

**Волков В.Г., Бадалова Л.М.**

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ С РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 300012, г. Тула, Россия

Для корреспонденции: Бадалова Лейла Мирзахановна, ординатор 2 года обучения кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 300012, г. Тула, e-mail: [ozlem-yilmaz@mail.ru](mailto:ozlem-yilmaz@mail.ru)

*Цель исследования* — изучение особенностей течения беременности, материнских и перинатальных исходов у первородящих с ранней преэклампсией.

**Материал и методы.** В проспективное исследование случай–контроль включено 127 первородящих женщин, из них сформированы 2 группы: в 1-ю группу вошли 27 беременных с ранней преэклампсией, во 2-ю группу — 100 беременных без преэклампсии. Умеренная преэклампсия встречалась у 21 (77,8%) женщины и тяжёлая — у 6 (22,2%).

**Результаты.** В I триместре выявлена существенная разница между показателями исследуемых групп, которая выражалась в разнонаправленных изменениях показателей  $\beta$ -ХГЧ (бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека) и PAPP-A (ассоциированного с беременностью плазменного протеина А). Нарушение показателей гемодинамики отмечено на 18–21 нед, оно наблюдалось у женщин в 1-й группе и выразилось повышением систолидиастолического соотношения преимущественно в левой маточной артерии. У беременных 1-й группы чаще выявляли маловодие, синдром задержки роста плода, в 2 наблюдениях произошла антенатальная гибель плода. Всего родились живыми: в 1-й группе 25 новорождённых, во 2-й — 100. Оценка по шкале Апгар составила менее 7 баллов в 1-й группе у 5 (18,5%) новорождённых, во 2-й — у 8 (8%).

**Заключение.** Особенности течения беременности при ранней преэклампсии являются снижение уровня PAPP-A на сроке 11–13 нед и нарушение гемодинамики на сроке 18–21 нед. Своевременное выявление беременных женщин, подверженных риску развития ранней преэклампсии, позволит определить критерии для более интенсивного наблюдения и применения профилактических методов лечения.

**Ключевые слова:** первородящие; скрининг I триместра; ранняя преэклампсия; уровень ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (PAPP-A); доплерометрия.

**Для цитирования:** Волков В.Г., Бадалова Л.М. Особенности течения беременности у первородящих с ранней преэклампсией. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(3): 145-150.  
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150>

**Volkov V.G., Badalova L.M.**

### FEATURES OF PREGNANCY IN NULLIPAROUS WITH EARLY PREECLAMPSIA

Tula State University, 300012, Tula, Russian Federation

*Objective* — to study the characteristics of the course of pregnancy, maternal and perinatal outcomes in nulliparous with early preeclampsia.

**Methods.** 127 nulliparas were included in the prospective case-control study. Two groups were formed: 1st (n = 27) — pregnant with early preeclampsia, 2nd (n = 100) — pregnant without preeclampsia. Mild preeclampsia occurred in 21 (77,8%) and severe in 6 (22,2%).

**Results.** A significant difference was detected in the I trimester, which was expressed in differently directed changes in the indices of  $\beta$ -hCG and PAPP-A. Violation of hemodynamic parameters was noted at 18–21 weeks which was observed in group 1st and was expressed by an increase in the systolic-diastolic ratio predominantly in the left uterine artery. In group 1st, shallow water, fetal growth retardation syndrome were more often detected, and antenatal death occurred in 2 cases. In total, 25 newborns were born alive in group 1st, 100 in group 2nd. Apgar score: less than 7 points in group 1st in 5 (18,5%), and in group 2nd — 8 (8%).

**Conclusions.** The peculiarities of the course of pregnancy with early preeclampsia are a decrease in the level of PAPP-A in the period of 11–13 weeks and a violation of hemodynamics in the period of 18–21 weeks. The timely detection of pregnant women at risk of developing early preeclampsia will determine the criteria for more intensive monitoring and the use of prophylactic treatment methods.

**Keywords:** primiparous; first-trimester screening; early preeclampsia; pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A); dopplerometry.

**For citation:** Volkov V.G., Badalova L.M. Features of pregnancy in nulliparous with early preeclampsia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6 (3): 145-150. (in Russ.).  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150>

**For correspondence:** Leyla M. Badalova, Intern 2 years of training at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute of Tula State University; 300012, Tula, Russian Federation; e-mail: [ozlem-yilmaz@mail.ru](mailto:ozlem-yilmaz@mail.ru)

#### Information about authors:

Volkov V.G., <http://orcid.org/0000-0002-7274-3837>

Badalova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-6212-117X>

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

## Введение

Преэклампсия — это патологическое состояние, которое встречается в 3–5% беременностей и традиционно характеризуется наличием гипертензии и протеинурии [1]. В России и в мире заболевание является одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности [2, 3]. Среди причин материнской смертности на долю преэклампсии и эклампсии в Тульской области приходится 25,7%, в РФ эта причина составила 15,1% (2014 г.) [4]. Выделяют раннюю (до 34 нед беременности) и позднюю (после 34 нед) формы преэклампсии, имеющие разные патофизиологические, биохимические и патоморфологические признаки [5], поэтому эти 2 типа рассматриваются как отдельные заболевания с этиологической и прогностической точки зрения [6]. Ранняя преэклампсия — относительно редкое осложнение, частота которого составляет 0,38% среди первобеременных и 12% всех случаев преэклампсии. Она имеет более высокий риск осложнений со стороны матери и плода, чем поздняя преэклампсия, что связано с обширными сосудистыми поражениями плаценты [7, 8]. Несмотря на интенсивное изучение, пока не удалось улучшить ведение или раннее распознавание заболевания.

В настоящее время из-за недостатка крупных проспективных исследований невозможно точно оценить риск развития преэклампсии на основе комбинации клинических факторов риска, среди которых выделяют первую беременность. Риск развития преэклампсии при первой беременности составляет 4,1% [9].

Одни авторы считают, что использование параметров, доступных при скрининге I триместра, позволяет определить значительную долю женщин с последующей преэклампсией [10]. Другие не поддерживают эту точку зрения [11].

До сих пор нет единого мнения о роли динамического скрининга определения уровня ассоциированного с беременностью плазменного белка А (*PAPP-A*), есть данные, свидетельствующие о том, что преэклампсия и другие осложнения беременности ассоциированы с низким уровнем *PAPP-A* [12]. Другие отрицают прогностическую ценность *PAPP-A* у пациенток с поздней преэклампсией [13].

**Цель исследования** — изучение особенностей течения беременности, материнских и перинатальных исходов у первородящих с ранней преэклампсией.

## Материал и методы

В период с января 2015 по декабрь 2017 г. проведено проспективное исследование случай–контроль, включившее 127 беременных. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет». Все женщины были информированы о характере исследования и представили письменное информированное согласие. **Критерии включения** — одноплодная беременность, самостоятельная беременность, первые роды. **Критерии**

**исключения** — многоплодная беременность, тяжёлая соматическая патология, сифилис, ВИЧ, беременность в результате экстракорпорального оплодотворения.

Собирали сведения о репродуктивном и соматическом здоровье, социальном статусе. Исследовали следующие показатели: УЗИ в 12–13 недель (копчико-теменной размер плода, бипариетальный размер головы, толщина воротникового пространства), уровень свободной фракции бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ, МЕ/л) и *PAPP-A* (МЕ/л), уровень артериального давления (АД). Проводили доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях во II триместре беременности (18–21 нед). Использовались следующие показатели для оценки состояния кровотока: систолиадиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР). При доплерометрии для стандартизации полученных результатов использована классификация Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, принятая в 2001 г. УЗ-сканирование проводилось на ультразвуковых диагностических аппаратах Medison V10 и Medison V20.

Срок беременности определяли по дате последней менструации и/или по величине копчико-теменного размера плода по данным УЗИ в I триместре. Степень тяжести преэклампсии классифицировали на основании критериев Международного общества по изучению гипертонии при беременности (2014 г.) [14].

Были сформированы 2 группы: 1-я ( $n = 27$ ) — беременные с ранней преэклампсией, 2-я ( $n = 100$ ) — беременные, у которых признаки преэклампсии отсутствовали. В 1-й группе умеренная преэклампсия встречалась у 21 (77,8%) женщины, тяжёлая — у 6 (22,2%).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием стандартных пакетов программ STATISTICA version 10, «StatSoft, Inc». (2011), с оценкой достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента. Результаты представлены как  $M \pm m$ . Значение уровня  $p < 0,05$  рассматривалось как статистически значимое. В ходе статистического анализа использовались методы описательной статистики с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ) и отношения шансов (ОШ).

## Результаты

В обеих группах средний возраст беременных достоверно не различался (в 1-й группе —  $26,5 \pm 3,9$ , во 2-й —  $26,2 \pm 4,8$  года). Как в 1-й, так и во 2-й группе преобладали беременные с высшим образованием (в 1-й — 66,7%, во 2-й — 58%), работающие (в 1-й — 100%, во 2-й — 81%), состоящие в браке (в 1-й — 81,5%, во 2-й — 82%). Между группами не найдено различий по приверженности к курению. В основной группе 11% мужей страдали соматическими заболеваниями, в отличие от 3% в контрольной группе (ОШ = 4,00 [95% ДИ 1,08–14,79];  $p = 0,052$ ).

При первом скрининговом исследовании в I триместре уровень  $\beta$ -ХГЧ в 1-й группе составил  $55,7 \pm 32,0$

МЕ/л и был выше, чем во 2-й группе —  $45,1 \pm 23,6$  МЕ/л ( $p = 0,05$ ), а уровень *PAPP-A* в 1-й группе равнялся  $1,2 \pm 0,6$  МЕ/л и был ниже, чем во 2-й ( $4,7 \pm 3,8$  МЕ/л;  $p = 0,003$ ).

Размеры плода на сроке 12–13 нед по данным УЗИ по всем показателям были достоверно меньше в 1-й группе, чем во 2-й (табл. 1).

При исследовании кровотока в маточных артериях установлено, что СДО слева было достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й (табл. 2). Только в 1-й

группе наблюдалось нарушение показателей гемодинамики, в том числе по степеням: степень 1а выявлена у 21 (77,8%) пациентки, 1б — у 2 (7,4%), 2 — у 1 (3,7%), 3 — у 3 (11,1%).

При первой явке в женскую консультацию имелись достоверные различия по массе тела беременных 1-й и 2-й группы:  $58,03 \pm 8,7$  и  $63,9 \pm 17,4$  кг соответственно ( $p = 0,01$ ), а также индексу массы тела:  $21,4 \pm 3,1$  и  $23,6 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,005$ ).

В I триместре токсикоз первой половины беременности чаще имел место в 1-й группе, чем во 2-й — у 11 (40,7%) и 26 (26%) женщин соответственно (ОШ 1,93 [1,06; 3,58];  $p = 0,045$ ).

При постановке на учёт разницы в уровне артериального давления у беременных 1-й и 2-й группы не найдено. При поступлении в приёмное отделение разница зарегистрирована по систолическому (1-я группа —  $127,0 \pm 22,8$ ; 2-я группа —  $120,4 \pm 11,1$  мм рт. ст.;  $p = 0,08$ ) и наиболее значимо — по диастолическому артериальному давлению (1-я группа —  $98,3 \pm 16,5$ ; 2-я группа —  $92,2 \pm 8,5$  мм рт. ст.;  $p = 0,04$ ).

В обеих группах среди осложнений беременности выявлялись отёки (1-я группа — 48,1%, 2-я — 51%) и анемия (1-я группа — 33,3%, 2-я — 44%). Но достоверных различий между группами не выявлено. Синдром задержки роста плода значительно чаще выявляли в 1-й группе — 55,5%, чем во 2-й — 3% (ОШ = 39,519 [11,73; 133,138];  $p < 0,01$ ). Гестационный пиелонефрит, маловодие и предлежание плаценты чаще встречались в 1-й группе, тогда как во 2-й преобладали беременные с гестационным сахарным диабетом, гестационной артериальной гипертензией, многоводием и крупным плодом (табл. 3).

В 1-й группе в 2 (7,4%) наблюдениях произошла антенатальная гибель плода при сроках беременности 26–27 и 29–30 нед, гипотрофия плода встречалась в 3 (11,1%) наблюдениях.

В 1-й группе родили самостоятельно 18 (66,7%) женщин, во 2-й — 84 (84%), путём операции кесарева сечения в 1-й группе — 9 (33,3%) пациенток, из них в экстренном порядке — 8 (89%), плановом — 1 (11%), во 2-й группе — 16 (16%), из них экстренное кесарево сечение — 12 (75%), плановое — 4 (25%). Показаниями к операции в 1-й группе явились тяжёлая ПЭ ( $n = 3$ ), анатомически суженный таз, слабость родовой деятельности; во 2-й группе — предлежание плаценты и слабость родовой деятельности. Объём кровопотери после самостоятельных родов составил: в 1-й группе  $188,9 \pm 32,3$  мл, во 2-й —  $207,7 \pm 63,3$  мл ( $p = 0,03$ ). Не выявлено достоверных различий между группами по полу плода: плодов мужского пола в 1-й группе — 11 (40,7%), во 2-й — 56 (56%), женского соответственно — 14 (51,8%) и 44 (44%). Всего родились живыми в 1-й группе 25, во 2-й — 100 новорождённых. Средняя масса тела новорождённых в 1-й группе составила  $2325,8 \pm 710,6$  г, во 2-й —  $3373,9 \pm 449,4$  г ( $p < 0,05$ ), рост соответственно —  $47,8 \pm 5,3$  см и  $53,2 \pm 3,1$  см ( $p < 0,05$ ). Оценка 7–10 баллов

Таблица 1

**Размеры плода по данным УЗИ в I триместре, 11–13 недель беременности ( $M \pm m$ )**

Показатель, мм	1-я группа ( $n = 27$ )	2-я группа ( $n = 100$ )	$p$
Копчико-теменной размер плода	$60,3 \pm 7,6$	$63,9 \pm 8,8$	0,01
Бипариетальный размер головы	$19,4 \pm 2,2$	$20,2 \pm 2,5$	0,05
Толщина воротникового пространства	$1,6 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$	0,03

Таблица 2

**Показатели доплерометрии маточных артерий в 18–22 недели беременности ( $M \pm m$ )**

Показатель	1-я группа ( $n = 27$ )	2-я группа ( $n = 100$ )	$p$
Индекс резистентности справа	$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	–
Индекс резистентности слева	$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$	–
Систолю-диастолическое соотношение справа	$3,5 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,4$	–
Систолю-диастолическое соотношение слева	$3,8 \pm 1,7$	$1,9 \pm 0,3$	0,0001

Таблица 3

**Осложнения течения беременности, %**

Осложнения	1-я группа ( $n = 27$ )	2-я группа ( $n = 100$ )
Гестационный сахарный диабет	7,4	9
Гестационный пиелонефрит	11,1	7
Гестационная артериальная гипертензия	0	11
Маловодие	14,8	1
Многоводие	3,7	5
Предлежание плаценты	11,1	7
Крупный плод	–	8

Таблица 4

## Оценка новорождённых по шкале Апгар

Оценка, баллы	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 100)		ОШ [95% ДИ]
	абс.	%	абс.	%	
8/9	2	7,4	44	44	0,102 [0,023; 0,453]
8/8	8	29,6	26	26	–
7/8	12	44,4	22	22	2,836 [1,160; 6,938]
Ниже 7	3	18,5	8	8	1,438 [0,354; 5,835]

по шкале Апгар в 1-й группе отмечена у 22 (81,5%) детей, во 2-й — у 92 (92%), однако в 1-й группе в 2 раза чаще рождались дети с оценкой менее 7 баллов (табл. 4).

## Обсуждение

Современное предоставление дородовой помощи сосредоточено на риск-ориентированном подходе к прогнозированию неблагоприятных исходов беременности, в том числе преэклампсии [15]. Всё больше исследований направлено на раннее выявление рисков, что обеспечивает минимизацию неблагоприятного исхода и надлежащий уровень наблюдения в период беременности [16].

Ранняя преэклампсия характеризуется маточно-плацентарной недостаточностью и обычно ассоциируется с задержкой внутриутробного роста плода и выраженными плацентарными нарушениями [7]. Это отрицательно сказывается на здоровье матери и плода, что приводит к преждевременному рождению и развитию связанных с ним осложнений [17]. Хотя существует множество потенциальных биомаркеров для преэклампсии, их эффективность в скрининге остаётся недоказанной, и сравнения сложны из-за неоднородности различных исследований.

У беременных, у которых позднее развилась преэклампсия, выявлен достоверно более низкий уровень *PAPP-A* в I триместре по сравнению с женщинами с нормальной беременностью, как это было продемонстрировано ранее [12]. Известно, что низкий уровень *PAPP-A* связан с развитием ранней преэклампсии [18], но не поздней [13].

Уровни различных маркеров отражают патофизиологию неполноценной плацентации, и, как следствие, широко используются для скрининга серьёзных осложнений беременности, в том числе преэклампсии [19]. *PAPP-A* образуется в синцитиотрофобласте, и его содержание в сыворотке крови повышается в соответствии со сроком беременности. Как правило, снижение уровня отражает неполноценную плацентацию. Нарушение плацентации связано с дисбалансом циркулирующих вазоактивных факторов и, в свою очередь, ведёт к материнской сосудистой дезадаптации и системной эндотелиальной дисфункции. В отличие от других маркеров, определение уровня *PAPP-A* рутинно используется в клинической практике, так как скрининг

анеуплоидии в I триместре стал общепринятым стандартом дородового наблюдения [20].

Наши данные показывают, что в исследуемой группе зарегистрировано также изменение показателей  $\beta$ -ХГЧ и уменьшение размеров плода [21].

На протяжении более 30 лет доплерометрия маточных артерий активно изучается в качестве прогностического маркера развития в дальнейшем преэклампсии и задержки роста плода как в I триместре, так и на 18–24-й неделе гестации [22, 23]. По нашим данным изменение кровотока чаще регистрировалось в левой маточной артерии. Асимметричное нарушение гемодинамических показателей можно объяснить анатомическим фактором — декстропозицией увеличенной маточной артерии, что приводит к изменению угла отхождения маточной артерии и повышению резистентности в ней [24]. В исследовании R. Madazli и соавт. (2014) показано, что пациентки с ранней формой преэклампсии значимо чаще имеют аномальный кровоток в маточных артериях (71,4% против 30,1%;  $p < 0,001$ ) [25]. Одним из осложнений ранней преэклампсии является маловодие [25], что подтверждается и в нашем исследовании. Нарушение гемодинамики и плацентарная недостаточность увеличивают вероятность мёртворождения в 3–4 раза. У пациенток этой группы чаще отмечался синдром задержки роста плода, выше уровень мёртворождения.

Парадоксально, но артериальное давление не идентифицировано как предиктор материнских осложнений при данной форме преэклампсии, что согласуется с данными, полученными в исследовании PIERS [26].

Обращает на себя внимание, что в 1-й группе 11% мужей страдают соматическими заболеваниями, в отличие от 3% в контрольной группе. С этой точки зрения, раннюю преэклампсию следует рассматривать как болезнь индивидуальной пары. Известно, что если у мужа отягощён семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии, это значительно (более чем в 3 раза) увеличивает риск преэклампсии у жены. В связи с этим был предложен отцовский компонент риска преэклампсии, известный как гипотеза «опасного отца», в соответствии с которой у мужчины, у супруги которого предыдущая беременность осложнилась преэклампсией, имеется повышенный риск преэклампсии у новой партнёрши [27].

Ожирение в настоящее время является признанным фактором риска преэклампсии [28, 29]. Однако механизм, лежащий в основе связи между преэклампсией и ожирением, не до конца ясен, и отсутствие параллелизма между этими двумя тенденциями, выявленное в данном исследовании, ещё один пример неоднородности преэклампсии, особенно с точки зрения факторов риска. Увеличение ИМТ более характерно для поздней преэклампсии, чем для ранней [30].

В данном исследовании не выявлено достоверной разницы между полом плода у женщин в группах, однако преэклампсия, которая развивается на ранних ста-

диях беременности, в большей степени ассоциируется с женским полом плода, чем с мужским [31].

По данным литературы, так же как и в нашем исследовании, новорождённые из группы с ранней преэклампсией имеют меньшую массу тела при рождении и более низкую оценку по шкале Апгар [17]. Следует согласиться с точкой зрения, что для прогнозирования осложнений и перинатальных исходов при ранней преэклампсии традиционный подход является недостаточным. Такие классические клинические проявления данного осложнения, как гипертензия и протеинурия, не являются определяющими для характеристики тяжести состояния. Необходимо дальнейшее изучение особенностей ранней преэклампсии и расширение спектра лабораторных и инструментальных методов для раннего выявления характерных нарушений гомеостаза.

Раннее выявление женщин с высоким риском развития преэклампсии будет направлено на планирование их наблюдения во время беременности и применение превентивных мер. Действительно, простые превентивные меры, такие как низкие дозы аспирина, приём кальция, изменение диеты и стиля жизни, достаточно давно обсуждаются, однако на практике показывают небольшую пользу [32, 33]. Профессиональные ассоциации рекомендуют профилактическое применение низких доз аспирина (60–80 мг ежедневно) у женщин, относящихся к группе высокого риска, однако этот тип профилактики не принимается на глобальном уровне [34]. Ещё следует отметить, что для изучения преэклампсии требуется использование единого подхода, что позволит сравнивать результаты различных исследований путём сбора стандартизированных данных [35].

## Заключение

Таким образом, изучение особенностей течения беременности, материнских и перинатальных исходов при ранней преэклампсии показывает, что наиболее важным клиническим отличием является более раннее начало патологического процесса. При ранней преэклампсии особенностями течения беременности являются снижение уровня *PAPP-A* при первом скрининге (11–13 нед) и нарушение гемодинамики в сроке 18–21 нед. Своевременное выявление беременных женщин, подверженных риску развития ранней преэклампсии, позволит определить критерии для более интенсивного наблюдения и применения профилактических методов лечения.

В настоящее время известно определённое количество клинических факторов риска для развития преэклампсии, но у нерожавших женщин комбинация факторов риска в значительной степени не изучена. Поэтому не существует метода, позволяющего точно стратифицировать риск преэклампсии у здоровых нерожавших женщин.

Что добавляет это исследование? Использование данных проспективного когортного исследования по-

зволяет получить новую информацию об уровне риска преэклампсии, ассоциированной со специфическими сочетаниями факторов риска. Предложенный подход, основанный на показателях биохимического скрининга и данных ультразвукового и доплерометрического исследования, может быть использован для прогнозирования ранней преэклампсии у нерожавших женщин. В случае валидации алгоритм может обеспечить персонализированную оценку риска преэклампсии у здоровых нерожавших женщин, но необходимы более крупные исследования, чтобы в конечном итоге определить эффективность этих маркеров. Таким образом, рутинный скрининг I триместра может быть использован как инструмент выявления риска преэклампсии. Для этого необходимо включить прогностические модели в программу скрининга, что не потребует дополнительных усилий и затрат.

**Финансирование.** Исследование выполнено согласно плану НИР ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», номер государственной регистрации 115102710029; шифр темы 49-16.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3, 5–11, 14, 15, 18–23, 25–27, 29–33, 35 см. REFERENCES)

2. Волков В.Г., Гранатович Н.Н. Основные причины материнской смертности в Тульской области в XXI в. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017; 16(2):10-4.
4. Волков В.Г., Гранатович Н.Н., Сурвилло Е.В., Черепенко О.В. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017; 17(2): 4-90.
12. Рябова Е.С., Бадалова Л.М. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017; 24(4):131-6. doi:10.12737/article\_5a38fa22b94109.69590302
13. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Ранние предикторы преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2018; 10: 47-51. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.47-51>.
16. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1: 107-12. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>
17. Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6. doi:10.18565/aig.2017.6.41-7
24. Капительный В.А. Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики у беременных с экстрагенитальными очагами хронической инфекции. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(2): 103-9. doi:10.17116/rep2015212103-109.
28. Сычева О.Ю., Волков В.Г., Копырин И.Ю. Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование. *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6(4): 41-5.
34. Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2018; 8: 12-8. Doi:10.18565/aig.2018.8.12-18

## REFERENCES

1. Mol B.W.J, Roberts C.T., Thangaratnam S., Magee L.A., de Groot C.J.M., Hofmeyr G.J. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016; 387 (10022): 999-1011. doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
2. Volkov V.G., Granatovich N.N. The main causes of maternal mortality in the Tula region in the XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2017; 16(2):10-4. (in Russian)

3. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 323-33. doi:10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
4. Volkov V.G., Granatovich N.N., Survillo E.V., Cherepenko O.V. Retrospective analysis of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2017; 17(2): 4-90. (in Russian)
5. Iacobelli S., Bonsante F., Robillard P.Y. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island. *J. Reprod. Immunol*. 2017; 123:12-6. doi:10.1016/j.jri.2017.08.005
6. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2013; 209(6): 544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019
7. Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P., Yeo L., Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol*. 2014; 10(8): 466-80. doi:10.1038/nrneph.2014.102.
8. Guida J.P.S., Surita F.G., Parpinelli M.A., Costa M.L. Pre-term preeclampsia and timing of delivery: a systematic literature review. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2017; 39 (11): 622-31. doi:10.1055/s-0037-1604103
9. Hernandez-Diaz S., Toh S., Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *Brit. Med. J*. 2009; 338: 2255. doi:10.1136/bmj.b2255
10. 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. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 211(5): 514. e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.04.018
11. Sonek J., Krantz D., Carmichael J., Downing C., Jessup K., Haidar Z., et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2018; 218(1): 126.e1-126.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.024.
12. Ryabova E.S., Badalova L.M. The level of PAPP-A in the first trimester and the outcome of pregnancy in nulliparous. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2017; 24(4):131-6. doi:10.12737/article\_5a38fa22b94109.69590302 (in Russian)
13. Dubrovina S.O., Mutsalkhanova Yu.S., Vasil'yeva V.V. Early predictors of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 10: 47-51. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.47-51>. (in Russian)
14. Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014; 4 (2): 97-104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001.
15. Agarwal R., Chaudhary S., Kar R., Radhakrishnan G., Tandon A. Prediction of preeclampsia in primigravida in late first trimester using serum placental growth factor alone and by combination model. *J. Obstet. Gynaecol*. 2017; 37(7): 877-82. doi:10.1080/01443615.2017.1309367
16. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. Pre-eclampsia and reduction of maternal mortality in Russia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 1: 107-12. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112> (in Russian)
17. Khlestova G.V., Karapetyan A.O., Shakaya M.N., Romanov A.Yu., Bayev O.R.. Maternal and perinatal outcomes with early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 6. doi:10.18565/aig.2017.6.41-7 (in Russian)
18. Audibert F., Boucoiran I., An N., Aleksandrov N., Delvin E., Bujold E., Rey E. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2010; 203(4): 383.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.014
19. Saxena A.R., Seely E.W., Rich-Edwards J.W., Wilkins-Haug L.E., Karumanchi S.A., McElrath T.F. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13: 85. doi:10.1186/1471-2393-13-85.
20. Allred S.K., Takwoingi Y., Guo B., Pennant M., Deeks J.J., Neilson J.P., Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 15(3). CD012600. doi:10.1002/14651858.CD012600.
21. Lorenzo G., Ceccarello M., Cecotti V., Ronfani L., Monasta L., VecchiBrumatti L. et al. First trimester maternal serum PIGF, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012; 33(6): 495-501. doi:10.1016/j.placenta.2012.03.003.
22. Khong S.L., Kane S.C., Brennecke S.P., da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis. Markers*. 2015: 679-730. doi:10.1155/2015/679730.
23. Pedroso M.A., Palmer K.R., Hodges R.J., Costa F.D.S, Rolnik D.L. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2018; 40(5): 287-93. doi:10.1055/s-0038-1660777.
24. Kaptil'nyy V.A. Violation of uteroplacental hemodynamics in pregnant women with extragenital foci of chronic infection. *Problemy reproduktivnoy*. 2015; 21(2): 103-9. doi:10.17116/repro2015212103-109. (in Russian)
25. Madazli R., Yuksel M.A., Imamoglu M., Tuten A., Oncul M., Aydin B., Demirayak G. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014; 290(1): 53-7. doi:10.1007/s00404-014-3176-x.
26. Dadelszen P., Payne B., Li J. et al. and the PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the full PIERS model. *Lancet*. 2011; 377: 219-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61351-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61351-7)
27. Dekker G., Robillard P.Y., Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J. Reprod. Immunol*. 2011; 89(2):126-32. doi:10.1016/j.jri.2010.12.010.
28. Sycheva O.Yu., Volkov V.G., Kopyrin I.Yu. Assessment of pregnancy and childbirth outcome in obesity: a retrospective cohort study. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011; 6(4): 41-5. (in Russian)
29. Poorolajal J., Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2016; 29(22): 3670-6. doi:10.3109/14767058.2016.1140738.
30. Poon L.C., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaides K.H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J. Hum. Hypertens*. 2010; 24(2):104-10. doi:10.1038/jhh.2009.45.
31. Vatten L.J., Skjaerven R. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum. Dev*. 2004; 76: 47-54.
32. Roberge S., Sibai B., McCaw-Binns A., Bujold E. Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: meta-analysis of large randomized trials. *Am. J. Perinatol*. 2016; 33(8):781-5. doi:10.1055/s-0036-1572495.
33. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377(7): 613-22. doi: 10.1056/NEJMoal704559.
34. Khodzhayeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Acetylsalicylic acid in the prevention of pre-eclampsia and associated obstetric and perinatal complications. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 8: 12-8. Doi:10.18565/aig.2018.8.12-18 (in Russian)
35. Myatt L., Redman C.W., Staff A.C., Hansson S., Wilson M.L., Laivuori H. et al.; Global Pregnancy CoLaboratory. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension*. 2014; 63(6): 1293-301. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02664.