

ЦИФРОВЫЕ РЕСУРСЫ В ПРЕДИКЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

ГАНЕЕВА АЛЬБИНА ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-1971-9141; Web of Science Researcher ID: GNP-3961-2022; SPIN-код: 4106-9047; канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: a.v.ganeeva@gmail.com

КАПЕЛЮШНИК ПОЛИНА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1884-8248; Web of Science Researcher ID: GNP-4642-2022; SPIN-код: 7574-5264; врач акушер-гинеколог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова», Россия, г. Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: pkapelyushnik@inbox.ru

Реферат. Введение. Преэклампсия и задержка роста плода – осложнения беременности, относящиеся к большому акушерскому синдрому и имеющие схожий патогенез. Для обеих патологий не разработаны методы патогенетической терапии, однако имеется средство профилактики – ацетилсалициловая кислота. Препарат эффективен лишь у беременных, имеющих высокий риск развития данной патологии, поэтому для отбора пациентов разрабатываются различные модели предикции преэклампсии и задержки роста плода, в том числе, с использованием цифровых технологий. **Целью** настоящей работы являлось создание цифровой модели раннего прогнозирования развития преэклампсии на базе электронной медицинской карты пациента. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с участием 231 беременной женщины. Создан алгоритм ранней предикции преэклампсии, а также задержки роста плода, основанный на выявлении комбинации системного и локального гемодинамических маркеров: высокой вариабельности систолического артериального давления между визитами (долгосрочной вариабельности) и высокой резистентности кровотока в маточных артериях. Долгосрочная вариабельность вычисляется отдельно для каждого триместра: вначале рассчитывается среднее арифметическое между показателями систолического артериального давления на последовательных визитах, а затем – стандартное отклонение от полученной величины. Допплерометрия маточных артерий осуществляется на сроке 11-13 недель: проводится оценка резистентности (периферического сопротивления) правой и левой маточных артерий. **Результаты и обсуждение.** Для созданного алгоритма прогнозирования разработана цифровая модель – программный продукт «ЭКАПП» (свидетельство о гос. регистрации № 2018660666) – электронная амбулаторная карта беременной с калькуляцией риска развития преэклампсии и задержки роста плода. **Выводы.** Представленный IT-ресурс создает возможности для проведения эффективного раннего прогнозирования преэклампсии, а также предикции задержки роста плода.

Ключевые слова: преэклампсия, задержка роста плода, прогнозирование, цифровая модель.

Для ссылки: Ганеева А.В., Капелюшник П.Л. Цифровые ресурсы в предикции преэклампсии и задержки роста плода // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 6. – С.19-24. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).19-24.

DIGITAL RESOURCES IN PREDICTION OF PREECLAMPSIA AND FETAL GROWTH RESTRICTION

GANEVA ALBINA V., ORCID ID: 0000-0002-1971-9141; Web of Science Researcher ID: GNP-3961-2022; SPIN-code: 4106-9047; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V. S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: a.v.ganeeva@gmail.com

KAPELYUSHNIK POLINA L., ORCID ID: 0000-0003-1884-8248; Web of Science Researcher ID: GNP-4642-2022; SPIN-code: 7574-5264; doctor of City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuikova str., Kazan, Russia, e-mail: pkapelyushnik@inbox.ru

Abstract. Introduction. Preeclampsia and fetal growth restriction are pregnancy complications related to Great Obstetrical Syndromes and having a similar pathogenesis. No antipathogenetic therapy methods have been found for both pathologies, but there is a means of prevention: Acetylsalicylic acid. The drug is effective only in high-risk pregnant women; therefore, various models are being developed to predict preeclampsia and fetal growth restriction, including digital models. They aim to help select patients who need that prophylaxis. **Aim.** This study is aiming to create a digital model for the early prediction of preeclampsia, based on the patient's electronic medical card. **Materials and Methods.** The investigation involved 231 pregnant women. An algorithm was developed for the early prediction of preeclampsia and fetal growth restriction, based on detecting a combination of systemic and local hemodynamic markers: High variability of blood pressure between visits (long-term variability) and high resistance of blood flow in uterine arteries. Long-term (intervisit) variability of blood pressure is calculated for each trimester: First, the arithmetic mean is calculated among the values of systolic blood pressure at successive visits; second, the standard deviation is computed based on the result. Uterine arteries are checked using Doppler ultrasound technology at 11-13 weeks of gestation: Resistivity of blood flow (peripheral resistivity) in the right and left uterine arteries is assessed. **Results and Discussion.** For this new prediction algorithm, a digital model was developed, the ECAPP program (registration certificate No. 2018660666 – Electronic Prenatal Record with assessing the risk of developing preeclampsia based on blood pressure variability and uterine blood flow resistance). **Conclusions.** The IT resource presented has a potential for the effective early prediction of preeclampsia, as well as for predicting fetal growth restriction.

Keywords: preeclampsia, fetal growth restriction, prognosis, digital model.

For reference: Ganeeva AV, Kapelyushnik PL. Digital resources in prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 19-24. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).19-24.

Введение. За последнее десятилетие цифровые технологии с уверенностью вошли во все сферы нашей жизни. Не стала исключением и медицина: технические и организационные решения на основе информационных технологий (IT-сервисы) с успехом применяются как в управлении системой здравоохранения, так и в ежедневной деятельности медицинских работников на местах. В частности, создаются цифровые модели прогнозирования развития у пациентов ряда патологических состояний. Последнее соответствует современной концепции 4 П – медицины: персонализации, предикции, превентивности, партисипативности (мотивированному участию пациента). Описываемые цифровые модели прогнозирования нацелены на выявление пациентов высокого риска по развитию того или иного заболевания с целью проведения прицельного наблюдения и назначения профилактических мер, направленных на предотвращение его развития или отсрочку манифестации.

В акушерстве IT-технологии легли в основу скрининга беременных женщин на хромосомные аномалии плода (синдромы Дауна, Патау и Эдвардса), а также на развитие таких акушерских осложнений как преждевременные роды, задержка роста плода (ЗРП) и преэклампсия (ПЭ). Массовый скрининг на перечисленную патологию проводится в Российской Федерации с применением программы Astraia, разработанной в сотрудничестве с Институтом внутриутробной медицины (Fetal Medicine Foundation), Великобритания. При этом одно из этих состояний – ПЭ – ассоциировано как с перинатальной, так и с материнской заболеваемостью и смертностью.

ПЭ – осложнение второй половины беременности, характеризующееся развитием артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с протеинурией, либо одним из симптомов полиорганной недостаточности [1]. В основе патогенеза ранней преэклампсии лежит неполная инвазия клеток трофобласта в функциональный слой эндометрия, включая стенки спиральных артерий, что приводит к нарушению процесса их ремоделирования. Узость просветов спиральных артерий влечет за собой недостаточный приток кислорода и, как следствие, плацента формируется, находясь в состоянии ишемии, что сказывается на ее функционировании, включая продукцию биологически активных веществ. В результате происходит системное повреждение эндотелия, в первую очередь цитокинами плацентарного происхождения, и развитие так называемого «материнского синдрома» при ПЭ [2]. Необходимо отметить, что нарушение процесса инвазии трофобласта также определяет развитие другой патологии – ЗРП, которая, как и ПЭ, отнесена к большим акушерским синдромам [3]. Ни для ПЭ, ни для ЗРП не разработаны методы патогенетической терапии. Однако для профилактики тяжелой и ранней ПЭ в настоящее время рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты, начатый до 16 недель и продолженный до 36 недель беременности. Препарат эффективен лишь у беременных высокого риска, поэтому для отбора пациентов проводится скрининг с подсчетом индивидуального риска развития данных осложнений.

Проводимое в России обследование беременных на ПЭ и ЗРП базируется на комплексном скрининге, который в 2019 году предложила Международная Федерация гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Расчет индивидуального риска развития ПЭ производится на основе оценки четырех параметров: материнских факторов риска, пульсационного индекса *a.uterina* (ПИ, локальный гемодинамический маркер ПЭ), среднего артериального давления (системный гемодинамический маркер ПЭ) и концентрации ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (РАРР-белок, биохимический маркер ПЭ). Обследование проводится на сроке 11 недель – 13 недель 6 дней. Калькуляцию риска производит упомянутая выше программа Astraia, применение которой доступно специалистам кабинетов антенатальной охраны плода, где и проводится скрининг беременных. FIGO предлагает использовать калькулятор для подсчета индивидуальных рисков ПЭ на сайте FetalMedicine, который доступен по ссылке <https://www.fetalmedical.org>. Он разработан также и в формате мобильного приложения The Fetal Medicine Foundation. Оба ресурса доступны к применению врачами акушерами-гинекологами на местах [4]. Однако указанные программы имеют недостаточную чувствительность и специфичность для женщин группы низкого риска ПЭ, а также для поздней ПЭ.

Целью настоящей работы явилось создание альтернативной цифровой модели раннего прогнозирования развития ПЭ на базе электронной медицинской карты пациента.

Материалы и методы. Создание цифровой модели предикции ПЭ проводилось в 2 этапа с участием 231 беременной женщины. На первом этапе был разработан алгоритм прогнозирования, в основу легло проспективное исследование с включением 131 пациентки. По завершении беременности они были разделены на 4 группы. Первая группа (n=54) включала участниц с физиологическим течением гестации при нормальном артериальном давлении (АД). Вторую группу (n=47) составили пациентки с ПЭ, не имевшие гипертензивных расстройств до беременности и в первой ее половине. В третью группу (n=30) вошли беременные с задержкой роста плода на фоне нормального АД. Наблюдение проводилось с 8 недель гестации до родоразрешения и включало оценку долгосрочной вариабельности артериального давления и показателей резистивности кровотока в маточных артериях. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Anaconda distribution. Программа «ЭКАП» (свидетельство о гос. регистрации № 2018660666) разработана с помощью языка программирования C++ на основе открытых кроссплатформенных библиотек. На втором этапе оценивалась эффективность разработанной технологии при участии 100 вновь набранных пациенток. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. На обоих этапах участницы подписывали добровольное информированное

согласие на участие в исследовании. Учитывалось правило конфиденциальности и постулаты Хельсинкской декларации.

Результаты и обсуждение. Программный продукт «ЭКАПП» (свидетельство о гос. регистрации № 2018660666) - электронная амбулаторная карта беременной с калькуляцией риска развития преэклампсии и задержки роста плода - создана на базе Казанского государственного медицинского университета. Данный IT-сервис обеспечивает выполнение следующих функций:

- хранение персональных данных пациента;
- ведение персональных медицинских записей;
- хранение результатов лабораторных и инструментальных методов исследования;
- вычисление долгосрочной вариабельности артериального давления АД в каждом триместре;
- обнаружение комбинаций предикторов ПЭ и ЗРП и уведомление о риске развития данных осложнений.

Алгоритм предикции ПЭ, на котором базируется программный продукт, включает выявление высокой вариабельности АД между визитами в сочетании с высокорезистивным кровотоком в маточных артериях. Таким образом, предикция ПЭ в данном случае базируется на выявлении системного и локального гемодинамических маркеров данной патологии.

В качестве системного гемодинамического маркера ПЭ в нашей модели выступает высокая долгосрочная вариабельность систолического артериального давления у беременной. Как известно, величина АД определяется сердечным выбросом (минутным объемом крови) и общим периферическим сосудистым сопротивлением. Объем сердечного выброса регулируется, в первую очередь, автономной нервной системой. Периферическое сосудистое сопротивление при этом находится под влиянием следующих факторов: нейрогуморальных (включая барорецепторный аппарат); локальных факторов, секретируемых эндотелием; анатомии сосудистой стенки.

Таким образом, сложная система координирования АД определяет его изменчивость, а по-другому, вариабельность. Выделяют два вида вариабельности артериального давления (ВАД): краткосрочную (изменчивость АД в рамках одного визита) и долгосрочную (изменчивость АД между визитами). Краткосрочная ВАД оценивается путем повторяющихся измерений АД на приеме, также с этой целью применяют суточное мониторирование АД. Для расчета долгосрочной ВАД необходимо провести серию измерений АД с интервалами в несколько дней, недель или месяцев [5]. Некоторые факторы, определяющие величину АД, способны воздействовать и на его вариабельность, в частности, нарушение функционирования расположенных в стенках сосудов барорецепторов, хеморецепторов и адренергических рецепторов, дисфункция эндотелия, а также увеличение ригидности сосудистой стенки [6].

ПЭ – состояние, ассоциированное с изменениями как анатомии сосудистой стенки, так и функциони-

рования эндотелия. На первом этапе исследования было установлено, что развитие ПЭ сопровождается увеличением долгосрочной вариабельности систолического АД. При этом высокая ВАД (>5 мм рт. ст.) фиксируется задолго до клинической манифестации данного осложнения беременности - уже в конце первого триместра [7]. Программа ЭКАПП подразумевает измерения АД каждые 2 недели с внесением данных в соответствующую вкладку системы. Расчет долгосрочной ВАД производится программой на сроке 12-13 недель: вначале вычисляется среднее арифметическое между показателями систолического АД на последовательных визитах в первом триместре, а затем - стандартное отклонение от полученной величины. Кроме того, ЭКАПП производит расчет вариабельности систолического АД и во втором триместре. Было установлено, что у беременных с ЗРП на фоне нормального АД высокая долгосрочная вариабельность систолического АД (>5,5 мм рт.ст.) наблюдается со второго триместра. У пациенток с последующим развитием ПЭ ВАД во втором триместре также остается в пределах высоких значений (>5,5 мм рт.ст.) [8]. Долгосрочная вариабельность систолического АД >5 мм рт.ст. в конце первого триместра – первый маркер ПЭ, учитываемый в разработанной электронной модели ее прогнозирования. Для ЗРП это низкая (<5 мм рт.ст.) вариабельность систолического АД в первом триместре с дальнейшим повышением во втором (>5,5 мм рт.ст.).

Второй примененный в нашей модели фактор прогнозирования – резистентность маточных артерий - относится к локальным гемодинамическим маркерам ПЭ. Постепенное снижение резистентности кровотока в системе мать-плацента-плод является неперенной составляющей физиологически протекающей беременности. Этим обеспечивается адекватная оксигенация как самой плаценты, так и плода. Снижение периферического сопротивления в маточных артериях по мере прогрессирования беременности является показателем полноценной инвазии трофобласта. Поэтому высокорезистивный кровоток в *arteria uterina* служит прогностическим фактором в отношении акушерской патологии, связанной с неполноценной инвазией трофобласта: ранних ПЭ и ЗРП [9].

Определение показателей резистентности маточных артерий проводится на сроке 11 – 13 недель. Если программа *Astraira* для расчета индивидуального риска учитывает величину ПИ, то описываемый IT-ресурс ЭКАПП применяет другую величину – индекс резистентности маточных артерий (ИРМА). Согласно литературным данным, ИРМА может быть более информативным у женщин с высоким риском развития ПЭ, поскольку ПИ демонстрировал высокий коэффициент вариации в различных исследованиях [10, 11]. Измерения производятся в обеих маточных артериях, в расчет программа берет больший показатель. Нами выявлено, что высокий ИРМА (>0,75) в указанные сроки беременности ассоциирован как с развитием ПЭ, так и ЗРП [9].

Таким образом, в разработанной цифровой модели прогнозирования ПЭ в качестве прогности-

ческих факторов были определены: долгосрочная вариабельность систолического АД более 5 мм рт.ст. в первом триместре и более 5,5 мм рт.ст. во втором триместре, а также ИРМА >0,75 на сроке 11-13 недель. Прогнозирование ПЭ на основании ВАД в первом триместре и резистентности маточного кровотока продемонстрировало чувствительность 79% и специфичность 87%. (ОР= 6, 95% ДИ 2–17,9). Мы считаем, что сочетание указанных маркеров: ВАД >5 мм рт.ст. и ИРМА >0,75 в первом триместре, является показанием к назначению низких доз аспирина со стартом не позднее 16 недель беременности с целью профилактики развития ПЭ [7].

Прогнозирование ЗРП строилось на выявлении низкой ВАД в первом триместре – менее 5 мм рт.ст., высокой – более 5,5 мм рт.ст. – во втором, ИРМА на сроке 11-13 недель при этом должен быть >0,75. Чувствительность метода составила 88%, специфичность – 100% (ОР= 24, 95% ДИ 3,5 – 163,5).

Эффективность IT-сервиса ЭКАПП в построении прогнозов развития ПЭ и ЗРП апробирована на втором этапе исследования при участии 100 первобеременных, включенных в сроки до 14 недель гестации. Все пациентки имели не более одного фактора риска развития преэклампсии и относились к группе низкого риска. Соответственно пациенткам не был рекомендован профилактический прием ацетилсалициловой кислоты. В 11 случаях программа «ЭКАПП» выявила комбинацию маркеров высокого риска ПЭ, из них у 8 пациенток впоследствии развилась ПЭ в сроках от 28 до 36 недель беременности. Эффективность прогнозирования ПЭ составила 73%. Комбинация маркеров ЗРП была найдена у четырех беременных, диагноз впоследствии был установлен у троих (75%). Программа «ЭКАПП» по-

зволила прогнозировать развитие не только ранней, но и поздней преэклампсии, причем в группе женщин низкого риска. Представленные предварительные результаты требуют проведения дальнейших исследований для подтверждения с включением большего количества пациенток.

Таким образом, цифровой сервис «ЭКАПП» объединяет в себе функции электронной медицинской карты и программы расчета риска развития ПЭ, а также ЗРП у пациента. Она имеет все необходимые вкладки для фиксации данных при ведении беременности в рамках федерального приказа №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 20.10.2020 и действующих клинических рекомендаций «Нормальная беременность» 2020 г. (Рис. 1).

Помимо расчета вариабельности АД по триместрам, для наглядности программа выводит графическое отображение динамики АД (Рис. 2). При выявлении вышеописанных комбинаций маркеров она дает предупреждение о риске развития одной из двух патологий: ПЭ или ЗРП.

Необходимо отметить, что данный IT-сервис является кроссплатформенным (поддерживает Microsoft Windows, Apple macOS, Linux), устойчивым к санкциям, основан на открытых технологиях, что немаловажно в текущих условиях работы.

Выводы. Цифровые технологии нашли свое прикладное применение в акушерстве и гинекологии и имеют дальнейшие перспективы развития. По мере установления новых факторов прогнозирования осложнений беременности появляются и новые модели их прогнозирования. Создаваемые программные продукты стоит ориентировать не только

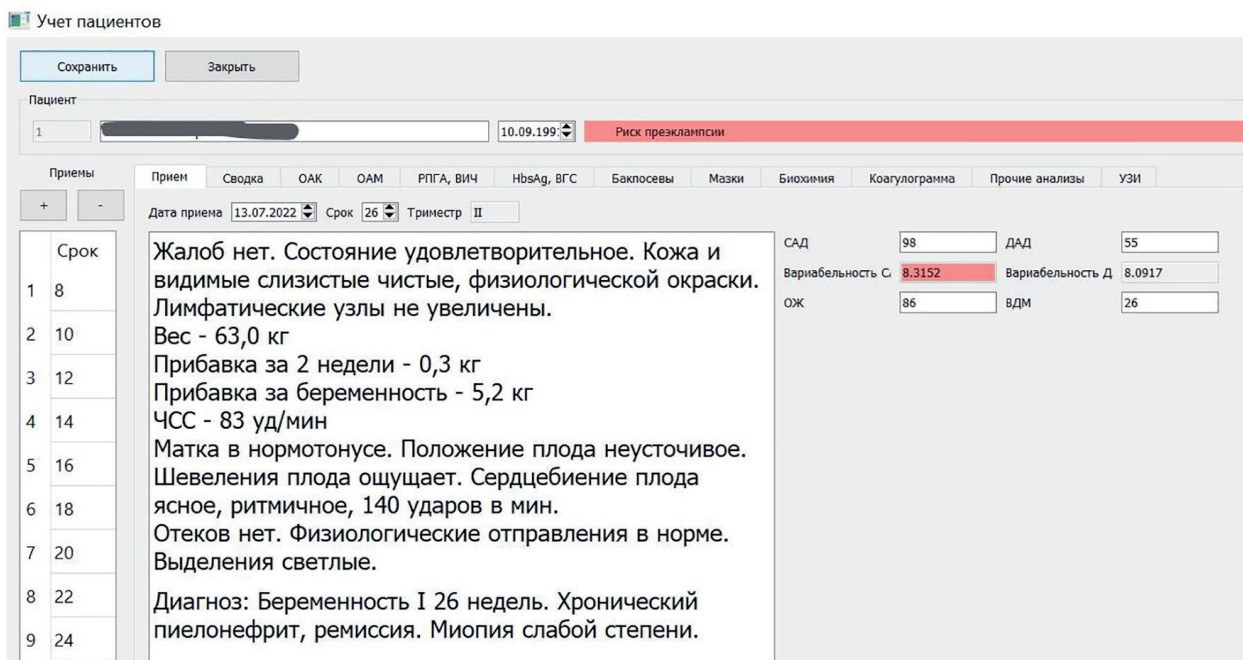


Рис. 1. Скриншот программы ЭКАПП
Fig. 1. Screenshot of the ECAPP program

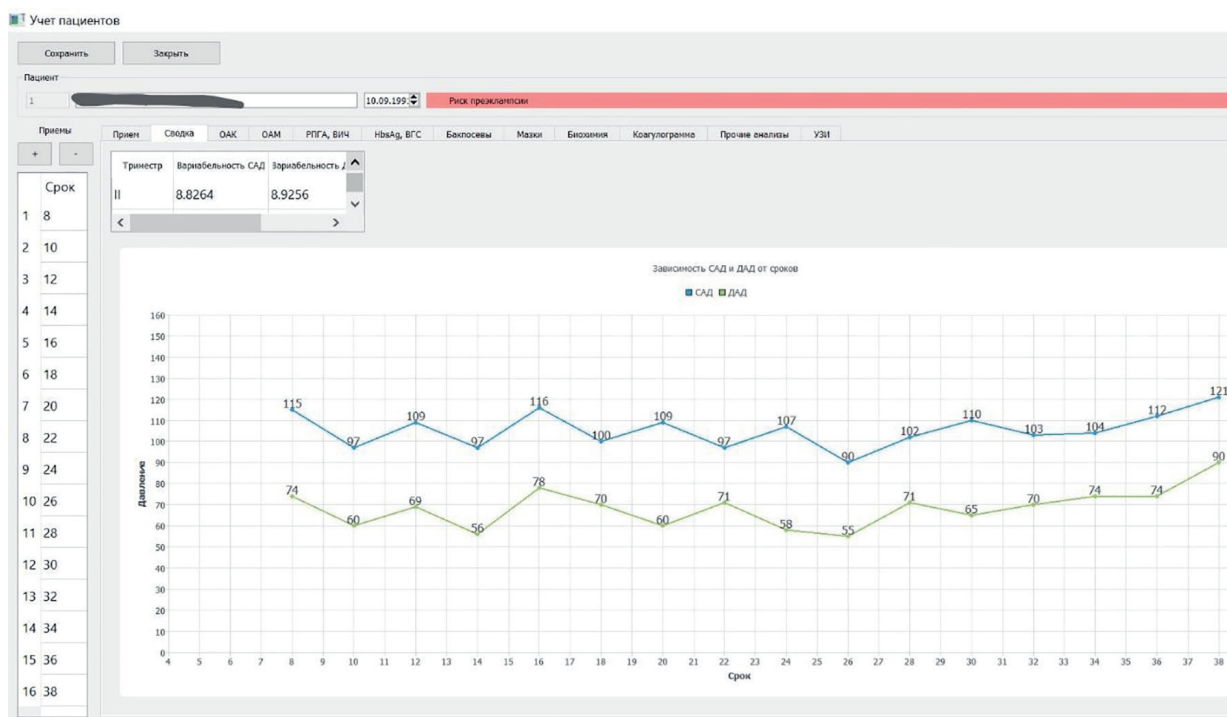


Рис. 2. Скриншот программы ЭКАПП: графическое отображение динамики АД и предупреждение о риске развития преэклампсии
 Fig. 2. Screenshot of the ECAPP program: graphical display of blood pressure dynamics and warning about the risk of developing preeclampsia

на увеличение эффективности прогнозирования и профилактики акушерских осложнений, но и на оптимизацию работы с пациентами. Последнему способствует гибридизация электронных медицинских карт с калькуляторами индивидуальных рисков развития той или иной патологии, что позволяет производить расчеты на местах. По нашему мнению, созданный IT-ресурс имеет потенциал для эффективного раннего прогнозирования ПЭ и применим также для предикции ЗРП.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось без поддержки спонсорами. Авторы несут всю полноту ответственности за подготовку окончательного варианта рукописи к печати.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы были задействованы в разработке идеи исследования, его проектировании и в подготовке статьи к печати. Окончательный вариант рукописи был утвержден всеми авторами. Авторы не получали финансовое вознаграждение за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291–310 DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
2. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226 (2): S786–S803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001

3. Harris LK, Benagiano M, D'Elios MM, et al. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221 (5): 457–469. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.010
4. Ходжаева З.С., Яроцкая Е.Л., Баранов И.И. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке) // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7, вып. 4. – С.32–60. [Khodzhaeva ZS, Yarotskaya EL, Baranov II. Iniciativa po preeklampsii Mezhdunarodnoj federacii ginekologii i akusherstva (FIGO): prakticheskoe rukovodstvo po skringingu v I trimestre i profilaktike zabolevaniya (adaptirovannaya versiya na russkom yazyke) [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention (adapted version in Russian)]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti mneniya, obuchenie* [Obstetrics and gynecology: news opinions, training]. 2019; 7 (4): 32–60. (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14003
5. Маянская С.Д., Ганеева А.В., Габидуллина Р.И. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии // *Казанский мед. ж.* – 2019. – Т. 100, вып. 3. – С.426–433. [Mayanskaya SD, Ganeeva AV, Gabidullina RI. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya u beremennyh s faktorami riska preeklampsii [Blood pressure variability in pregnant women with risk factors of preeclampsia]. *Kazanskiy med. zh.* [Kazan medical journal]. 2019; 100 (3): 426–433. (in Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2019-426

6. Bencivenga L, Barreto PS, Rolland Y, et al. Blood pressure variability: A potential marker of aging. *Ageing Res Rev.* 2022; 80: 101677. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101677
7. Ганеева А.В., Габидуллина Р.И., Маянская С.Д. Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления // *Практическая медицина.* – 2019. – Т.17. – No 4. – С. 43-47. [Ganeeva AV, Gabidullina RI, Mayanskaya SD. Effektivnost' nizkih doz aspirina v profilaktike preeklampsii u beremennyh gruppy riska s vysokoy variabel'nost'yu arterial'nogo davleniy [Effectiveness of low doses of aspirin in the prevention of preeclampsia in pregnant women at risk with high blood pressure variability]. *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine]. 2019; 17 (4): 43-47. (in Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-43-47
8. Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Маянская С.Д. и др. Вариабельность артериального давления у беременных с плацентарной недостаточностью // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2019. - No 6. – С. 47–52. [Gabidullina RI, Ganeeva AV, Mayanskaya SD et al. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya u beremennyh s placentarnoj nedostatochnost'yu [Variability of blood pressure in pregnant women with placental insufficiency]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist]. 2019; 6: 47–52. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush20191906137
9. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, et al. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (13): 3263. DOI: 10.3390/ijms20133263
10. Carbillon L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2012; 25 (7): 877–883. DOI: 10.3109/14767058.2011.601364
11. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control.* 2015; 8: 7–12. DOI: 10.2147/IBPC.S50641