

Получена: 19 июля 2018 / Принята: 20 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 618.3+519.6+556.16.06

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Гульнара Т. Нургалиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>

Гульяш А. Танышева², <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Гульшат К. Манабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

¹ Кафедра акушерства и гинекологии,

² Кафедра интернатуры по акушерству и гинекологии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан.

Введение: Гипертензивные расстройства во время беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире. После установления диагноза преэклампсии тяжелой степени для определения приоритетности и планирования дальнейшей тактики ведения необходима точная оценка риска, как для матери, так и для плода, в различные моменты времени. Прогностическая модель - это альтернативная основа для клинической практики, для прогнозирования будущих результатов пациентов и для принятия решений по их улучшению.

Цель исследования: анализ литературных данных моделей прогнозирования преэклампсии и ее осложнений.

Методы: был проведен анализ 55 англо- и русскоязычных публикаций из баз данных PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar за последние 10 лет, с января 2009 года по июнь 2018 г. Критерии включения: публикации, в которых содержался инструмент прогнозирования (модель), содержащий три или более переменных, и которые обеспечивали вероятность исхода, либо предлагали диагностические или лечебные действия, для описания производительности модели прогнозирования использовались дискриминация и/или калибровка, проводилась внутренняя и внешняя валидация модели. Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «preeclampsia AND prognosis», «preeclampsia AND complications» «EPH AND probability learning», «Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction», «прогнозирование преэклампсии», «предикторы гестоза», «осложнения преэклампсии».

Результаты: Найденные опубликованные исследования содержали модели раннего прогнозирования преэклампсии и неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Данный литературный обзор помог найти проблемы с прогнозированием неблагоприятного перинатального исхода при преэклампсии, все существующие модели имеют одно важное ограничение для обобщения – все они предназначены для одноплодной беременности, имеет место относительная дороговизна моделей, а также не было найдено сведений о влиянии модели на клиническую практику: количество койко-дней, количество ненужных диагностических и лечебных мероприятий, осложнения.

Выводы: вследствие наличия в найденных исследованиях систематических ошибок и ограничений, а также отсутствие адекватных внешних проверок валидации, надёжность и достоверность существующих моделей прогнозирования преэклампсии и ее осложнений весьма сомнительны.

Ключевые слова: «преэклампсия», «прогнозирование», «предикторы».

Summary

**THE MODERN POSSIBILITIES OF PREDICTION
OF PRE-ECLAMPSIA AND ITS COMPLICATIONS.
A LITERATURE REVIEW****Gulnara T. Nurgaliyeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**Gulyash A. Tanysheva**², <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>**Gulshat K. Manabaeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>¹ Department of obstetrics and gynecology,² Department of internship for obstetrics and gynecology,
Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan.

Background: One of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality around the world is hypertensive disorder during pregnancy. After diagnosis of severe preeclampsia it is necessary of accurate risk assessment and management for both the mother and the fetus at different times. The prognostic model is an alternative basis for clinical practice, for predicting patient's future outcomes and for making decisions to improve them.

The aim: analysis of literature data of models for the prediction of pre-eclampsia and its complications.

Materials and methods. During the article's preparation an analysis was conducted of 55 English and Russian publications from PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar databases for the last 10 years, from January 2009 to June. Inclusion criteria: publications that contained a forecasting tool (model) containing three or more variables and that provided a probability of outcome, or suggested diagnostic or therapeutic actions, used discrimination and/or calibration to describe the performance of the forecasting model, internal and external validation of the model. The following search queries were used for the search: "preeclampsia and prognosis", "preeclampsia and complications" "EPH AND probability learning", "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction", "prediction of preeclampsia", "predictors of gestosis", "complications of preeclampsia".

Results. The research publications contained models for early prediction of preeclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes. This literature review helped to find problems with predicting adverse perinatal outcome in preeclampsia, all existing models have one important limitation for generalization-they are all designed for single pregnancy, there is a relative high cost of models, and there was no information about the impact of the model on clinical practice: the number of days of treatment, the number of unnecessary diagnostic and therapeutic measures, complications.

Conclusions. due to the presence of systematic failure and limitations in the studies found, as well as the lack of adequate external validation checks, the reliability and reliability of existing models for predicting preeclampsia and its complications are very questionable.

Key words: "preeclampsia", "prediction", "predictors".

Түйіндеме

ПРЕЭКЛАМПСИЯНЫ БОЛЖАУДЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАН МҮМКІНДІКТЕРІ ЖӘНЕ ОНЫҢ АСҚЫНУЛАРЫ. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ.

Гульнара Т. Нургалиева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>

Гуляш А. Танышева ², <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Гульшат К. Манабаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

¹ Акушерия және гинекология кафедрасы,

² Акушерия және гинекология бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Бүкіл дүние жүзінде жүктілік кезіндегі гипертензиялық бұзылулар аналар мен перинаталдық аурулардың және өлімнің негізгі себебі болып табылады. Ауыр дәрежедегі преэклампсия диагнозы қойылғаннан кейін, науқасты одан ары қаратай жүргізу тактикасы мен жоспарлаудың басымдылығын анықтау үшін әртүрлі кезеңде ана мен дамып келе жатқан ұрыққа келтірілетін тәуекелді бағалау. Болжамды модель - бұл клиникалық тәжірибенің альтернативтік негізі, пациенттің алдағы уақыттағы нәтижелерін болжау және оларды жақсарту мақсатында шешімдер қабылдау үшін қажет.

Зерттеу мақсаты: преэклампсияны болжау моделдері мен оның асқыну жағдайлары жөніндегі әдеби мәліметтерді талдау.

Әдістері: Соңғы 10 жыл 2009 жылдың қаңтарынан 2018 жылдың маусым айлары аралығында PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar 55 ағылшын және орыс тілді жарияланған басылымдарының мәліметтер базасына талдау жасалынды. Енгізілген өлшемдер: болжау құралдары (моделі), құрамында үш немесе одан көп айнымалысы бар басылымдар қолданды және бұл нәтиже ықтималдығын қамтамасыз етеді, не диагностикалық немесе емдік әсері болуы ықтимал, болжау моделінің өнімділігін сипаттау үшін кем-кетігін көрсету немесе/және калибровка қолданды, модельдің ішкі және сыртқы тексерілуі жүргізілді. Іздеу үшін келесі іздеуге қажетті сұраулар қолданылды: «preeclampsia AND prognosis», «preeclampsia AND complications» «EPH AND probability learning», «Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction», «преэклампсияны болжау», «предикторы гестоза», «преэклампсияның асқынулары».

Нәтижелері: Табылған және басылымдарда жарияланған зерттеулерде преэклампсия мен аналардың және перинатальдық кезеңнің жағымсыз нәтижелер моделі анықталды. Осы әдеби шолу преэклампсия туындағанда перинатальдық кезеңнің жағымсыз нәтижелерін алдын ала болжау мәселелерін анықтауға көмек берді, осы аталған модельдердің барлығы жалпылама маңызды шектеулерге ие – осылардың барлығы жалғыз ұрықты жүктілік жағдайына қолдануға арналған, модельдердің бағасы салыстырмалы түрде алғанда қымбаттырақ, сондай ақ клиникалық практикаға арналған үлгілердің әсері, төсек-орын саны, қажетсіз диагностикалық және терапиялық шаралар саны, асқынулар жөнінде ешқандай ақпарат табылған жоқ.

Қорытынды: зерттеулерде жүйелі қателер мен шектеулердің болуына байланысты, сондай-ақ валидацияға тиісті сыртқы тексерулердің болмауы, преэклампсияны болжаудың қазіргі модельдері мен оның асқынуларының сенімділігі мен шынайылығы өте күмән тудырады.

Түйінді сөздер: «преэклампсия», «болжау», «предикторлар».

Библиографическая ссылка:

Нурғалиева Г.Т., Танышева Г.А., Манабаева Г.К. Современные возможности прогнозирования преэклампсии и её осложнений. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 86-106.

Nurgaliyeva G.T., Tanysheva G.A., Manabaeva G.K. The modern possibilities of prediction of pre-eclampsia and its complications. A literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 86-106.

Нурғалиева Г.Т., Танышева Г.А., Манабаева Г.К. Преэклампсияны болжаудың қазіргі заман мүмкіндіктері және оның асқынулары. Әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 86-106.

Актуальность

Гипертензивные расстройства во время беременности являются основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и остаются одной из самых важных мировых проблем, как общественного здравоохранения, так и перинатальной медицины [57, 58, 61]. Согласно глобальному анализу ВОЗ, преэклампсия тяжелой степени осложняет от 2 до 8 % всех беременностей [9] и в структуре прямых причин материнской смертности (МС) по прежнему занимает второе место и составляет около 14 %[58].

Преэклампсия (ПЭ) – это тяжелое осложнение беременности, патогенез которого до сих пор недостаточно изучен, несмотря на многочисленные исследования, проводимые ежегодно в всем мире, а также с отсутствием патогенетического лечения и достоверных методов прогнозирования. Диагностика преэклампсии чаще всего не вызывает затруднений, но она часто бывает запоздалой. Поэтому в настоящее время поиск ранних предикторов развития данного осложнения беременности остается актуальным[52] и, несмотря на большое количество исследований, посвященных прогнозированию преэклампсии, до сих пор ни одна модель не доказала своей эффективности[52, 54]. Кроме этого, до сих пор ученые разных стран проводят исследования для получения ответа на главный вопрос, какая тактика при недоношенной беременности при преэклампсии тяжелой степени будет более предпочтительна, как для матери, так и для плода: выжидательная или активная[9, 20]. Решение о сроке родоразрешения беременных с преэклампсией тяжелой степени при недоношенной беременности - очень сложная клиническая задача. С одной стороны каждый день отсрочки для плода

является важным для снижения риска развития в последующем РДС-синдрома у новорожденного, с другой стороны - это тяжелые осложнения у матери, которые прогрессируют с течением беременности, т.к. единственным лечением преэклампсии на сегодняшний день до сих пор является родоразрешение. После точного установления диагноза преэклампсии тяжелой степени для определения приоритетности и планирования дальнейшей тактики ведения необходима точная оценка риска в различные моменты времени. С одной стороны прогнозирование риска неблагоприятного исхода имеет неоспоримое значение, как для матери, так и для плода с клинической точки зрения, с другой стороны – это большой потенциал для снижения расходов акушерских стационаров, потому что направлено на выявление тех пациентов, кому дополнительные диагностические и лечебные мероприятия действительно необходимы, а кому – нет[20]. К сожалению, до сих пор очень трудно точно определить, какие беременные с преэклампсией находятся в группе повышенного риска развития неблагоприятных материнских и/или перинатальных осложнений. Исторически сложилось так, что диагностика рассматривалась как основное руководство по лечению и прогнозу («что может произойти в будущем») и по-прежнему считается основным компонентом клинической практики. Например, артериальная гипертензия и патологическая протеинурия (диагностические критерии преэклампсии) признаются многими учеными и клиницистами как факторы риска (ФР) неблагоприятных материнских и/или перинатальных исходов при преэклампсии[29, 74]. Деление преэклампсии на умеренную и тяжелую не связано с количественной оценкой

материнского риска. И для того, чтобы улучшить материнские и перинатальные исходы при преэклампсии, мы должны иметь возможность сравнить количественно материнский и перинатальный риски, а также определить в каких случаях беременность при ранней тяжелой преэклампсии может быть безопасно пролонгирована, как для матери, так и для плода, а так же решить вопрос о сроке проведения курса антенатальных кортикостероидов [43, 67].

Кроме этого важно различать понятия фактор риска и прогностический фактор. Эти понятия часто используются взаимозаменяемо в медицинской литературе, но на самом деле они очень разные. Факторы риска предоставляются отдельным пациентам в виде соотношений шансов или относительных рисков и описывают причинную связь между неблагоприятным исходом и наличием или отсутствием биомаркера или клинической симптоматики. Прогностические факторы дают информацию об абсолютной вероятности исхода с учетом наличия или отсутствия предиктора, независимо от причинно-следственной связи. При многих заболеваниях наиболее изученными прогностическими факторами являются биомаркеры [34, 41]. Прогностическая модель - это альтернативная основа для клинической практики, которая выходит за рамки заболевания и включает широкий спектр информации для прогнозирования будущих результатов пациентов и для принятия решений по их улучшению [22, 55, 62], а так же для стратифицированных исследований в области медицины: от определения условий с клинически значимыми различиями в абсолютном риске исхода у пациентов, выявления факторов, которые предсказывают индивидуальный ответ на лечение, а также для изучения стоимости лечения в персонализированной медицине [35]. Конечной целью многих моделей прогнозирования является улучшение состояния пациента, но в идеале основными конечными точками должны быть параметры клинического ухода (количество койко-дней, количество ненужных диагностических и лечебных мероприятий, осложнения или качество жизни), полученные в результате РКИ; возможно, вместе с

фармако-экономическим анализом. Потому что, даже самая высокая прогнозирующая способность модели не гарантирует положительного влияния на исход [72]. Несмотря на большое количество опубликованных статей, посвященных моделям прогнозирования, качество отчетности в них, описывающих разработку или валидацию многомерных моделей прогнозирования очень низкое. Отсутствие подробного отчета о ключевых деталях исследования, делает невозможным объективно оценить научному и медицинскому сообществу сильные и слабые стороны исследования модели прогнозирования [21]. Кроме того, что страдает качество первичных источников информации, существует несколько проблем, уникальных для систематических обзоров прогнозирования: отсутствие ясности в индексировании этих исследований для библиографических поисков; плохая отчетность и трудности в объединении результатов в различных исследовательских проектах [25, 42].

Цель исследования: проведение структурированного анализа литературных данных моделей прогнозирования преэклампсии и ее осложнений.

Стратегия поиска: нами был проведен электронный поиск публикаций по следующим базам данных: PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar. Глубина литературного поиска – 10 лет, с января 2009 года по июнь 2018 г. В исследование были включены только полнотекстовые публикации на русском и английском языках, описывающие только клинические и обсервационные исследования. В качестве стандарта и критериев для включения в настоящее исследование мы использовали правила клинического прогнозирования: исследования, в которых содержался инструмент прогнозирования (модель), содержащий три или более переменных, полученных из анамнеза, физического обследования или диагностических тестов, и которые обеспечивали вероятность исхода, либо предлагали диагностические или лечебные действия, для описания производительности модели прогнозирования использовались

дискриминация и/или калибровка, проводилась внутренняя и внешняя валидация модели[55, 62]. Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «preeclampsia AND prognosis», «preeclampsia AND complications» «EPH AND probability learning», «Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction», «прогнозирование преэклампсии», «предикторы гестоза», «осложнения преэклампсии». На этапе первичного поиска было найдено 5345 англоязычных и 2760 русскоязычных статей. После исключения повторяющихся публикаций и не соответствующих критериям включения, 55 статей было включено в исследование.

Результаты:

Найденные опубликованные исследования условно можно разделить на три группы:

- прогнозирование преэклампсии;

- прогнозирование неблагоприятных исходов (материнских и/или перинатальных) при преэклампсии;

- прогнозирование преэклампсии и ее осложнений (материнских и/или перинатальных).

Прогнозирование преэклампсии.

- прогнозирование преэклампсии в первом триместре: основным преимуществом модели является неоценимая помощь в индивидуальном планировании антенатального ухода и своевременном назначении профилактики преэклампсии. Для построения прогностической модели использовались факторы риска, биохимические маркеры и параметры доплерографии. Основные параметры моделей прогнозирования приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Основные параметры моделей прогнозирования.

№	Авторы	Кол-во участников	Компоненты модели	AUC ROC (95% ДИ)	Внутренняя валидация AUC ROC (95% ДИ)	Внешняя валидация AUC ROC (95% ДИ)
1	2	3	4	5	6	7
1.	Grigorios A. et al.[32]	541	Материнские характеристики: среднее артериальное давление (САД), индекс массы тела (ИМТ); б/х тесты (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, липокалин-2/NGAL), доплерография (УЗДГ).	0,73 (0,47-0,99)	-	-
2.	Akolekar R. et al.[12]	33602	Материнские характеристики: (САД), УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, ингибин-А, sFlt-1)	Нет данных	-	0,71 (0,65-0,77)[56]
3.	Crovetto F. et al.[24]	9462	Материнские характеристики: (САД), УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, sFlt-1)	0,98 (0,97-0,99)		0,66(0,59-0,72) [56]
4.	Crovetto F et al.[23]	5759	Материнские характеристики: (САД), УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, VEGF, PIGF, sFlt-1, sENG)	0,888 (0,840-0,936)		0,58(0,51-0,65) [56]
5.	Odibo A. et all.[46]	477	УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, PP13)	0,77 (0,63-0,81)		0,56(0,49-0,62) [56]
6.	Poon L. et all.[53]	8366	Материнские ФР (из КР «Antenatal care: routine care for the healthy pregnant Woman» NICE 2008)	0,794 (0,720-0,869)		0,71(0,66-0,76) [56]

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5	6	7
7.	Goetzinger K. et all.[30]	1200	Материнские характеристики (ИМТ), доплерография, б/х анализы (PAPP-A)	0,76 (0,69-0,83)	0,78 (0,69-0,86)	0,56(0,50-0,61) [56]
8.	Scazzocchio E. et all.[59]	5759	Материнские характеристики (АД), УЗИГ, б/х анализы (PAPP-A, β-ХГЧ)	0,95 (0,94-0,98)	0,88 (0,78-0,99) [60]	0,67(0,61-0,73) [56]
9.	Baschat A. et all.[18]	2441	Материнские характеристики (АД, ИМТ), УЗИГ, б/х анализы (PAPP-A, β-ХГЧ)	0,82 (0,78-0,86)		0,68(0,61-0,74) [56]
10.	Wortelboer E. et all.[70]	566	б/х анализы (PAPP-A, β-ХГЧ, PIGF, PP13, ADAM12)	Нет данных	0,79 [31]	0,67(0,61-0,74) [56]
11.	Antwi E. et all.[16]	3176	Материнские характеристики (возраст, сахарный диабет, ГБ у родителей, АД, ИМТ, протеинурия)	0,70 (0,67-0,74)	0,68 (0,60-0,77)	
12.	Antwi E. et all. [17]	1010	Материнские характеристики (возраст, сахарный диабет, ГБ у родителей, АД, ИМТ, протеинурия), б/х анализы (PAPP-A, PIGF)	0,82 (0,74-0,89)	0,95 (0,87-1,00)	
13	O’Gorman N et all. [31]	8775	Материнские характеристики (САД), б/х анализы (PAPP-A, PIGF)	0,89 (0,79-0,96)		
14.	Chung Y et all. [19]	5000	Материнские характеристики (САД), доплерография, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, PP 13, sENG)	0,76 (0,61-0,83)		
15.	Ruiter M. et all. [53]	7929	Материнские характеристики (САД, ИМТ), доплерография, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, ингибин-А, sFit-1)	0,72 (0,61-0,81)		0,63 (0,57-0,69)[28]
16.	Myat L. et all. [44]	2434	Материнские характеристики (САД), б/х анализы (PAPP-A, PIGF, sFit-1, эндоглин, β-ХГЧ)	0,75 (0,68-0,81)		0,64 (0,58-0,70) [56]

Почти все модели, представленные в таблице 1. имели хорошую прогнозирующую способность, но не все имели внутреннюю и внешнюю валидацию. Прогнозирующая способность только одной модели (Roop L. et all [53]) была сходной с внешней валидацией [56].

- прогнозирование преэклампсии в течении всей беременности:

Одно из таких исследований: многоцентровое (Окленд (Новая Зеландия), Аделаида (Австралия), Лондон и Манчестер (Великобритания), Корк (Ирландия)

проспективное когортное исследование с участием 3529 нерожавших беременных. При использовании переменных: возраст, САД, ИМТ, семейная история преэклампсии, семейный анамнез ишемической болезни сердца коэффициент AUC ROC составил 0,71. Добавление показателей доплерографии, проведенное в 14-16 недель не улучшало прогностической способности модели, коэффициент AUC ROC - 0,71; при проведении внутренней валидации, данные были идентичными)[45]. Заслуживает внимания бесплатный онлайн-калькулятор (Fetal

Medicine Foundation), который позволяет оценивать риск развития ранней преэклампсии (до 32 недель), preterm-PE (до 37 недель), term-PE (37 недель и более). В приложении используются материнские характеристики и ФР: рост, вес, раса, метод зачатия, курение, семейный анамнез преэклампсии, наличие заболеваний (ХАГ, СД, СКВ, АФС), САД, УЗДГ и биохимические тесты (PIGF, PAP-A, sFLT-1) [15, 26, 47, 64, 71]. Прогнозирующая эффективность данного приложения была оценена в проспективном когортном исследовании (617 беременных женщин) в Бразилии. Наилучшая прогнозирующая способность была зарегистрирована в группе беременных с ранним началом преэклампсии AUC ROC 0,946 (95% ДИ 0,199-0,973) [37]. Прогнозирующая способность данного приложения оценена исследователями Республики Беларусь (518 беременных). Чувствительность скрининга прогнозирования преэклампсии в группе высокого риска составила - 64,29%, при частоте ложноположительных результатов -19,33% [5], а так же в России (511 беременных) - AUC ROC 0,82 (0,768-0,872)[6].

Следующие исследования прогнозирования преэклампсии предоставили данные о хорошей дискриминации моделей с эффективностью 78-90% [1, 3, 4, 7, 8], но описанный ими дизайн проводимого исследования, не используется для проведения построения модели прогнозирования [55], поэтому не будут включены в данный обзор.

Прогнозирование неблагоприятных исходов (материнских и/или перинатальных) при преэклампсии.

PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk) – проспективное многоцентровое (Канада, Австралия, Новая Зеландия, Великобритания, Уганда, Фиджи, ЮАР) когортное исследование, включающее в себя две прогностические модели прогнозирования неблагоприятных материнских осложнений при всех гипертензивных состояниях, начиная с 20 недель до конца беременности в первые 24 часа от момента поступления до 7 дней при выжидательной тактике ведения преэклампсии тяжелой степени: fullPIERS –

для стран с высоким уровнем доходов и miniPIERS – для стран с ограниченными ресурсами[68]. Модель fullPIERS включала переменные: срок беременности, боль в груди или одышка, SpO₂, количество тромбоцитов, уровень креатинина и АСТ в сыворотке крови. 261 из 2023 женщин с преэклампсией имели неблагоприятный материнский исход, 106 (5%) беременных в течение 48 часов после приема. Авторы пришли к выводу, что модель fullPIERS точно прогнозировала неблагоприятные материнские исходы до 48 ч (самый важный период для принятия решения проведения или отсрочки антенатальных кортикостероидов и индукции родов), кроме этого, fullPIERS сохранила хорошую прогнозирующую способность (AUC ROC > 0,88 95% ДИ 0,84-0,92) до 3 дней, умеренную способность прогнозировать неблагоприятные материнские исходы до 7 дней (AUC ROC > 0,7)[69]. Эффективность модели fullPIERS только при ранней преэклампсии тяжелой степени (24-34 недели беременности) была проверена с помощью когортного исследования 1388 беременных, находящихся в больницах третичного уровня Канады, Великобритании и Нидерландах. Модель имела хорошую дискриминацию, AUC ROC - 0,80 (95% ДИ 0,75-0,86)[65]. Также было проведено исследование модели PIERS с использованием только материнских характеристик у 2023 беременных женщин. Комплекс симптомов боли в правом верхнем квадранте и боль в эпигастральной области имел наибольшую предсказательную способность AUC ROC 0,605 (95% ДИ 0,545-0,664), боль в груди и / или одышка AUC ROC 0,576 (95% ДИ 0,515-0,638). Ни один индивидуальный материнский симптом не показал AUC ROC \geq 0,7. Авторы исследования считают, что использование только клинических симптомов в модели fullPIERS может быть оправдано для использования в странах с ограниченными ресурсами[73]. При проведении внешней валидации модели были получены противоречивые данные. Одни исследователи сообщили о высокой прогнозирующей способности модели fullPIERS при применении к набору данных PETRA, т.к. предсказала неблагоприятные материнские исходы в течение 48 часов (AUC

ROC 0,97 95% ДИ: 0,87-0,99) и до 7 дней после включения в исследование (AUC ROC 0,80, 95% ДИ: 0,70-0,87) [2, 10, 11]. Другие исследователи пришли к выводу, что у модели fullPIERS умеренная прогнозирующая способность (AUC ROC > 0,68 95 % ДИ 0,6-0,76)[33]. Кроме этого, проводилась внешняя валидация модели fullPIERS в странах с низким и средним уровнем доходов (Фиджи, Уганда, ЮАР, Бразилия и Пакистан) на когорте miniPIERS (757 беременных). Модель fullPIERS имела хорошую предсказательную способность в течении первых 48 часов (AUC ROC 0,77, 95 ДИ 0,72-0,82), с умеренной эффективностью в дальнейшем (AUC ROC - 5,9 95% ДИ 4,23-8,35)[14, 66].

Модель miniPIERS предназначалась для использования в качестве помощи в решении на местах, позволяющей работникам здравоохранения на амбулаторном уровне более эффективно идентифицировать и управлять случаями преэклампсии, выявляя тех женщин, которые подвергаются наибольшему риску неблагоприятных материнских исходов задолго до их развития и своевременно транспортировать на более высокий уровень оказания помощи. Исследование проводилось в 5 странах: Фиджи, Уганда, ЮАР, Бразилия и Пакистан. Во всех учреждениях, участвующих в исследовании применялась выжидательная тактика ведения преэклампсии тяжелой степени. Данные для исследования были собраны средним медицинским персоналом. Модель miniPIERS включала переменные: паритет, срок беременности, головная боль / нарушения зрения; боль в груди / одышка, влагалищное кровотечение с болью в животе; уровень систолического АД и протеинурии. В исследовании приняло участие 2081 беременная женщина. Модель MiniPIERS имела хорошую прогностическую способность (AUC ROC 0,768, 95% ДИ 0,735-0,801) в первые 48 часов. Внешняя валидация была проведена с использованием данных 1300 женщин из базы данных Pre-eclampsia Integrated Assessment (fullPIERS); прогностическая способность составила - AUC ROC 0,713 (95% ДИ 0,68-0,768). Данное исследование имело свои ограничения: комбинированный результат и широкие

критерии включения любого гипертензивного расстройства во время беременности, что было сделано для оптимизации обобщаемости модели [49, 50]. В дальнейшем модель MiniPIERS была использована для создания мобильного приложения PIERS On The Move (POTM) для электронного здравоохранения (mHealth). Это приложение соединило две успешные инновации: прогностическая модель неблагоприятных материнских исходов miniPIERS и Phone Oximeter - телефонный оксиметр (состоящий из приложения смартфона и датчика пульсоксиметра для определения уровня насыщения крови кислородом - SpO₂). Кроме этого в рамках модели miniPIERS было проведено проспективное когортное исследование 1688 женщин для проверки прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у женщин гипертензивными состояниями во время беременности в странах с ограниченными ресурсами в рамках мобильного приложения здравоохранения (mHealth). Данное исследование имело свои ограничения, связанные с условиями ограниченных ресурсов: одноплодная беременность, срок гестации 32 недели и более, отсутствие ВИЧ-индикаторных заболеваний. Основными критериями неблагоприятных перинатальных исходов были мертворождения или неонатальная смертность до 28 суток после родов. Модель включала переменные: возраст матери; наличие симптомов – головная боль, одышка, нарушение зрения и т.д (0, 1 или ≥2); и протеинурия; прогностическая способность составила - AUC ROC 0,75 (95% ДИ 0,71-0,80)[51].

PREP (Early-onset Pre-eclampsia) большое перспективное когортное исследование (PREP-946) беременных с ранней преэклампсией тяжелой степени с участием 53 родильных домов в Великобритании с использованием логистической регрессии (PREP-L) для прогнозирования риска возникновения неблагоприятного исхода, а также для прогнозирования времени неблагоприятного материнского исхода (PREP-S). Внешняя валидация моделей проводилась в многонациональной когорте (PIERS-634) и в Нидерландах (PETRA-216).

Неблагоприятные материнские исходы в первые 48 часов развились у 169 (18%) женщин. Показатель AUC для прогнозирования осложнений в течении 48 часов составил 0,84 (95% ДИ 0,81-0,87, PREP-S) и 0,82 (95% ДИ 0,80-0,84, PREP-L), соответственно. Модель PREP-S включала переменные: материнский возраст, срок гестации, преэклампсия/эклампсия в анамнезе, систолическое АД, соотношение креатинин/ протеинурия, количество тромбоцитов, уровень АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, насыщения кислородом и использование антигипертензивных средств и/или сульфата магния. Модель PREP-L включала все вышеуказанные переменные, кроме уровня АЛТ, АСТ и креатинина. При проведении внешней валидации модели PREP-S показатель AUC составил 0,75; в модели PREP-L - 0,81. Авторы исследования предлагают использовать PREP-S как инструмент сортировки, т.е. нуждается ли беременная для перевода в родовспомогательное учреждение III уровня, а так же нуждается беременная или нет в зависимости от прогнозируемой вероятности осложнений в назначении антенатальных кортикостероидов. Конечно, для того, чтобы качественно оценить использование данных моделей в клинической практике, необходимо будет провести РКИ [63].

Еще одно большое когортное исследование проводилось в Израиле с участием 1141 беременной женщины с 20-34 недели беременности. Была использована простая двумерная модель sFlt1 / PIGF для прогнозирования неблагоприятных материнских исходов при гипертензивных состояниях до 34 недель беременности. Риски выше 5: 1 (в 10 раз по сравнению с фоном) наблюдались у 77% беременных с тяжелой преэклампсией (95% ДИ от 66 до 87%) Положительные коэффициенты правдоподобия для моделей и валидационных наборов были 19 (95% CI 6.2-58) и 15 (95% CI 5.8-40). Авторы предлагают проводить использование данной модели при выжидательной тактике ведения преэклампсии тяжелой степени каждые две недели (до 34 недель беременности), для выбора дальнейшей тактики ведения [48].

Прогнозирование преэклампсии и ее осложнений (материнских и/или перинатальных)

Проспективное исследование с участием 12996 беременных женщин прогнозирования преэклампсии и сопутствующих осложнений беременности – преждевременные роды и недоношенность. Модель была основана на материнских ФР (ИМТ, рост, возраст, паритет, курение, преэклампсия в анамнезе, диабет и этническая принадлежность), САД в первом триместре беременности, САД в 20 недель, САД в 36 недель. Авторы пришли к выводу, что добавление в модель регулярного измерения АД улучшает ее прогностическую способность: индекс AUC ROC - 0,81, при внешней валидации -0,83 [38].

Следующие исследования показали хорошую прогнозирующую способность своих моделей для развития ПЭ и её осложнений, но эти данные не были подтверждены внешней валидацией: 45287 беременных женщин, участвующих в программе скрининга в Великобритании, Канаде в течении 3 лет (2010-2012гг). На основании данных биохимических тестов сыворотки крови матери (РАРР-А, β -ХГЧ, АФП, ингибин А и неконъюгированный эстриол) и клинических факторов риска были разработаны модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии и перинатальных осложнений (мертворождение, недоношенность <32 недели) с использованием логистической регрессии. Показатель для прогнозирования тяжелой преэклампсии составил AUC ROC - 0,78, для прогнозирования осложнений для плода AUC ROC -0,62 [40]. Проспективное исследование (1045 беременных) проводилось в первом триместре для прогнозирования гипертензивных состояний при беременности и перинатальных осложнений (недоношенность, мертворождение). Проводилась оценка эффективности биохимических тестов (PIGF, АФП, РАРР-А, β -ХГЧ) в сочетании с данными доплерографии. AUC ROC для прогнозирования ПЭ - 0,81 (95% ДИ 0,69-0,9); для недоношенности - AUC 0,608 (95% ДИ 0,54-0,68), для мертворождения данные получены не были [59]. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование UTOPIA

(Uterine Test to detect Pre-eclampsia) в 4 университетских госпиталях Испании, с участием 11667 беременных для прогнозирования преэклампсии и материнских (ПОНРП, ДВС-синдром, материнская смертность, послеродовое кровотечение, отек легких, ТЭЛА, сепсис) и перинатальных (мертворождение, тяжелая неонатальная заболеваемость - тяжелый РДС-синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние III-IV степени, НЭК, сепсис, БЛД, РНС) осложнений. Все беременные проходили УЗИ в 19-22 недели, основная группа дополнительно проходила УЗДГ. Эффективность прогнозирования преэклампсии составила AUC ROC- 0,71 (95% ДИ, 0,67-0,75), ранней преэклампсии - 0,68 (95% ДИ, 0,64-0,72); был сделан вывод, что для прогнозирования материнских и перинатальных осложнений рутинное использование доплерографии не эффективно, к тому же, в основной группе было зарегистрировано увеличение медицинских вмешательств, таких как введение кортикостероидов (относительный риск (RR), 1,79 (95% ДИ, 1,4-2,3)) и индукция родов (RR, 1,36 (95% ДИ, 1,07-1,72) [27].

Обсуждение

Данный литературный обзор, с элементами стандарта CHARMS [25] и правил клинического прогнозирования [55, 62] для критической оценки, извлечения и включения данных в наше исследование, является первой русскоязычной публикацией о существующих на сегодняшний день моделях прогнозирования преэклампсии и ее осложнений, использующий как англо-, так и русскоязычные источники информации. Мы обнаружили 28 моделей, в которых чаще всего использовались материнские характеристики и биомаркеры. Прогностическая способность данных моделей варьировала от очень хороших (AUC ROC >0,9) [10, 24, 37, 59] до низких (AUC ROC <0,7) [27, 40]. К сожалению, большинство моделей не прошли внутреннюю и/или внешнюю валидацию. При проведении внешней валидации чаще всего предсказательная способность модели была намного ниже заявленной. То, что преэклампсия и ее осложнения являются проблемой всего мира, доказывает

проведение проспективных международных многоцентровых когортных исследований PIERS, которое изначально планировалось, как создание модели прогноза и материнских, и перинатальных неблагоприятных исходов [39]. Но в дальнейшем, авторы сделали вывод, что модель fullPIERS точно прогнозировала только неблагоприятные материнские исходы до 48 ч AUC ROC > 0,88 [69]. Эффективность модели fullPIERS при ранней преэклампсии тяжелой степени (24-34 недели беременности), проверенной внешней валидацией была доказана AUC ROC - 0,80 (95% ДИ 0,75-0,86) [65]. В дальнейшем, для внедрения в клиническую практику данной модели, предстоит проведение хорошо запланированных и организованных РКИ.

Данный литературный обзор помог найти проблемы с прогнозированием неблагоприятного перинатального исхода при преэклампсии: найдено всего три исследования, одна модель имела высокую прогнозирующую способность AUC ROC 0,75 (95% ДИ 0,71-0,80), но исследование имело свои ограничения, связанные с условиями стран с ограниченными ресурсами: одноплодная беременность и срок гестации 32 недели и более [51], а у двух других моделей - низкая прогнозирующая способность AUC ROC 0,608-0,62 [13, 40]. Кроме этого все существующие модели имеют еще одно важное ограничение для обобщения – все они предназначены для одноплодной беременности. Обращает на себя внимание и относительная дороговизна моделей, если даже учесть тот факт, что программа биохимических скринингов во многих странах внесена в государственные программы и осуществляется бесплатно, то проведение доплерографии с одной стороны требует затрат (пациента или лечебного учреждения) на проведение манипуляции, с другой стороны проведение данной процедуры до 16 недель имеет определенные стандарты и требования как к аппаратуре, так и к врачу-сонологу (в частности для использования FMF-калькулятора врач - сонолог должен быть обучен данным стандартам и сертифицирован).

При проведении литературного обзора мы так же не нашли сведений о влиянии модели

на клиническую практику: количество койко-дней, количество ненужных диагностических и лечебных мероприятий, осложнения.

Наше исследование имело небольшие ограничения, связанные с анализом только полнотекстовых публикаций, что неизбежно привело к потере первичного материала, но оно было не значительным (в основном русскоязычные статьи) и не повлияло на обзор в целом.

Заключение

Таким образом, анализируя существующие модели прогнозирования преэклампсии и ее осложнений, можно сделать вывод об ограничениях в надежности и достоверности большинства из них, вследствие наличия в исследованиях систематических ошибок и ограничений и для большинства моделей требуются адекватные внешние проверки валидации. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены либо на оптимизации уже существующих инструментов прогноза, либо на разработке моделей с простым, малозатратным набором компонентов, доступным на всех уровнях оказания медицинской помощи и в странах, как с высоким, так и с низким уровнем доходов.

Все авторы принимали активное участие при написании данной статьи.

Нургулиева Г.Т. - поиск литературных данных и их обработка.

Танышева Г.А. и Манабаева Г.К. - разработка плана литературного обзора, редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи.

Авторы утверждают об отсутствии конфликта интересов, связанных с написанием и содержанием данной статьи.

При проведении данной работы не было финансирования какими-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Данный обзор литературы не подавался для рассмотрения в другие печатные издания и не был опубликован в открытой печати.

Литература:

1. Буштырева И.О., Курочка М.П., Гайда О.В. Прогностические критерии преэклампсии // Российский вестник Акушера-гинеколога. 2017. №4. С. 59–63.

2. Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С. Оценка значимости клинической прогностической модели PIERS для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при преэклампсии // Журнал Международной Научной школы "Парадигма". 2015. №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., Прибушеня О.В. Возможности раннего прогнозирования гестоза по маркерам комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. 2015. №8. С. 85–90.

6. Лемешевская Т.В., Прибушеня О.В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности // Акушерство и гинекология. 2017. №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. Сяндюкова Е.Г. Оценка эффективности анамнестической модели прогноза развития преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. 2017. №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. 2014. №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*. 2016. № 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 pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS Model using the PETRA trial dataset // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2014. №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*. 2011. №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*. 2017. № 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*. 2017. № 138(2). P. 142-147.
15. Andrietti S., Silva M., Wright A., Wright D., Nicolaides 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*. 2016. №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⁺⁶ 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.
22. Croft P., Altman D.G., Croft P., Deeks J.J., Dunn K.M., Hay A.D., Hemingway H., LeResche L., Peat G., Perel P., Petersen S.E., Riley R.D., Roberts I., Sharpe M., Stevens R.J., Van Der Windt D.A., Von Korff M., Timmis A. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about 'What is likely to happen' should shape clinical practice // *BMC Medicine*. 2015. №13(1) P.1–8.
23. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Peguero A., Dominguez C., Gratacos E. Added value of angiogenic factors for the prediction of Early and Late Preeclampsia in the first trimester of pregnancy // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014. №35(4). P.258–266.
24. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Llorca E., Gratacos E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors // *Prenatal Diagnosis*. 2015. № 35(2). P.183–191.
25. Debray T.P., Damen J.A., Snell K.I., Ensor J., Hooft L., Reitsma J.B., Riley R.D., Moons K.G. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance // *Bmj*. 2017. № 356. P. 60–64.

26. Gallo D.M., Wright D., Casanova C., Campanero M., Nicolaidis K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №214(5). P. 619e1–619.e17.
27. García B., Llurba E., Valle L., Gómez-Roig, M., Juan M., Perez-Matos C., Fernandez M., Garcia-Hernandez J.A., Alijotas-Reig J., Higuera M.T., Calero I., Perez-Hoyos S., Carreras E., Cabero L. Do knowledge of Uterine Artery resistance in the second trimester and Targeted surveillance Improve maternal and Perinatal Outcome? UTOPIA Study: a randomized controlled trial // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016. №47(6). P.680–689.
28. Giguère Y., Masse J., Theriault S., Bujold E., Lafond J., Rousseau F., Forest J. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015. №122(3). P.402–410.
29. Gillon T.E., Pels A., Von Dadelszen P., MacDonell K., Magee L.A. Hypertensive disorders of pregnancy: A Systematic Review of international clinical practice guidelines // *PLoS ONE*. 2014 № 9(12). P.1–20.
30. Goetzinger K.R., Tuuli M., Cahill A.G., Macones G., Odibo A. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of pre-eclampsia // *Am J Perinatol*. 2014. № 31(12). P.1049–1056.
31. Gorman.N.O., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Sygelaki A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Jani J., Francisca S., Matallana C., Papantoniou N. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 Weeks' Gestation // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. №49(6). P.751–755.
32. Grigorios A., Karampas A., Makarios I., Konstantinos C. Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study // *Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016 №205. P.153–157.
33. Hadley E.E., Poole A., Herrera S.R., Bradley L., Dutta E., Sukhvasi N., Ayad M., Costantine M., Pacheco L., Jain S., Saade G. External validation of the fullPIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) Model // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 №214(1). P.259–260
34. Hemingway Harry., Croft P., Perel P., Hayden J.A., Abrams K., Timmis A., Briggs A., Udumyan R., Moon K., Steyerberg E.W., Roberts I., Schroter S., Altman D.G., Riley R.D., Brunner N., Hingorani A.D., Kyzas P., Malats N., Peat G., Sauerbrei W. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *BMJ (Online)*. 2013. P.1–11.
35. Hingorani A.D., Van Der Windt D.A., Riley R.D., Abrams K., Moons K., Steyerberg E.W., Schroter S., Sauerbrei W., Altman D.G., Hemingway H., Briggs A., Brunner N., Croft P., Hayden J., Kyzas P., Malats N., Peat G., Perel P., Roberts I., Timmis A. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 4: Stratified Medicine Research // *BMJ (Online)*. 2013. № 346 (2). P.1–9.
36. Kuc S., Koster M., Franx A., Schielen P., Visser G. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia // *PLoS ONE*. 2013 №8(5).P.1–8.
37. Lobo G., Nowak P., Panigassi A., Lima A., Araujo J., Nardoza L., Pares D. Validation of Fetal Medicine Foundation Algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. №7058(9). P.1–7.
38. Macdonald-Wallis C., Siverwood R.J., De Stavola B.L., Inskip H., Cooper C., Godfrey K.M., Crozier S., Fraser A., Nelson S.M., Lawlor D.A., Tilling K. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts // *BMJ (Online)*. 2015. № 351. P.1-11.
39. Menzies J., Dadelszen P. The PIERS (preeclampsia Integrated Estimate of Risk) Models: univariable and cluster analyses // *Hypertension in pregnancy*. 2009. №27. P.620–626.
40. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors // *Prenatal Diagnosis*. 2014 № 34(2). P.172–179.
41. Moons K., Altman D., Vergouwe Y., Royston P. Prognosis and prognostic research:

application and impact of Prognostic Models in clinical practice // *BMJ*. 2009. № 338(6). 336-342.

42. Moons K., de Groot J., Bouwmeester W., Vergouwe Y., Mallett S., Altman D.G., Reitsma J.B., Collins G.S. Critical appraisal and data extraction for Systematic Reviews of prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist // *PLoS Medicine*. 2014. №11(10). P.1–12.

43. Murphy K.E., Hannah M.E., Willan A.R., Hewson S.A., Ohlsson A., Kelly E.N., Matthews S.G., Saigal S., Asztalos E., Ross S., Delisle M.F., Amankwah K., Guselle P., Gafni A., Lee S.K., Armson B.A. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth (MACS): A Randomised Controlled Trial // *The Lancet*. 2008. № 372(12). P. 20-27.

44. Myatt L., Clifton R., Roberts J., Spong C., Hauth J.C., Varner M.W., Thorp J.M., Peaceman A.M., Ramin S.M., Carpenter M.W., Iam J.D., Sciscione A., Harper M., Tolosa J.E., Saade G., Sorokin Y., Anderson G. First-Trimester Prediction of Preeclampsia in Low-Risk Nulliparous Women // *Obstetrics and gynecology*. 2013 №119(6). P.1234–1242.

45. North R.A., McCowan L., Dekker G.A., Poston L., Chan E., Stewart A.W., Black M.A., Taylor R.S., Walker J.J., Baker P.N., Kenny L.C. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in International prospective cohort // *BMJ*. 2011. № 342.P. 1-11.

46. Odibo A., Zhong Y., Goetzinger K., Odibo L., Bick J. First-trimester placental protein 13, PAPP-A ,uterine Artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia // *Placenta*.2011. №32(8). P.598–602.

47. O’Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L.C., Nicolades K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №214(1).P.103–114.

48. Palomaki G.E., Haddow J.E., Haddow H., Salahuddin S., Geahchan C., Cerderia A., Verlohren S., Horowitz G., Thadhani R., Karumanchi S., Rana S. Modeling Risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia // *Prenatal Diagnosis*.2015.№ 35(4). P.386–393.

49. Payne B.A., Hutcheon J., Ansermino M., Hall D.R., Bhutta Z.A., Bhutta S.Z., Biryabarema C., Grobman W.A., Groen H., Haniff F., Li J., Magee L., Merialdi M., Nakimuli A., Qu Z., Sikandar R., Sass N., Sawchuck D., Steyn D., Widmer M., Zhou J., von Dadelszen P., for the miniPIERS Study Working Group. A Risk Prediction Model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: The miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Multi-Country Prospective Cohort Study // *PLoS Medicine*.2014 № 11(1).P.1-13.

50. Payne B.A., Hutcheon J., Dunsmuir D., Cloete G., Dumont G., Hall D., Lim J., Magee L., Sikandar R., Qureshi R., van Papendorp E., Ansermino M., von Dadelszen P. Assessing the incremental value of blood Oxygen Saturation (SpO₂) in the miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Risk Prediction Model // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*.2015. № 37(1). P.16–24.

51. Payne B.A., Groen H., Ukah U.V., Ansermino, J.M., Bhutta Z., Grobman W., Hall D., Hutcheon J.A., Magee L., von Dadelszen P. Development and internal validation of a multivariable Model to predict perinatal death in pregnancy hypertension // *Pregnancy Hypertension*. 2015 №5(4). P.315–321.

52. Poon L.C., Nicolaidis K.H. Early prediction of preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology International*.2014. P.1-11.

53. Poon L.C., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaidis K.H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach // *Journal of Human Hypertension*.2010. № 24(2). P.104–110.

54. Rath D. Schlembach W. Prediction of pre-eclampsia: claim, reality and clinical consequences // *Geburtshilfe Neonatol*. 2013. №8. P.117–118.

55. Riley R., Hayden J., Steyerberg E., Moon K., Abrams K., Kyzas P.A., Malats N., Briggs A., Shroter S., Altman D.G., Hemingway H. for the PROGRESS Group Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *PLoS Medicine*. 2013. №10(2).P.1-9.

56. Ruitter M., Kwee A., Naaktgeboren C.A., Louhanepessy R.L., Franx A., Moons K., Koster M.P. Group RESPECT study. External validation of Prognostic Models for preeclampsia in a large

Dutch Multicentre Prospective Cohort // American Journal of Obstetrics and Gynecology.2016. №243 P.83-112.

57. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp O., Moller A.B., Daniels J., Gulmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO Systematic Analysis // The Lancet Global Health. 2014 №2(6). P.323–333.

58. Scott H., Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016. №36. P.45–56.

59. Scazzocchio E., Figueras F., Crispi F., Meler E., Masoller N., Mula R., Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting // American Journal of Obstetrics and Gynecology.2013. № 208(3). P.203.e1–203.e10.

60. Scazzocchio E., Crovetto F., Triunfo S., Gratacos E., Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.2017. №49(2). P.188–193.

61. Shetty A.K. Global maternal, newborn, and child health: successes, challenges, and opportunities // Pediatric Clinics of North America. 2016 № 63(1). P.1–18.

62. Steyerberg E et al. "Prognosis Research Strategy (PROGRESS) Series 3: Prognostic Model Research." PLoS Med 10.2 (2013): 1–9. Web.

63. Thangaratinam S., Langenveld J., Mol B.W., Khan K.S. Prediction of complications in Early-onset Pre-Eclampsia (PREP): Development and External Multinational Validation of Prognostic Models // BMC Medicine. 2017. P.1–11.

64. 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 // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016. №215(1). P. 87.e1–87.e17.

65. Ukah V.U., Payne B., Hutcheon J.A., Ansermino J.M., Ganzevoort W., Thangaratinam S., Magee L.A., von Dadelszen P. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in women with early-onset preeclampsia // Hypertension.2018. № 71. P.659-665.

66. Ukah, V.U., Payne B., Lee T., Magee L.A., von Dadelszen P., for the fullPIERS an miniPIERS working groups. External validation of the fullPIERS Model for predicting adverse

maternal outcomes in pregnancy Hypertension in Low- and Middle-Income Countries // Hypertension.2017. №69(4). P.705–711.

67. Vis, J.Y., Wilms F.F., Kuin R.A., Reuvers J.M., Stam M.C., Pattinaja D.A., Mol B.W. Time to delivery after the first course of antenatal corticosteroids: a cohort study // American Journal of Perinatology.2011.№ 28(9). P.683–688.

68. von Dadelszen P., Menzies J.M., Payne B., Magee L.A. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia // Seminars in Perinatology. 2009. №33(3). P.152–157.

69. von Dadelszen P., Payne B., Jing L., Ansermino J.M., Lee T., Walker J.J., Walley K.R., Lee S.K., Russel J.A., Magee L.A. for the PIERS study group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS Model // The Lancet.2011 № 377. P.219–227.

70. Wortelboer E.J., Koster M., Cuckle H.S., Stoutenbeek P., Schielen, P.C., Visser G.H. First-trimester Placental Protein 13 and Placental Growth Factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2010. №117(11). P.1384–1389.

71. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaidis K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history // American Journal of Obstetrics and Gynecology.2015. № 213(1). P.62.e1–62.e10.

72. Wynants L., Collins G.S., Van Calster K. Key steps and common pitfalls in developing and validating Risk Models // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017. №124(3). P.423–432.

73. Yen T.W., Payne B., Qu.Z., Hutcheon J.A., Lee T., Magee L.A., Walters B.N., von Dadelszen P. Using clinical symptoms to predict adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Study // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.2011. № 33(8). P.803–809.

74. Zakiyah N., Postma M.J., Baker P.N., van Asselt A.D. Pre-eclampsia diagnosis and treatment options: a Review of published Economic Assessments // PharmacoEconomics. 2015 №33(10). P.1069–1082.

References:

1. Bushtyreva I.O., Kurochka M.P., Gaida O.V. Prognosticheskie kriterii preeklampsii [Prognostic criteria for pre-eclampsia] // *Rossiiskii vestnik Akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist]. 2017. №4. pp. 59–63. [in Russian]
2. Dolgushina V.F., Syundyukova E.G., Chulkov V.S. Otsenka znachimosti klinicheskoi prognosticheskoi modeli PIERS dlya prognozirovaniya neblagopriyatnykh iskhodov beremennosti pri preeklampsii [To assess the significance of the clinical prognostic model PIERS for predicting adverse pregnancy outcomes in preeclampsia] // *Zhurnal Mezhdunarodnoi Nauchnoi shkoly "Paradigma"* [Journal of the international scientific school "Paradigm"]. 2015. №7. pp. 100–105. [in Russian]
3. Kostenko I.V., Olenko E.S., Kodochigova A.I., Sushkova N.V., Subbotina V.G., Delinikaitis E.G. Vozmozhnost' razvitiya preeklampsii u klinicheskii zdorovykh zhenshchin [The possibility of developing preeclampsia in clinically healthy women] // *Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz"* [Bulletin of the medical Institute "Reaviz"]. 2017. №1. pp. 73–78. [in Russian]
4. Lakhno I.V., Sovremennye vozmozhnosti prognozirovaniya i profilaktiki preeklampsii [The modern possibilities of prediction and prevention of pre-eclampsia] // *Zdorov'e zhenshchiny*. [Women's Health]. 2016. №7. pp. 44–48. [in Russian]
5. Lemeshevskaya T.V., Pribushenya O.V. Vozmozhnosti rannego prognozirovaniya gestoza po markeram kombinirovannogo prenatal'nogo skrininga pervogo trimestra beremennosti [The possibility of early prediction of preeclampsia markers of combined prenatal screening in the first trimester of pregnancy] // *Sovremennye perinatal'nye meditsinskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti* [Contemporary perinatal medical technologies in solving problems of demographic security]. 2015. №8. pp. 85–90. [in Russian]
6. Lemeshevskaya T.V., Pribushenya O.V. Prognozirovaniye pre-eklampsii pri provedenii rasshirennoogo kombinirovannogo prenatal'nogo skrininga pervogo trimestra beremennosti [Prediction of preeclampsia during extended first-trimester combined prenatal screening] // *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2017. №12. pp.52–59. [in Russian]
7. Slobodina A.V., Rudakova E.B., Rezvantsev M.V., Tolkach Yu.V. Prognozirovaniye razvitiya preeklampsii i stepeni ee tyazhesti u beremennykh patsientok pri pomoshchi matematicheskoi modeli, osnovannoi na rezul'tatakh otsenki soderzhaniya regulyatornykh autoantitel v krovi [Prognosis of the pre-eclampsia development and its severity in pregnant woman using a mathematic model based on the blood level of the regulatory auto-antibodies] // *Ural'skii meditsinskii zhurnal* [Ural medical journal]. 2013. № 8. pp. 22–27. [in Russian]
8. Syundyukova E. G. Otsenka effektivnosti anamnestichekoi modeli prognoza razvitiya preeklampsii [Performance assessment of the anamnestic model of the development forecast of preeclampsia] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017. №2. pp.85–89.[in Russian]
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*. 2014. №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*. 2016. № 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 pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS Model using the PETRA trial dataset // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2014. №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*. 2011. №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.* 2017. № 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.* 2017. № 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.* 2016. №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⁺⁶ 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.

22. Croft P., Altman D.G., Croft P., Deeks J.J., Dunn K.M., Hay A.D., Hemingway H., LeResche L., Peat G., Perel P., Petersen S.E.,

Riley R.D., Roberts I., Sharpe M., Stevens R.J., Van Der Windt D.A., Von Korff M., Timmis A. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about 'What is likely to happen' should shape clinical practice // *BMC Medicine.* 2015. №13(1) P.1–8.

23. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Peguero A., Dominguez C., Gratacos E. Added value of angiogenic factors for the prediction of Early and Late Preeclampsia in the first trimester of pregnancy // *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2014. №35(4). P.258–266.

24. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Llurba E., Gratacos E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors // *Prenatal Diagnosi.* 2015. № 35(2). P.183–191.

25. Debray T.P., Damen J.A., Snell K.I., Ensor J., Hooft L., Reitsma J.B., Riley R.D., Moons K.G. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance // *Bmj.* 2017. № 356. P. 60–64.

26. 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 // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016. №214(5).P. 619e1–619.e17.

27. García B., Llurba E., Valle L., Gómez-Roig, M., Juan M., Perez-Matos C., Fernandez M., Garcia-Hernandez J.A., Alijotas-Reig J., Higuera M.T., Calero I., Perez-Hoyos S., Carreras E., Cabero L. Do knowledge of Uterine Artery resistance in the second trimester and Targeted surveillance Improve maternal and Perinatal Outcome? UTOPIA Study: a randomized controlled trial // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2016. №47(6). P.680–689.

28. Giguère Y., Masse J., Theriault S., Bujold E., Lafond J., Rousseau F., Forest J. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2015. №122(3). P.402–410.

29. Gillon T.E., Pels A., Von Dadelszen P., MacDonell K., Magee L.A. Hypertensive disorders

of pregnancy: A Systematic Review of international clinical practice guidelines // *PLoS ONE*. 2014 № 9(12). P.1–20.

30. Goetzinger K.R., Tuuli M., Cahill A.G., Macones G., Odibo A. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of pre-eclampsia // *Am J Perinatol*. 2014. № 31(12). P.1049–1056.

31. Gorman.N.O., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Sygelaki A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Jani J., Francisca S., Matallana C., Papantoniou N. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 Weeks' Gestation // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. №49(6). P.751–755.

32. Grigorios A., Karampas A., Makarios I., Konstantinos C. Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study // *Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016 №205. P.153–157.

33. Hadley E.E., Poole A., Herrera S.R., Bradley L., Dutta E., Sukhavasi N., Ayad M., Costantine M., Pacheco L., Jain S., Saade G. External validation of the fullPIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) Model // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 №214(1). P.259–260

34. Hemingway Harry., Croft P., Perel P., Hayden J.A., Abrams K., Timmis A., Briggs A., Udumyan R., Moon K., Steyerberg E.W., Roberts I., Schroter S., Altman D.G., Riley R.D., Brunner N., Hingorani A.D., Kyzas P., Malats N., Peat G., Sauerbrei W. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *BMJ (Online)*. 2013. P.1–11.

35. Hingorani A.D., Van Der Windt D.A., Riley R.D., Abrams K., Moons K., Steyerberg E.W., Schroter S., Sauerbrei W., Altman D.G., Hemingway H., Briggs A., Brunner N., Croft P., Hayden J., Kyzas P., Malats N., Peat G., Perel P., Roberts I., Timmis A. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 4: Stratified Medicine Research // *BMJ (Online)*. 2013. № 346 (2). P.1–9.

36. Kuc S., Koster M., Franx A., Schielen P., Visser G. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia // *PLoS ONE*. 2013 №8(5). P.1–8.

37. Lobo G., Nowak P., Panigassi A., Lima A., Araujo J., Nardoza L., Pares D. Validation of Fetal Medicine Foundation Algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. №7058(9). P.1–7.

38. Macdonald-Wallis C., Siverwood R.J., De Stavola B.L., Inskip H., Cooper C., Godfrey K.M., Crozier S., Fraser A., Nelson S.M., Lawlor D.A., Tilling K. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts // *BMJ (Online)*. 2015. № 351. P.1-11.

39. Menzies J., Dadelzen P. The PIERS (preeclampsia Integrated Estimate of Risk) Models: univariable and cluster analyses // *Hypertension in pregnancy*. 2009. №27. P.620–626.

40. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors // *Prenatal Diagnosis*. 2014 № 34(2). P.172–179.

41. Moons K., Altman D., Vergouwe Y., Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of Prognostic Models in clinical practice // *BMJ*. 2009. № 338(6). 336-342.

42. Moons K., de Groot J., Bouwmeester W., Vergouwe Y., Mallett S., Altman D.G., Reitsma J.B., Collins G.S. Critical appraisal and data extraction for Systematic Reviews of prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist // *PLoS Medicine*. 2014. №11(10). P.1–12.

43. Murphy K.E., Hannah M.E., Willan A.R., Hewson S.A., Ohlsson A., Kelly E.N., Matthews S.G., Saigal S., Asztalos E., Ross S., Delisle M.F., Amankwah K., Guselle P., Gafni A., Lee S.K., Armson B.A. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth (MACS): A Randomised Controlled Trial // *The Lancet*. 2008. № 372(12). P. 20-27.

44. Myatt L., Clifton R., Roberts J., Spong C., Hauth J.C., Varner M.W., Thorp J.M., Peaceman A.M., Ramin S.M., Carpenter M.W., Iam J.D., Sciscione A., Harper M., Tolosa J.E., Saade G., Sorokin Y., Anderson G. First-Trimester Prediction of Preeclampsia in Low-Risk Nulliparous Women // *Obstetrics and gynecology*. 2013 №119(6). P.1234–1242.

45. North R.A., McCowan L., Dekker G.A., Poston L., Chan E., Stewart A.W., Black M.A., Taylor R.S., Walker J.J., Baker P.N., Kenny L.C. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in International prospective cohort // *BMJ*. 2011. № 342.P. 1-11.
46. Odibo A., Zhong Y., Goetzinger K., Odibo L., Bick J. First-trimester placental protein 13, PAPP-A ,uterine Artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia // *Placenta*.2011. №32(8). P.598–602.
47. O’Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №214(1).P.103–114.
48. Palomaki G.E., Haddow J.E., Haddow H., Salahuddin S., Geahchan C., Cerderia A., Verlohren S., Horowitz G., Thadhani R., Karumanchi S., Rana S. Modeling Risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia // *Prenatal Diagnosis*.2015.№ 35(4). P.386–393.
49. Payne B.A., Hutcheon J., Ansermino M., Hall D.R., Bhutta Z.A., Bhutta S.Z., Biryabarema C., Grobman W.A., Groen H., Haniff F., Li J., Magee L., Merialdi M., Nakimuli A., Qu Z., Sikandar R., Sass N., Sawchuck D., Steyn D., Widmer M., Zhou J., von Dadelszen P., for the miniPIERS Study Working Group. A Risk Prediction Model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: The miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Multi-Country Prospective Cohort Study // *PLoS Medicine*.2014 № 11(1).P.1-13.
50. Payne B.A., Hutcheon J., Dunsmuir D., Cloete G., Dumont G., Hall D., Lim J., Magee L., Sikandar R., Qureshi R., van Papendorp E., Ansermino M., von Dadelszen P. Assessing the incremental value of blood Oxygen Saturation (SpO₂) in the miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Risk Prediction Model // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015. № 37(1). P.16–24.
51. Payne B.A., Groen H., Ukah U.V., Ansermino, J.M., Bhutta Z., Grobman W., Hall D., Hutcheon J.A., Magee L., von Dadelszen P. Development and internal validation of a multivariable Model to predict perinatal death in pregnancy hypertension // *Pregnancy Hypertension*. 2015 №5(4). P.315–321.
52. Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology International*. 2014. P.1-11.
53. Poon L.C., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaides K.H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach // *Journal of Human Hypertension*.2010. № 24(2). P.104–110.
54. Rath D., Schlembach W. Prediction of pre-eclampsia: claim, reality and clinical consequences // *Geburtshilfe Neonatol*. 2013. №8. P.117–118.
55. Riley R., Hayden J., Steyerberg E., Moon K., Abrams K., Kyzas P.A., Malats N., Briggs A., Shroter S., Altman D.G., Hemingway H., for the PROGRESS Group Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *PLoS Medicine*. 2013. №10(2).P.1-9.
56. Ruitter M., Kwee A., Naaktgeboren C.A., Louhanepessy R.L., Franx A., Moons K., Koster M.P., Group RESPECT study. External validation of Prognostic Models for preeclampsia in a large Dutch Multicentre Prospective Cohort // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2016. №243 P.83-112.
57. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp O., Moller A.B., Daniels J., Gulmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO Systematic Analysis // *The Lancet Global Health*. 2014 №2(6). P.323–333.
58. Scott H., Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* .2016. №36. P.45–56.
59. Scazzocchio E., Figueras F., Crispi F., Meler E., Masoller N., Mula R., Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2013. № 208(3). P.203.e1–203.e10.
60. Scazzocchio E., Crovetto F., Triunfo S., Gratacos E., Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.2017. №49(2). P.188–193.
61. Shetty A.K. Global maternal, newborn, and child health: successes, challenges, and

opportunities // *Pediatric Clinics of North America*. 2016 № 63(1). P.1–18.

62. Steyerberg, E et al. "Prognosis Research Strategy (PROGRESS) Series 3: Prognostic Model Research." *PLoS Med* 10.2 (2013): 1–9. Web.

63. Thangaratinam S., Langenveld J., Mol B.W., Khan K.S. Prediction of complications in Early-onset Pre-Eclampsia (PREP): Development and External Multinational Validation of Prognostic Models // *BMC Medicine*. 2017. P.1–11.

64. 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 // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №215(1). P. 87.e1–87.e17.

65. Ukah V.U., Payne B., Hutcheon J.A., Ansermino J.M., Ganzevoort W., Thangaratinam S., Magee L.A., von Dadelzen P. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in women with early-onset preeclampsia // *Hypertension*.2018. № 71. P.659-665.

66. Ukah, V.U., Payne B., Lee T., Magee L.A., von Dadelzen P., for the fullPIERS an miniPIERS working groups. External validation of the fullPIERS Model for predicting adverse maternal outcomes in pregnancy Hypertension in Low- and Middle-Income Countries // *Hypertension*.2017. №69(4). P.705–711.

67. Vis, J.Y., Wilms F.F., Kuin R.A., Reuvers J.M., Stam M.C., Pattinaja D.A., Mol B.W. Time to delivery after the first course of antenatal corticosteroids: a cohort study // *American Journal of Perinatology*. 2011. № 28(9). P.683–688.

68. von Dadelzen P., Menzies J.M., Payne B., Magee L.A. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia // *Seminars in Perinatology*. 2009. №33(3). P.152–157.

69. von Dadelzen P., Payne B., Jing L., Ansermino J.M., Lee T., Walker J.J., Walley K.R., Lee S.K., Russel J.A., Magee L.A., for the PIERS study group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS Model // *The Lancet*.2011 № 377. P.219–227.

70. Wortelboer E.J., Koster M., Cuckle H.S., Stoutenbeek P., Schielen, P.C., Visser G.H. First-trimester Placental Protein 13 and Placental Growth Factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010. №117(11). P.1384–1389.

71. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2015. № 213(1). P.62.e1–62.e10.

72. Wynants L., Collins G.S., Van Calster K. Key steps and common pitfalls in developing and validating Risk Models // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017. №124(3). P.423–432.

73. Yen T.W., Payne B., Qu.Z., Hutcheon J.A., Lee T., Magee L.A., Walters B.N., von Dadelzen P. Using clinical symptoms to predict adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Study // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*.2011. № 33(8). P.803–809.

74. Zakiyah N., Postma M.J., Baker P.N., van Asselt A.D. Pre-eclampsia diagnosis and treatment options: a Review of published Economic Assessments // *Pharmaco Economics*. 2015 №33(10). P.1069–1082.

Контактная информация:

Нургалиева Гульнара Турсунгазыевна - PhD–докторант по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: gulnarasemey@mail.ru

Телефон: 87772120005