 мм рт.ст. соответственно. Пероральный лабеталол, нифедипин и метилдопа следует рассматривать как антигипертензивные средства первой линии при нетяжелой гипертензии. Тяжелую артериальную гипертензию (систолическое артериальное давление  $\geq 160$  мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление  $\geq 110$  мм рт.ст.) следует срочно лечить антигипертензивной терапией в условиях наблюдения. Сильно повышенное диастолическое артериальное давление следует снизить до целевого уровня 85 мм рт.ст., но постепенно, в течение нескольких часов или дней. нифедипин перорально, лабеталол перорально, лабеталол внутривенно, и внутривенный гидралазин считаются антигипертензивными препаратами первой линии при тяжелой гипертензии. Сульфат магния рекомендуется для профилактики эклампсии, а также в качестве нейропротекторного средства для профилактики перинатальной заболеваемости при преждевременной преэклампсии, требующей родоразрешения в срок <32 недель.

Важно отметить, что множеством исследователей было доказано, что помимо использования в качестве инструмента скрининга в первом триместре, тесты на основе PLGF обладают высокой диагностической точностью у женщин с подозрением на преэклампсию. Не-

давнее проспективное многоцентровое исследование продемонстрировало, что низкие концентрации циркулирующего материнского PLGF обладают высокой чувствительностью (96 %; 95 % ДИ, 89–99) и отрицательной прогностической ценностью (98 %; 95 % ДИ, 93,0–99,5). Исследование показало, что тест Triage PLGF при пороговом значении 100 пг/мл (при этом  $\geq 100$  пг/мл считается нормальным результатом) имел отрицательную прогностическую ценность 98 % при использовании для исключения преэклампсии, требующей родоразрешения в течение следующих 14 дней [12]. Оценка женщин с аномальным результатом менее 12 пг/мл (нижний предел обнаружения) показала высокую специфичность (>90 %) для той же конечной точки. Эти тесты были действительны у женщин с подозрением на преэклампсию, включая женщин с артериальной гипертензией, протеинурией, задержкой роста плода или симптомами, указывающими на преэклампсию, такими как головная боль или боль в эпигастрии. Тест хорошо работает между 20 и 34 неделями беременности.

Авторы продолжили применять эти пороговые значения в прагматическом ступенчатом испытании, чтобы увидеть, повлияло ли знание теста на поведение и результаты. Исследование PARROT продемонстрировало, что в среднем на сроке 32 недели беременности наличие результатов PLGF (с использованием теста Triage PLGF) существенно сокращает время до клинического подтверждения преэклампсии. Высокая отрицательная прогностическая ценность тестов на основе PLGF поддерживает их использование в качестве инструмента «исключения» у женщин с подозрением на недоношенность [20]. Мы предлагаем их использовать вместе с клинической оценкой, чтобы помочь исключить преэклампсию у женщин с подозрением на развитие заболевания. Хотя ангиогенные маркеры могут иметь значение при преэклампсии, учитывая исходное количество женщин с гипертензией и протеинурией с помощью тест-полосок, это еще предстоит установить. Кроме того, необходима дальнейшая работа, чтобы установить ценность повторных измерений PLGF у женщин с подозрением или подтвержденной преэклампсией, особенно после 35 недель.

В исследовании COMPARE оценивались три из этих тестов в одной и той же популяции женщин с использованием пороговых значений, рекомендованных производителем: тест Triage PLGF (Quidel Corporation, Сан-Диего, Калифорния, США), тест DELFIA-Xpress PLGF 1-2-3 (PerkinElmer Inc., Уолтем, Массачусетс, США) и соотношение sFlt-1/PLGF в иммуноанализе Elecsys (Roche Diagnostics, Мангейм, Германия) [17]. Аналогичная эффективность была продемонстрирована при прогнозировании потребности в родах в течение 14 дней у женщин с подозрением на преэклампсию.

Окончательный выбор того, какой анализ использовать, будет зависеть от стоимости, доступности и клинической полезности, такой как простота использования. Тест Triage PLGF и соотношение sFlt-1/PLGF для иммуноанализа Elecsys были рекомендованы Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (NICE) в качестве исключаящего теста на преэклампсию в сроке менее 35 недель [17].

Роль соотношения sFlt-1/PLGF для прогнозирования неблагоприятных исходов, связанных с преэклампсией, изучалась в проспективном исследовании с участием 616 женщин с признаками и симптомами заболевания [11]. Женщины подходили для включения в исследование, если у них было либо повышенное артериальное давление, либо протеинурия и/или такие симптомы, как головная боль, визуальные симптомы, боль в правом подреберье или отек. Первичной конечной точкой было развитие нежелательных явлений со стороны матери и/или плода, связанных с преэклампсией, в течение 2 недель. Побочные явления у матери определялись как сочетание артериальной гипертензии и отклонений от нормы показателей функции печени, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, отека легких или эклампсии. Побочные явления у плода включали указанные роды, задержку роста плода или гибель плода или новорожденного. Побочные эффекты наблюдались у 43,5 % всех пациенток ( $n = 268$ ) и у 33,5 % женщин, поступивших на сроке менее 34 недель беременности ( $n = 268$ ) [10]. У женщин, у которых было нежелательное явление, связанное с преэклампсией, было значительно повышенное соотношение sFlt-1/PLGF по сравнению с теми, у кого его не было (47,0, межквартильный размах [IQR] 15,5–112,2 против 10,8, IQR 4,1–28,6;  $P < 0,001$ ). У женщин, обратившихся на сроке менее 34 недель беременности ( $n = 176$ ), результаты были более поразительными (226,6, IQR 50,4–547,3 против 4,5, IQR 2,0–13,5;  $P < 0,001$ ) [10]. Для женщин, обратившихся до 34 недель беременности, добавление отношения sFlt-1/PLGF к гипертензии и протеинурии значительно улучшило прогноз последующих неблагоприятных исходов (площадь под кривой рабочей характеристики приемника (AUC) 0,93 для гипертензии, протеинурии и Соотношение sFlt-1/PLGF по сравнению с 0,84 только для гипертонии и протеинурии;  $P < 0,001$ ). Роды произошли в течение 2 недель после поступления у 86,0 % женщин с соотношением sFlt-1/PLGF выше 85 по сравнению с 15,8 % женщин с соотношением sFlt-1/PLGF менее 85 (отношение рисков 15,2; 95 % ДИ, 8,0–28,7) [10].

В исследовании PROGNOSIS, проведенном в 14 странах, изучалась способность отношения sFlt-1/PLGF предсказывать отсутствие преэклампсии в течение 1 недели и предсказывать наличие преэклампсии в течение 4 недель у женщин с признаками и симптомами преэклампсии. В это исследование были включены 1050 беремен-

ных женщин в возрасте 18 лет и старше в возрасте 24–36 лет [2].

Показаниями к плановым родам, независимо от гестационного возраста или гипертензивного расстройства, являются осложнения со стороны органов-мишеней, связанные с повышенным риском материнской или перинатальной смерти [8]. Для женщин с преэклампсией ни мочева кислота в сыворотке, ни уровень протеинурии не должны использоваться в качестве показаний к родам.

При сроке <34 недель нет данных, указывающих на то, что женщинам с хронической или гестационной гипертензией будет полезно родоразрешение, если нет особых показаний к родам, как указано выше. В этом гестационном возрасте для женщин с преэклампсией небольшие рандомизированные контролируемые исследования показывают, что выжидательная тактика может улучшить исходы новорожденных без увеличения материнского риска. Однако выжидательная тактика должна осуществляться только там, где имеются адекватные службы для удовлетворения потребностей больной матери и ребенка. На сроке 34 + недель данных для лечения женщин с хронической или гестационной гипертензией немного. Одно исследование сроков родов включало женщин с хронической гипертензией, но у них была либо наложенная преэклампсия, либо «ухудшающаяся гипертензия», которая удовлетворяет определению наложенной преэклампсии во многих руководствах.

В исследование NURIPAT-II были включены 182 женщины с гестационной гипертензией [13]. Хотя исходы были сходны с исходами у женщин с преэклампсией при анализе подгрупп, начало родов могло быть связано со снижением материнского, но с увеличением неонатального риска; однако количество рандомизированных женщин было недостаточным для того, чтобы основывать рекомендацию.

В доношенном гестационном возрасте женщины с хронической гипертензией могут получить пользу от родов в сроке 38 + недель с точки зрения снижения частоты тяжелой гипертензии, мертворождения и кесарева сечения, но данные в основном носят наблюдательный характер; данные рандомизированного контролируемого исследования с участием 50 женщин позволяют предположить, что начало родов в сроке 37 + недель связано с избыточной неонатальной заболеваемостью [6].

Важно отметить, что родовозбуждение не увеличивает частоту кесарева сечения. Фактически, в исследованиях гипертензии беременных индукция родов в срок или в ближайшем будущем была связана с значительным снижением числа кесаревых сечений. В испытаниях по индукции родов, взятых вместе, индукция

родов уменьшала (но не увеличивала) частоту кесарева сечения. Исследование RHOENIX было связано со значительно более спонтанными родами через естественные родовые пути в группе рутинных родов. Кроме того, были проведены исследования начала родов и выжидательной тактики в условиях, когда гипертензия лечится при значительном повышении, например  $\geq 150/100$  83 или  $\geq 160/110$  мм рт.ст., важный факт, учитывая ключевой исход тяжелой гипертензии, заболеваемость которой можно снизить вдвое с помощью антигипертензивной терапии [21].

*Послеродовой уход.* Артериальное давление следует продолжать контролировать после родов, так как оно, вероятно, будет самым высоким через 3–6 дней после рождения. У женщин может развиваться преэклампсия или осложнения, связанные с преэклампсией (включая эклампсию), впервые после рождения. Самые высокие значения артериального давления могут наблюдаться после того, как женщина покинет стационарное учреждение, в котором ведется наблюдение, поэтому важно иметь план мониторинга артериального давления. Большинство антигипертензивных средств, включая ингибиторы АПФ, допустимы при грудном вскармливании [5].

Первоначальные опасения, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может усилить императивные позывы при гипертонической болезни при использовании после рождения после беременности с гипертонической болезнью, не подтвердились. Ретроспективные когортные исследования (с участием 538 женщин, в основном с преэклампсией на более поздних стадиях) показывают, что НПВП не повышают послеродовое артериальное давление, гипотензивную дозу и не требуют повышения дозы, осложнений у матери, повторной госпитализации или применения опиоидов [12]. Два рандомизированных контролируемых исследования ибупрофена по сравнению с ацетаминофеном/парацетамолом для послеродовой анальгезии при «тяжелой» преэклампсии были обнадеживающими, обнаружив либо отсутствие повышения артериального давления до 6 недель после рождения или повышение артериального давления, но без увеличения частоты тяжелой гипертензии. Таким образом, НПВП могут использоваться для послеродовой анальгезии после беременности с гипертензией, если нет проблем с контролем артериального давления и нет других факторов риска послеродового острого повреждения почек (например, послеродовое кровотечение или хроническое заболевание почек).

Таким образом рекомендуется проводить следующие мероприятия в 6–12 недель после родов, а затем периодически, предпочтительно ежегодно, после беременности, осложненной гипертензивными расстройствами [4]:  
— история и медицинский осмотр;

- измерения артериального давления;
- рассмотреть возможность проведения скрининга на другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета в соответствии с дополнительными факторами риска.

Преэклампсия является общепризнанным фактором риска долговременных осложнений у матери и новорожденного. Даже после исчезновения симптомов существует повышенный риск сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и сосудистых заболеваний у матери в будущем. Кроме того, несколько исследований, хотя и менее изученных, уже продемонстрировали, что дети, антенатально подвергшиеся преэклампсии, подвержены повышенному риску долговременных сердечно-сосудистых, респираторно-психиатрических, желудочно-кишечных и эндокринологических заболеваний.

Будущие материнские сердечно-сосудистые заболевания, вероятно, являются наиболее изученным отдаленным последствием гипертонической болезни беременных. Многочисленные систематические обзоры контролируемых исследований оценивали риск поздних сердечно-сосудистых событий у женщин с гипертонической болезнью в анамнезе и без нее во время беременности. В 2007 г. были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем у женщин, перенесших преэклампсию [17]. Было проведено 25 исследований, включающих более 3 миллионов женщин, из которых около 5% имели в анамнезе преэклампсию, в результате исследователи сообщили, что относительный риск (ОР) артериальной гипертензии составляет 3,70 (95 % ДИ, 2,70–5,05), ишемической болезни сердца болезнь 2,16 (95 % ДИ, 1,86–2,52), инсульт 1,81 (95 % ДИ, 1,45–2,27) и венозная тромбоэмболия 1,79 (95 % ДИ, 1,37–2,33) [18]. В их анализе также был отмечен относительный риск 1,49 (95 % ДИ, 1,05–2,14) общей смертности после преэклампсии. Другой метаанализ, который включал исследования случай-контроль и когортные исследования, показал, что отношение шансов сердечно-сосудистых заболеваний составляло 2,47 (95 % ДИ, 1,22–5,01) в исследованиях случай-контроль, а относительный риск в когортных исследованиях составлял 2,33 (95 % ДИ, 1,95–2,78). Учёные также сообщили о повышенном риске цереброваскулярных заболеваний (ОР 2,03; 95 % ДИ 1,54–2,67) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 2,29; 95 % ДИ 1,73–3,04). Аналогичным образом, обзор 43 исследований показал, что преэклампсия связана с приблизительно двукратным увеличением вероятности сердечно-сосудистых заболеваний и цереброваскулярных заболеваний и трехкратным увеличением риска гипертонии [18].

В 2017 г. Wu et al. провели 22 исследования с участием более 6,4 миллионов женщин, включая более

258 000 женщин с преэклампсией. С поправкой на потенциальные искажающие факторы, такие как возраст, индекс массы тела и сахарный диабет, они продемонстрировали, что преэклампсия была независимо связана с повышенным риском сердечной недостаточности в будущем (ОР 4,19; 95 % ДИ, 2,09–8,38), ишемической болезнью сердца. (ОР 2,50; 95 % ДИ, 1,43–4,37), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 2,21; 95 % ДИ, 1,83–2,66) и инсульт (ОР 1,81; 95 % ДИ, 1,29–2,55), что еще раз подчеркивает важность пожизненного мониторинга сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с преэклампсией в анамнезе [15].

Надежность этих данных уже побудила Американскую кардиологическую ассоциацию (АНА) в 2011 году считать преэклампсию или гестационную гипертензию в анамнезе основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) совместно с АНА опубликовал рекомендации президента для АНА, в которых содержатся конкретные рекомендации по скринингу факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний для женщин с преэклампсией в анамнезе, которая была недоношенной (<37 недель) или рецидивирующей. Для этой группы женщин АCOG рекомендует проводить ежегодный скрининг артериального давления, липидов, уровня сахара в крови натощак и индекса массы тела. Эта рекомендация относится только к женщинам с недоношенной или рецидивирующей преэклампсией, поскольку они подвергаются наибольшему риску смертности от сердечно-сосудистых заболеваний; скрининг женщин с предшествующей доношенной преэклампсией не рассматривался.

Наблюдение, сделанное АCOG между доношенной и недоношенной преэклампсией, важно, поскольку величина вышеуказанных результатов дополнительно подчеркивается тяжестью, рецидивом и гестационным возрастом начала гипертонивного расстройства.

Женщины с ранней преэклампсией подвержены значительно более высокому риску сосудистых заболеваний по сравнению с поздней преэклампсией. Норвежское популяционное когортное исследование 626 272 родов показало, что у женщин с преэклампсией долгосрочный риск смерти в 1,2 раза выше (95 % ДИ, 1,02–1,37), чем у женщин, у которых преэклампсии не было [14]. При стратификации по доношенным или преждевременным родам, учитывая, что преэклампсия может быть более тяжелой, если она началась преждевременно, риск увеличился до 2,71 (95 % ДИ, 1,99–3,68) у женщин с преэклампсией и преждевременными родами по сравнению с женщинами без преждевременных родов. Кроме того, риск смерти от сердечно-сосудистых причин среди женщин с преэклампсией и преждевременными родами был в 8,12 раза выше (95 % ДИ,

4,31–15,33), чем у женщин без преэклампсии. Сходные результаты были получены в других исследованиях, где отношение риска сердечно-сосудистой смерти, связанной с преждевременной преэклампсией (роды <37 недель), было в 3,7 раза выше [14].

Между тяжестью преэклампсии и долгосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалась зависимость доза-реакция. В 2015 году Кессоус и соавторы сообщили о значительной связи между преэклампсией и сердечно-сосудистыми заболеваниями и показали линейную связь между тяжестью преэклампсии (преэклампсия отсутствует, легкая преэклампсия, тяжелая преэклампсия и эклампсия) и риском сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. (2,75 % против 4,5 % против 5,2 % против 5,7 % соответственно;  $P = 0,001$ ). Подобные результаты были опубликованы в более ранних исследованиях, а также были обнаружены в метаанализе McDonald et al., при этом легкая, умеренная и тяжелая преэклампсия были связаны с относительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2,00, 2,99 и 5,36 соответственно [7].

Была задокументирована значительная линейная связь между количеством предыдущих беременностей с преэклампсией и риском сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Об этой связи также сообщалось в когортном исследовании на основе регистра в Дании, где повторнородящие женщины имели повышенный риск на 2,8 (95 % ДИ, 2,3–3,4) после двух беременностей, осложненных преэклампсией, по сравнению с более низким 1,3 (95 % ДИ, 1,1–1,5) повышенный риск, если только их первая беременность была преэклампсией, обе по сравнению с повторнородящими женщинами без гипертонической болезни [8]. Следует отметить, что соответствующие относительные риски инсульта у женщин в этом исследовании составляли 1,5 и 1,2.

Женщины с преэклампсией также могут подвергаться повышенному риску развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН) в более позднем возрасте, но абсолютный риск невелик. Ретроспективное исследование, проведенное в Норвегии, показало, что женщины с преэклампсией во время первой беременности имели четырехкратное увеличение риска ТХПН по сравнению с женщинами без преэклампсии (ОР 4,7; 95 % ДИ 3,6–6,1), но абсолютный риск ТХПН составляла менее 1 % в течение 20 лет [10]. Аналогичным образом, в другом исследовании 106 женщин с преэклампсией имели повышенный риск почечной недостаточности в более позднем возрасте, что также было связано с тяжестью преэклампсии (преэклампсия отсутствует, преэклампсия легкой степени, преэклампсия тяжелой степени, и эклампсия), хотя общая распространенность была небольшой (0,1 % против 0,2 % против 0,5 % против 1,1 % соответственно;  $P = 0,001$ ) [18]. ТХПН может

быть следствием субклинического заболевания почек во время беременности, но также возможно, что ранее существовавшие факторы риска предрасполагали этих женщин как к преэклампсии, так и к ТХПН, так же как эти женщины подвержены повышенному риску других сердечно-сосудистых заболеваний.

Микроангиопатические поражения, которые, как считается, вызваны преэклампсией, также могут подвергать женщин долгосрочным офтальмологическим осложнениям, таким как диабетическая ретинопатия и отслойка сетчатки. При изучении более 100 000 родов, 8,1 % из которых осложнились преэклампсией, недавнее исследование показало, что преэклампсия во время беременности в анамнезе была независимо связана с более высокими показателями офтальмологической заболеваемости [21].

*Диагностика преэклампсии.* В связи с физиологической адаптацией сердечно-сосудистой системы при беременности осциллометрические устройства для измерения артериального давления обычно неточны при преэклампсии и склонны занижать артериальное давление. Таким образом, следует полагаться только на устройства, которые доказали свою точность при измерении артериального давления во время беременности. Валидация гарантирует, что как калибровка, так и программное/аппаратное обеспечение правильно получают точные измерения. Был опубликован ряд протоколов проверки, в том числе Британским обществом гипертонии, Европейским обществом гипертонии и Ассоциацией развития медицинского оборудования. Эти протоколы недавно были включены в стандарт Международной организации по стандартизации. На рынке представлено более 4000 устройств, и лишь немногие из них точны во время беременности. Принимая во внимание последствия неточного измерения артериального давления во время беременности, следует использовать устройства, которые доказали свою эффективность и точность.

Диагноз преэклампсии основывается на артериальном давлении, поражении органов-мишеней у матери (т. е. протеинурии, материнских симптомах, материнских признаках и отклонениях лабораторных показателей) и фетоплацентарной дисфункции. Критерии могут привести к ложноположительным диагнозам. Это может привести к ненужным родовым госпитализациям, запросам на множественные лабораторные исследования и, нередко, к решению о ятрогенных преждевременных родах.

Оценка медицинских технологий была проведена в Великобритании в 2016 г. на основе трех опубликованных исследований с целью оценить диагностическую точность и экономическую эффективность тестов на ос-

нове PLGF для пациентов, направленных на вторичную помощь с подозрением на преэклампсию в возрасте 20 лет и 37 недель беременности [12]. Авторы провели независимый экономический анализ на основе модели дерева решений. Оцененная модель стоит с точки зрения NHS и персональных социальных служб. Общая стоимость лечения ложноположительного диагноза преэклампсии составила 9576,25 фунтов стерлингов, а истинно положительного случая тяжелой преэклампсии — 14 545,49 фунтов стерлингов. Основываясь на моделирующем исследовании, авторы пришли к выводу, что модель предсказывает, что, когда тестирование дополняет рутинную клиническую оценку для исключения и исключения преэклампсии, два теста экономят средства при проведении между 20 и 35 неделями беременности и незначительно снижают затраты. Продолжительность пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии была наиболее важным параметром в анализе чувствительности [13].

Другое британское исследование полезности затрат показало, что при существующей клинической практике без использования данных теста соотношения sFlt-1/PLGF 36 % женщин были госпитализированы до постановки диагноза преэклампсии, из которых только у 27 % впоследствии развилась преэклампсия [13]. Если бы информация об испытаниях была доступна, доля госпитализированных женщин могла бы быть снижена до 16 %, из которых у 38 % впоследствии развилась бы преэклампсия. Среди женщин, не госпитализированных, примерно у такой же доли впоследствии развилась преэклампсия. Ожидается, что введение соотношения sFlt-1/PLGF снизит количество госпитализаций при первом обращении до развития преэклампсии с 36 % до 16 %. Авторы пришли к выводу, что введение соотношения sFlt-1/PLGF в клиническую практику приводит к экономии средств в размере 344 фунтов стерлингов на одного пациента по сравнению с отсутствием теста (текущая клиническая практика). Экономия в первую очередь достигается за счет повышения точности диагностики и сокращения ненужных госпитализаций.

Независимые группы из Италии и Германии также показали, что внедрение sFlt-1/PLGF в больничную практику снижает затраты. Экономия достигается главным образом за счет повышения точности диагностики и сокращения ненужных госпитализаций женщин до развития преэклампсии.

В условиях страны со средним уровнем дохода бразильская группа сравнила введение коэффициента в государственной и частной больнице с ожидаемыми различными затратами на ведение пациентов с подозрением на преэклампсию. Внедрение теста на соотношение sFlt-1/PLGF привело к экономии средств в обоих случаях: в государственных 185,06 реалов и в частных

635,84 реалов на пациента по сравнению со сценарием без теста (текущая клиническая практика). Как и ожидалось, экономия была получена главным образом за счет сокращения ненужных госпитализаций. В настоящее время отсутствуют экономические данные о дополнении текущей клинической практики тестами на основе PLGF в странах с низким уровнем дохода и уровнем дохода ниже среднего.

Внедрение ангиогенных маркеров в клиническую практику, по-видимому, улучшает клинические решения относительно госпитализации, выявляя беременных женщин с подозрением на преэклампсию, у которых низкий риск развития заболевания, и, таким образом, избегая ненужных процедур и, таким образом, экономя средства. Более сложный экономический анализ, рассматривающий альтернативные издержки системы здравоохранения, связанные с ненужной госпитализацией с подозрением на преэклампсию в перегруженных государственных службах за счет пациентов с другими серьезными, но менее опасными состояниями, недоступен, но, вероятно, покажет улучшенную экономическую выгоду от дополнения существующей практики Тестирование на основе PLGF. Прогностические инструменты для улучшения принятия клинических решений важны не только для индивидуализации планов лечения для улучшения исходов, но и имеют экономические последствия для отдельных лиц, систем здравоохранения,

Принимая во внимание явное преимущество аспирина в снижении риска преждевременной преэклампсии, его низкую стоимость и профиль безопасности, некоторые исследователи выступают за универсальную профилактику аспирином для предотвращения преэклампсии. Было высказано предположение, что это будет более рентабельной стратегией по сравнению с использованием аспирина для профилактики у женщин, которые определены как относящиеся к группе высокого риска в результате процесса скрининга, который считается довольно сложным для реализации. Тем не менее, возможные преимущества превентивной стратегии должны быть сбалансированы с потенциальным вредом из-за геморрагических и других нежелательных явлений. Преимущества универсального аспирина и долгосрочная безопасность этой стратегии не были должным образом изучены в рандомизированных исследованиях. Кроме того, хорошая приверженность лечению имеет первостепенное значение для успешной профилактики.

Более ранние исследования, в которых беременные женщины получали аспирин только на основании того, что они были беременны или не рожали, продемонстрировали повышенную частоту эпизодов кровотечения, низкую приверженность лечению аспирином (всего около 50 %) и отсутствие снижения частоты преэклампсии. Аналогичным образом универсальный аспирин для пер-



вичной профилактики сердечно-сосудистых событий у здоровых пожилых людей приводил к значительно более высокому риску больших кровотечений, но не снижал значительно риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом представленные исследования демонстрируют, что эти различные стратегии стратифи-

кации риска могут иметь клиническое значение для прогнозирования преэклампсии во втором и третьем триместре беременности. Однако необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы продемонстрировать улучшение материнских и неонатальных исходов как в группах высокого, так и в группах низкого риска.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буштырева И.О., Курочка М.П., Гайда О.В. Прогностические критерии преэклампсии // Российский вестник Акушера-гинеколога. 2019. №4. С. 59–63.
2. Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С. Оценка значимости клинической прогностической модели PIERS для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при преэклампсии // Журнал Международной Научной школы «Парадигма». 2021. №7. С. 100–105.
3. Костенко И.В., Оленко Е.С., Кодочигова А.И., Сушкова Н.В., Субботина В.Г., Делиникайтис Е.Г. Возможность развития преэклампсии у клинически здоровых женщин // Вестник медицинского института «Реавиз». 2017. №1. С. 73–78.
4. Лахно И.В. Современные возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии // Здоровье женщины. 2016. №7. С. 44–48.
5. Лемешевская Т.В., Прибушена О.В. Возможности раннего прогнозирования гестоза по маркерам комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. 2019. №8. С. 85–90.
6. Лемешевская Т.В., Прибушена О.В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности // Акушерство и гинекология. 2019. №12. С.52–59.
7. Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Резванцев М.В., Толкач Ю.В. Прогнозирование развития преэклампсии и степени ее тяжести у беременных пациенток при помощи математической модели, основанной на результатах оценки содержания регуляторных аутоантител в крови // Уральский медицинский журнал. 2013. № 8. С. 22–27.
8. Сюндюкова Е.Г. Оценка эффективности анамнестической модели прогноза развития преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. 2020. №2. С. 85–89.
9. Abalos E, Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z, Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health // BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology. 2020. №121. P.14–24.
10. Agrawal S., Maitra N. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia using a risk prediction model // Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2019. № 66. P.104–111.
11. Akkermans J., Payne B., Von Dadelszen P., Groen H., Vries J., Magee L., Mol B., Ganzevoort W. Predicting complications in preeclampsia: external validation of the fullPIERS Model using the PETRA trial dataset // European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. 2020. №179. P.58–62.
12. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides, K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 Weeks // Prenatal diagnosis. 2021. №31(6). P.66–74.
13. Allen R., Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse // Matern Fetal Neonatal Med. 2021. № 16. P.1–17.
14. Almeida S., Katz L, Coutinho I., Amorim M. Validation of fullPIERS Model for prediction of adverse outcomes among women with severe pre-eclampsia // Int J Gynaecol Obstet. 2020. № 138(2). P. 142–147.
15. Andrietti S., Silva M., Wright A., Wright D, Nicolaedes K. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks' gestation // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2020. №48. P.72–79.
16. Antwi E, Groenwold R., Browne J., Franx A., Agyepong I., Kwadwo K., Klipstein-Grobush K., Grobbee D. Development and validation of a Prediction Model for gestational hypertension in a Ghanaian Cohort // BMJ Open. 2017 (7). e012670.
17. Antwi E, Klipstein-Grobush K., Browne J., Schielen P., Koram K., Agyepong I., Grobbee D. Improved prediction of gestational hypertension by inclusion of placental growth factor and pregnancy associated plasma protein-a (PAPP-A) in a sample of Ghanaian women // Reproductive Health. 2018. №15.1 P.1–10.
18. Baschat A.A., Magder L.S., Doyle L.E., Atlas R.O., Jenkins C.B., Blitzer M.G. Prediction of Preeclampsia Utilizing the First Trimester Screening Examination // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2014. № 211.5 P 514–514.
19. Chang Y, Chen X., Cui H, Li X., Xu Y. New Predictive Model at 11 +0 to 13 46 Gestational Weeks for Early-Onset Preeclampsia With Fetal Growth Restriction // Reproductive Sciences. 2017. № 24 (5) P. 783–789.
20. Churchill D, Duley L., Thornton J.G., Jones L. Interventionist versus Expectant Care for Severe Pre-Eclampsia between 24 and 34 Weeks' Gestation // The Cochrane database of systematic reviews. 2013 (7). P. 1–44.
21. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G., Moon K.G. Reporting guideline for prediction model studies: TRIPOD Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis // Annals of Internal Medicine. 2015. (162.1) P.55–63

© Казанчи Фатима Байзетовна (fatima.kazanchi.93@mail.ru); Батмен Саида Казбековна (tkhatl.saida@mail.ru);  
 Бельский Евгений Анатольевич (Bielskii2000@mail.ru); Баркалова Ирина Александровна (barkalova695@gmail.com);  
 Донецкий Виктор Николаевич (lipovitin@gmail.com)  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»