

УДК 618.3-06

*Н.В. Мостова<sup>1</sup>, В.В. Ковалев<sup>2</sup>***МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ:  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

<sup>1</sup>ГАУЗ СО Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Статья посвящена обзору существующих прогностических моделей в отношении развития преэклампсии, как уже используемых в рутинном скрининге, так и методам, которые являются наиболее перспективными для внедрения в клиническую практику. Рассматриваются вопросы необходимости перерасчета риска преэклампсии не только в первом триместре, но в более поздние сроки, в частности, у пациенток, которые попали в группу высокого или пограничного риска по развитию преэклампсии или имеющие клинические ее проявления. Стратификация риска преэклампсии возможна в различные сроки беременности, что позволит выработать персонализированный подход в тактике ведения данной группы пациенток.

**Ключевые слова:** преэклампсия, плацентарный фактор роста, прогнозирование, ангиогенные факторы, плацента, fms-подобная тирозинкиназа

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Мостова Наталья Владимировна  
mostova-n24@yandex.ru

Дата поступления 08.08.2022 г.

Образец цитирования:

Мостова Н.В., Ковалев В.В. Методы прогнозирования преэклампсии: обзор литературы. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №5, с. 557–565, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-5-557-565

За последние десятилетия внесен огромный вклад в изучение патогенеза «больших акушерских синдромов», куда относится в том числе и преэклампсия. В литературе встречаются различные статистические данные о частоте преэклампсии, по ряду данных эта цифра составляет от 2 до 8 %, что может быть обусловлено различными подходами к диагностике в странах с разным уровнем социально-экономического развития, а также полученными данными в ходе сбора статистики [1].

Одна из задач, которую ВОЗ считает первоочередной на сегодняшний день, это сохранение здоровья матери и ребенка, в том числе за счет снижения предотвратимых случаев материнской смертности, ведь, как известно, преэклампсия является одной из ведущих причин, определяющих структуру материнской смертности, в том числе в Российской Федерации. Разумеется, одними из главных инструментов в решении этой задачи являются следующие факторы: профилактика, своевременная диагностика, эффективная помощь [2–4]. Ввиду различных проявлений преэклампсии, схожестью клинической картины с обострением или манифестацией некоторых соматических заболеваний [5], диагностика данного состояния зачастую не является своевременной, что неизбежно повышает риски неблагоприятных исходов. Не случайно с 2019 года международным сообществом в сфере акушерства и гинекологии пересмотрены диагностические критерии преэклампсии, в частности, протеинурия более не является обязательной составляющей частью [6, 7].

Исследованию способов прогнозирования развития преэклампсии посвящено не одно десятилетие, которое можно разделить на несколько важнейших этапов. В 2004 г. Conde-Agudelo, A. и соавторы

опубликовали систематический обзор скрининговых тестов на преэклампсию на основании анализа медицинских баз данных с 1966 по 2003 гг., придя к выводу об отсутствии универсального скринингового теста на преэклампсию, который обладал бы высокой чувствительностью и имел право на использование в клинической практике [8].

Таким образом, дальнейший курс в прогнозировании рисков развития преэклампсии был взят на поиск комбинации параметров, так как ни один маркер изолированно не в состоянии обеспечить высокую чувствительность скрининга.

В 2009 г. в журнале «Hypertension» опубликована статья, в которой авторы демонстрируют возможности универсальной модели прогнозирования преэклампсии с использованием комбинации факторов [9]. В исследовании приняло участие 7797 пациенток с одноплодной беременностью, проходивших скрининг в 11–13 недель. В каждом случае учитывались данные анамнеза, наличие ряда хронических заболеваний у пациентки, производилась оценка пульсационного индекса маточных артерий и среднего артериального давления, а также уровень PAPP-A плазмы крови и плацентарного фактора роста (PLGF) в группе «случай-контроль». Все эти показатели ранее рассматривались как маркеры преэклампсии, в том числе были попытки их комбинации [10–13], но с выходом в свет текущего исследования были получены алгоритмы, которые впервые дали возможность осуществить прогноз ранней преэклампсии с точностью до 93,1%, частотой ложноположительных результатов 5%.

Полученные результаты стали основополагающими для разработки The Fetal Medicine Foundation универсальной модели комбинированного скрининга в I триместре [14, 15], который на сегодняшний день превосходит по чувствительности и специфичности применяемые ранее методики оценки рисков на основании материнских факторов [16]. Данная модель скрининга преэклампсии рекомендована Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) и с 2021 года реализуется на территории всех субъектов Российской Федерации согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [17, 18].

Более приоритетным, несомненно, является расчет риска в первом триместре, тогда, когда возможно применение профилактических мер, в частности, назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты, существенно снижающих риски реализации преэклампсии при достижении высокой степени комплаентности в отношении приема препарата [19, 20].

Однако нерешенными являются вопросы по тактике ведения беременности в отношении пациенток, не прошедших скрининг или попавших в пограничную группу риска, а также пациенток, имеющих нетипичные проявления преэклампсии и нуждающихся в дифференциальной диагностике. Таким образом, возникает необходимость в разработке и внедрении алгоритмов прогнозирования для стратификации рисков в более поздние сроки беременности. Наиболее вероятные патофизиологические механизмы развития преэклампсии, приводящие к дисбалансу между проангиогенными и антиангиогенными факторами, позволяют оценивать уровень последних и осуществлять прогноз на доклинической стадии заболевания [21–24]. Как известно, плацентарный фактор роста (PlGF) является ангиогенным белком, секретируемым синцитиотрофобластом. При нормально протекающей беременности его концентрация увеличивается, достигая максимальных значений к началу III триместра беременности и постепенно снижаясь к доношенному сроку. Соответственно, уровень PlGF имеет более высокую чувствительность и демонстрируют отклонения показателей MoM от нормальных выше на раннем, чем на позднем гестационном сроке, являясь надёжным маркером аномальной плацентации. Предполагается, что его экспрессия снижается ввиду имеющейся стойкой плацентарной гипоксии, возникающей в результате аномального сформированного маточно-плацентарного кровообращения [25–27]. Уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), являющейся антагонистом семейства сосудистого эндотелиального фактора роста напротив, значительно повышается у пациенток с преэклампсией во второй половине беременности прямо пропорционально сроку и тяжести возникновения симптомов преэклампсии [28, 29]. Наиболее изученным и перспективным для клинического использования является оценка соотношения sFlt-1/PlGF [30–32]. Одной из первых публикаций, демонстрирующих пороговые значения соотношения sFlt-1/PlGF для диагностики ранней и поздней преэклампсии, была работа Verloren S. и соавторов. В сроке от 20 до 33,6 недель пороговая величина высокого риска преэклампсии составила  $\geq 85$ , а после 34 недель  $\geq 110$  [33, 34].

В 2016 г. Harald Zeisler, M.D., и соавторы опубликовали многоцентровое проспективное исследова-

ние, направленное на разработку прогностического значения соотношения биохимических маркеров, которое могло бы служить в качестве вероятного развития преэклампсии или ее отсутствия в ближайшем будущем. В исследовании принимали участие 500 пациенток с одноплодной беременностью в сроках 24–36,6 недель и подозрением на преэклампсию, а также 550 пациенток группы контроля. В результате исследования представлены данные, демонстрирующие что  $sFlt-1/PlGF \leq 38$  является полезным прогностическим анализом, позволяющим исключить развитие преэклампсии в ближайшую неделю (95% ДИ 98,1–99,9). Тогда как соотношение  $sFlt-1/PlGF > 38$  служило прогностическим признаком развития симптомов преэклампсии в течение четырех недель (положительная прогностическая ценность 37,2% (95% ДИ 28,6–46,4). Таким образом, соотношение  $sFlt-1/PlGF$  является более надежным параметром расчета риска преэклампсии, чем многие исследуемые ранее биомаркеры в отдельности [35]. Ввиду успешной реализации программы расчета риска преэклампсии в рамках I скрининга, подобная модель, на основе конкурирующих рисков уже с использованием  $sFlt-1/PlGF$ , была предложена The Fetal Medicine Foundation для расчета рисков во второй половине беременности. Использование комбинированного скрининга в 19–24 недели предоставило возможность спрогнозировать 99, 85 и 46% случаев преэклампсии при сроке беременности  $< 32$ ,  $< 37$  и  $\geq 37$  недель соответственно, при частоте ложноположительных результатов 10%, однако, добавление  $sFlt-1$  не улучшило производительность. Комбинированный скрининг по аналогичным параметрам, но уже в сроке 30–34 недели позволил спрогнозировать почти все случаи развития преэклампсии до 37 недель (95% ДИ 88–100) и более половины случаев преэклампсии после 37 недель (95% ДИ 42–57), с частотой ложноположительных результатов 5% [36, 37].

В 2018 году в журнале «Hypertension» опубликованы результаты исследование SaPPPhirE, включающего в себя метаанализ и систематический обзор в отношении оценки роли растворимой  $sFlt-1$  в прогнозировании преэклампсии у пациенток высокого и низкого риска. Agrawal S. и соавторы изучили более 15 статей, опубликованных в период с 2007 по 2017 год, по данным которых объединенная чувствительность соотношения  $sFlt-1/PlGF$  для прогнозирования преэклампсии составила 80% (95% ДИ 68–88), а совокупная специфичность составила 92% (95% ДИ 87–96). Однако исследователи акцентируют внимание на необходимости дальнейшего изучения порогового соотношения  $sFlt-1/PlGF$  в различные сроки беременности и в различных популяциях, с учетом производителя используемого анализатора и разработкой оптимальных интервалов тестирования [38]. Обновленные данные в оценке пороговых значений соотношения  $sFlt-1/PlGF$  и их связи с неблагоприятными исходами представлены группой ученых, опубликованы в 2021 г. Проведена стратификация риска у 1117 пациенток с пороговыми значениями  $sFlt-1/PlGF < 38$ ,  $38–85$ ,  $> 85$ , которые были определены как низкий, средний и высокий риски соответственно, распределение времени до родов составило 8 и 4 дня в группе среднего и высокого риска, против 29 дней в группе низкого риска [39].

Необходимость внедрения данного метода в практику широко обсуждается и в нашей стране. Подчеркивается, что определение соотношения  $sFlt-1/PlGF$  послужит существенным вкладом для осуществления своевременной диагностики преэклампсии, особенно при нетипичном ее проявлении [40–42].

Изучение методов прогнозирования преэклампсии всегда являлось и до сих пор является одним из перспективных направлений в акушерстве и гинекологии. Неоспорим факт эффективности соотношения  $sFlt-1/PlGF$ , однако, оптимальные сроки тестирования, их частота и возможная комбинация с другими биохимическими маркерами и генетическими анализами, требуют дальнейших исследований и собственных отечественных разработок. Например, обследование высокой группы риска по развитию преэклампсии на носительство полиморфизмов генетической тромбофилии, ответственных за развитие эндотелиальной дисфункции [43, 44].

Немаловажным аспектом является экономический эффект от внедрения подобных тест-систем, на чем также акцентируется внимание в обновлённых рекомендациях FIGO по стратификации риска, мониторингу и лечению преэклампсии во втором и третьем триместре. По мнению авторов, дальнейшие приоритеты в исследованиях должны строиться вокруг следующих направлений: стратификация рисков у бессимптомных пациенток, оценки влияния соотношения  $sFlt-1/PlGF$  на материнскую заболеваемость и на принятие решения о сроках родоразрешения пациенток с преэклампсией [45].

Остановившись на вопросе принятия клинического решения о пролонгации беременности у пациенток с преэклампсией, особенно в сроках  $> 34$  недель, следует упомянуть исследование Verlohren, S.

и соавторов, в котором была продемонстрирована пороговая отсечка соотношения sFlt-1/PLGF, при которой значительно сокращалось время до наступления родов. Пациентки с преэклампсией, имеющие соотношение sFlt-1/PLGF выше 655 только в 5,9% (95% ДИ 0,9–39,4), пролонгировали беременность в течение следующих 7 дней, по сравнению с 30,8% (95% ДИ 20,5–46,3), имеющих соотношения ниже этого уровня [46].

**Заключение:** ввиду довольно большого спектра неблагоприятных исходов для здоровья матери и ребенка при развитии преэклампсии и в отдаленном будущем, научное сообщество находится в поисках высокоточного «золотого стандарта», который обосновывал бы необходимость завершения беременности во избежание угрожающих жизни состояний или, напротив — позволял пролонгировать беременность. Поэтому, исследования направлены на поиск новых маркеров или их комбинаций, которые не только будут повышать прогностическую ценность уже имеющихся методов, но и будут легко воспроизводимы в клинической практике с минимальными затратами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33(3):130-137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010
2. The United Nations Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Maternal mortality: levels and trends 2000 to 2017.* World Health Organization; 2019.
3. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С., Гусева Е.В., Агеев М.Б., Кокин А.А. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет. *Акушерство и гинекология.* 2021; 4: 64-74. DOI: 10.18565/aig.2021.4.64-74
4. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. *Акушерство и гинекология.* 2018; 1: 107-12. DOI: 10.18565/aig.2018.1.107-112
5. Townsend R., O'Brien P., Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control.* 2016; 9:79-94. DOI: 10.2147/IBPC.S77344
6. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
7. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде (клинические рекомендации); Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов; 2021.
8. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(6):1367-91. DOI: 10.1097/01.AOG.0000147599.47713.5d
9. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009; 53(5):812-818. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
10. Papageorgiou A.T., Yu C.K., Erasmus I.E., Cuckle H.S., Nicolaides K.H. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG.* 2005; 112(6):703-709. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00519.x
11. Nicolaides K.H., Bindra R., Turan O.M., et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(1):13-17. DOI: 10.1002/uog.2686
12. Onwudiwe N., Yu C.K., Poon L.C., Spiliopoulos I., Nicolaides K.H. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(7):877-883. DOI: 10.1002/uog.6124
13. Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C., Pepes S., Nicolaides K.H. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(6):732-739. DOI: 10.1002/uog.6244
14. Poon L.C., Stratieva V., Piras S., Piri S., Nicolaides K.H. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010; 30(3):216-223. DOI: 10.1002/pd.2440
15. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 32(3):171-178. DOI: 10.1159/000338470

16. Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A., et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(6):743-750. DOI: 10.1002/uog.19039
17. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 (1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
18. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология [Электронный ресурс]: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.20 № 1130н. / КонсультантПлюс: справ. правовая система.
19. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y., et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(4):492-495. DOI: 10.1002/uog.18816
20. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6): 685.e1-685.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.110
21. Mutter W.P., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008; 75(1):1-8. DOI: 10.1016/j.mvr.2007.04.009
22. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008; 18(5):186-194. DOI: 10.1016/j.tcm.2008.07.002
23. Knöfler M., Pollheimer J. IFPA Award in Placentology lecture: molecular regulation of human trophoblast invasion. *Placenta.* 2012; 33(2):55-62. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.09.019
24. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L., Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10(8):466-480. DOI: 10.1038/nrneph.2014.102
25. Saffer C., Olson G., Boggess K.A., et al. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(2):124-132. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.01.004
26. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017; 31(12):782-786. DOI: 10.1038/jhh.2017.61
27. Ukah U.V., Hutcheon J.A., Payne B., et al. Placental Growth Factor as a Prognostic Tool in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Hypertension.* 2017; 70(6):1228-1237. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10150
28. Levine R.J., Lam C., Qian C., et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006; 355(10):992-1005. DOI: 10.1056/NEJMoa055352
29. Huppertz B. Biology of preeclampsia: Combined actions of angiogenic factors, their receptors and placental proteins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(2):165-349. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.11.024
30. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111(5):649-658. DOI: 10.1172/JCI17189
31. Frampton G.K., Jones J., Rose M., Payne L. Placental growth factor (alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2016; 20(87):1-160. DOI: 10.3310/hta20870
32. Jena M.K., Sharma N.R., Petitt M., Maulik D., Nayak N.R. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020; 10(6):953. DOI: 10.3390/biom10060953
33. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014; 63(2):346-352. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
34. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D., et al. 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):241-246. DOI: 10.1002/uog.14799
35. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374(1):13-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838
36. Gallo D.M., Wright D., Casanova C., Campanero M., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;

214(5):619.e1-619.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.016

37. Tsiakkas A., Saiid Y., Wright A., Wright D., Nicolaidis K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1):87.e1-87.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.016

38. Agrawal S., Cerdeira A.S., Redman C., Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension.* 2018; 71(2):306-316. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182

39. Dröge L.A., Perschel F.H., Stütz N., et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension.* 2021; 77(2):461-471. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146

40. Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицина О.В., Николаева А.А., Дедловская А.И., Самсонова М.А. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2018; 11:114-120. DOI: 10.18565/aig.2018.11.114-120

41. Ходжаева З.С., Холин А.М., Шувалова М.П., Иванец Т.Ю., Демуря С.А., Галичкина И.В. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF. *Акушерство и гинекология.* 2019; 2: 52-58. DOI: 10.18565/aig.2019.2.52-58

42. Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О., Морохотова Л.С., Будыкина Т.С., Котов Ю.Б. и др. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7: 195-200. DOI: 10.18565/aig.2021.7.195-200

43. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология. *Акушерство и гинекология.* 2020; 1: 26-32. DOI: 10.18565/aig.2020.1.26-32

44. Николаева А.Е., Кайка И.А., Юабова Е.Ю., Кутуева Ф.Р., Кутушева Г.Ф., Капустин С.И. и др. Клиническое значение предикторов преэклампсии, возможности прогнозирования. *Акушерство и гинекология.* 2017; 11: 30-6. DOI: 10.18565/aig.2017.11.30-36

45. Poon L.C., Magee L.A., Verlohren S., et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). *Int J Gynaecol Obstet.* 2021; 154 (1):3-31. DOI: 10.1002/ijgo.13763

46. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(1):58.e1-58.e588. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.037

#### Авторы

Мостова Наталья Владимировна

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»

Врач

Российская Федерация, 620067, г. Екатеринбург, ул. Флотская, 52

mostova-n24@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович

«ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и трансфузиологии

Российская Федерация, 620109, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

vvkovalev55@gmail.com.

*N.V. Mostova<sup>1</sup>, V.V. Kovalev<sup>2</sup>*

## METHODS FOR PREDICTING OF PREECLAMPSIA: A REVIEW OF THE LITERATURE

<sup>1</sup>State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Clinical and Diagnostic Center “Protection of Maternal and Child Health”, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** The article presents a review of methods for predicting preeclampsia. Described the first methods that were used early and more modern tests. The authors of the article raise the issue of the need for risk stratification in later term of pregnancy. Women who present to specialized clinics with signs or symptoms of hypertensive disorders should carry out optimization of pregnancy monitoring. The use of effective screening tests at different stages of pregnancy certainly will improve perinatal outcomes.

**Keywords:** gestational hypertension, preeclampsia, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, screening method

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:

Natal'ja V. Mostova

mostova-n24@yandex.ru.

Received 08.08.2022

For citation:

Mostova N.V., Kovalev V.V. Methods for predicting of preeclampsia: a review of the literature. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 5, pp. 557–565. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-5-557-565 (In Russ)

### REFERENCES

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33(3):130-137.
2. The United Nations Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. Maternal mortality: levels and trends 2000 to 2017. The Global report 2019.
3. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Filippov O.S., Guseva E.V., Ageev M.B., Kokin A.A. Resolved and unresolved issues of preeclampsia according to the results of the analysis of maternal mortality over the past 10 years. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija.* 2021; 4: 64-74, (InRuss.).
4. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanjan A.L. Preeclampsia and reduction of maternal mortality in Russia. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija.* 2018; 1: 107-12, (InRuss.).
5. Townsend R., O'Brien P., Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control.* 2016; 9:79-94.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London. June 25, 2019.
7. Department of Health of the Russian Federation. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical guidelines. 2021, (InRuss.).
8. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(6):1367-91.
9. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009; 53(5):812-818.
10. Papageorgiou A.T., Yu C.K., Erasmus I.E., Cuckle H.S., Nicolaides K.H. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG.* 2005; 112(6):703-709.

11. Nicolaides K.H., Bindra R., Turan O.M., et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(1):13-17.
12. Onwudiwe N., Yu C.K., Poon L.C., Spiliopoulos I., Nicolaides K.H. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(7):877-883.
13. Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C., Pepes S., Nicolaides K.H. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(6):732-739.
14. Poon L.C., Stratieva V., Piras S., Piri S., Nicolaides K.H. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010; 30(3):216-223.
15. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 32(3):171-178.
16. Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A., et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(6):743-750.
17. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 145 (1):1-33.
18. Order of the Department of Health of the Russian Federation of October 20, 2020 No. 1130n «On approval of the procedure for providing medical care in obstetrics and gynecology.» (In Russ.).
19. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y., et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(4):492-495.
20. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6): 685.e1-685.e5.
21. Mutter W.P., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008; 75(1):1-8.
22. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008; 18(5):186-194.
23. Knöfler M., Pollheimer J. IFPA Award in Placentology lecture: molecular regulation of human trophoblast invasion. *Placenta.* 2012; 33(2):55-62.
24. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P., Yeo L., Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10(8):466-480.
25. Saffer C., Olson G., Boggess K.A., et al. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(2):124-132.
26. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017; 31(12):782-786.
27. Ukah U.V., Hutcheon J.A., Payne B., et al. Placental Growth Factor as a Prognostic Tool in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Hypertension.* 2017; 70(6):1228-1237.
28. Levine R.J., Lam C., Qian C., et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006; 355(10):992-1005.
29. Huppertz B. Biology of preeclampsia: Combined actions of angiogenic factors, their receptors and placental proteins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(2):165-349.
30. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111(5):649-658.
31. Frampton G.K., Jones J., Rose M., Payne L. Placental growth factor (alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2016; 20(87):1-160.
32. Jena M.K., Sharma N.R., Petitt M., Maulik D., Nayak N.R. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020; 10(6):953.
33. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia.



Hypertension. 2014; 63(2):346-352.

34. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D., et al. 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):241-246.

35. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374(1):13-22.

36. Gallo D.M., Wright D., Casanova C., Campanero M., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(5):619.e1-619.e17.

37. Tsiakkas A., Saiid Y., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1):87.e1-87.e17.

38. Agrawal S., Cerdeira A.S., Redman C., Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension.* 2018; 71(2):306-316.

39. Dröge L.A., Perschel F.H., Stütz N., et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension.* 2021; 77(2):461-471.

40. Kurcer M.A., Shamanova M.B., Sinicina O.V., Nikolaeva A.A., Dedlovskaja A.I., Samsonova M.A. Clinical rationale for determining the ratio of sFlt-1 / PlGF for the purpose of early detection and assessment of the severity of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija.* 2018; 11:114-120, (InRuss.).

41. Hodzhaeva Z.S., Holin A.M., Shuvalova M.P., Ivanec T.Ju., Demura S.A., Galichkina I.V. Russian model for evaluating the effectiveness of the sFlt-1/PlGF test for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija.* 2019; 2: 52-58. (InRuss.).

42. Gur'eva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O., Morohotova L.S., Budykina T.S., Kotov Ju.B., et al. Clinical significance of sFlt-1/PlGF in the diagnosis and prognosis of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija.* 2021; 7: 195-200, (InRuss.).

43. Kovalev V.V., Kudrjavceva E.V. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija.* 2020; 1: 26-32, (InRuss.).

44. Nikolaeva A.E., Kajka I.A., Juabova E.Ju., Kutueva F.R., Kutusheva G.F., Kapustin S.I., et al. Clinical significance of preeclampsia predictors, prognostic possibilities. *Obstetrics and gynecology = Akusherstvo i ginekologija.* 2017; 11: 30-6, (InRuss.).

45. Poon L.C., Magee L.A., Verlohren S., et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). *Int J Gynaecol Obstet.* 2021; 154 (1):3-31.

46. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(1):58.e1-58.e588.

#### Authors

Natal'ja V. Mostova

Clinical and Diagnostic Center "Protection of Maternal and Child Health", Yekaterinburg,  
Russian Federation, gynecologist

52 Flotskaja str. Yekaterinburg Russian Federation 620067

mostova-n24@yandex.ru

Kovalev Vladislav V.

Ural State Medical University

MD, professor, director of the Department of Obstetrics, Gynecology and Transfusiology

3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028

vvkovalev55@gmail.com