

## Практичні настанови ISUOG: роль ультразвуку в скринінгу та спостереженні прееклампсії

### Комітет з Клінічних Стандартів

Міжнародне Товариство Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) є науковою організацією, що підтримує якісні стандарти клінічної практики, високоякісне викладання та дослідження, пов'язані з діагностичними зображеннями у сфері охорони здоров'я жінок. Комітет з Клінічних Стандартів ISUOG (Clinical Standards Committee, CSC) має повноваження розробляти Практичні Настанови та Узгоджені Твердження як освітні поради, що надають практикуючим медикам узгоджені експертами підходи щодо діагностичних зображень. В них описуються методи, які на думку ISUOG є найкращими для практики на час видання. Не зважаючи на те, що ISUOG докладає усіх зусиль аби забезпечити точність Настанов на час видання, ані Товариство, ані хто-небудь з його співробітників або його членів не бере на себе відповідальність за наслідки будь-яких неточних або оманливих даних, думок або тверджень, виданих CSC. Документи ISUOG CSC не призначені для встановлення правового стандарту медичної допомоги, оскільки на тлумачення доказових даних, що лежать в основі Настанови, можуть впливати особисті чинники, місцевий протокол та наявні ресурси. Затверджені Настанови можуть вільно розповсюджуватись з дозволу ISUOG (info@isuog.org).

### ВСТУП

Гіпертензивні стани вагітності вражають до 10% вагітних жінок<sup>1</sup>, а загальна глобальна частота прееклампсії (ПЕ) становить приблизно 3%<sup>2</sup>. Значні відмінності між розвинутими країнами та країнами, що розвиваються, можна пояснити справжніми відмінностями або відмінностями, що виникають в результаті збору даних. ПЕ та її ускладнення є основними чинниками материнської та перинатальної захворюваності та смертності в усьому світі<sup>1,3</sup>. Враховуючи те, що своєчасна та ефективна допомога може поліпшити наслідки ПЕ<sup>3</sup>, розробка ефективних стратегій прогнозування та запобігання є головною метою допологового догляду та досліджень.

ПЕ - багатосистемне захворювання багаточинникового походження: це включає дефектну плацентажію, оксидативний стрес, аутоімунну активність, активацію тромбоцитів і тромбін, внутрішньосудинне запалення, ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс ангіогенезу та дезадаптацію серцевої діяльності матері<sup>4,5</sup>. Дефектна плацентарна інвазія сильно пов'язана з

більшістю випадків ранньої та важкої ПЕ<sup>4</sup>. На протипагу цьому, дефектна плацентажію здається менш важливою для розвитку ПЕ, що проявляється пізніше під час вагітності, наприклад, після 34 тижнів. У порівнянні з вагітностями з раннім початком захворювання, при вагітностях, ускладнених ПЕ в або близько доношеного терміну, значно рідше мають місце гістологічні порушення плаценти<sup>6</sup>, а відносно важливішими є материнські чинники (наприклад, метаболічний синдром або хронічна гіпертензія)<sup>4</sup>. Відмінності між ранньою та пізньою ПЕ також спостерігаються у чинниках ризику<sup>7</sup>, в материнській судинній реактивності<sup>8</sup>, показниках скринінгу<sup>9</sup> та ефективності запобігання<sup>10</sup>.

Покращення розуміння патофізіології ПЕ відбивається в сучасних стратегіях скринінгу, що ґрунтуються на анамнезі, демографії, біомаркерах (включно з кров'яним тиском) і Допплері маткових артерій<sup>11</sup>.

Наразі існує більше 10 000 статей, індексованих PubMed, пов'язаних зі скринінгом ПЕ, що свідчить про величезну зацікавленість цією темою. Менше однієї п'ятої частини з них стосується раннього скринінгу, що є розвитком останнього десятиліття. Метою цих Настанов є огляд останніх доказових даних і, коли це можливо, надання порад, що ґрунтуються на доказових даних, щодо ролі ультразвуку в скринінгу та подальшому спостереженні при ПЕ. Настанови зосереджені на технічних/клінічних сторонах скринінгу, і не поширюються на економіку здоров'я та питання страхування, включно з доцільністю та економічною ефективністю скринінгу. Більше того, ці Настанови були розроблені з припущенням, що ресурси, необхідні для здійснення скринінгу та спостереження (обладнання, дослідники, спеціальні знання), є доступними. Кроки та процедури, описані в цих Настановах, не призначені для використання в якості правового стандарту клінічної допомоги.

### ТЕРМІНОЛОГІЯ: СКРИНІНГ ПРОТИ ПЕРЕДБАЧЕННЯ

Незважаючи на те, що терміни «скринінг» і «передбачення» часто використовуються як взаємозамінні, скринінг насправді є більш широким процесом, що починається з запрошення населення до участі і закінчується лікуванням осіб, що визначені як такі, що мають високий ризик<sup>12</sup>. Передбачення або розрахунок ризику захворювання є невід'ємною складовою процесу скринінгу, але не еквівалентом скринінгу,

ISUOG НАСТАНОВИ

оскільки останній також включає в себе втручання, що пропонується особам з високим ризиком, і має на меті зміну природного перебігу стану, щодо якого відбувається скринінг, і, зрештою, поліпшення наслідків. Скринінг в допологовому догляді зазвичай використовується з метою надання можливості своєчасного переривання вагітності батькам плодів з невиліковними станами; це розширення масштабів скринінгу Світової Організації Здоров'я, а саме профілактики захворювань. Для цілей цих Настанов, щодо ПЕ, «скринінг» є кращим терміном, коли виявлення випадків групи ризику може призвести до запобігання її розвитку, тоді як «передбачення» є кращим терміном, коли немає доказів того, що виявлення жінок, які знаходяться в групі ризику, зрештою покращить їхні наслідки.

### ВІДПОВІДНА ІНФОРМАЦІЯ ДОСТУПНА ДОСЛІДНИКУ

#### Рекомендація

- Дослідники, залучені до скринінгу на ПЕ, повинні мати сучасні знання щодо основних чинників ризику ПЕ (ДОБРА ПРАКТИКА).

Враховуючи, що ультразвуковий скринінг на ПЕ не має бути ізольованим від загальної ідеї допологового догляду, бажано, щоб фахівці, які проводять скринінг на ПЕ, мали сучасні знання про доведені чинники ризику та прагнули визначити їх під час скринінгу. Загальна оцінка ризику має охоплювати чотири широкі області, включаючи профіль особистого ризику (включно з віком, етнічною приналежністю, паритетом, курінням, медичною та акушерською історією та методом запліднення), профіль метаболічного ризику (включно з індексом маси тіла (ІМТ) та історією діабету), профіль серцево-судинного ризику (включно з наявними серцево-судинними захворюваннями та вимірюванням середнього артеріального тиску) та профіль плацентарного ризику (включно з Допплером маткових артерій та біомаркерами материнської сироватки)<sup>11</sup>.

### СКРИНІНГ НА ПРЕЕКЛАМПСІЮ З ВИКОРИСТАННЯМ УЛЬТРАЗВУКУ

Використання ультразвуку як засобу для скринінгу/передбачення ПЕ засноване на тому, що дефектна плацентарна спіральна артерія призводить до неповного перетворення спіральних артерій. Плацентарні ворсинчасті та судинні гістопатологічні ураження зустрічаються в чотири-сім разів частіше при вагітностях з ПЕ, ніж без ПЕ<sup>14</sup>, і пов'язані з підвищеним опором кровоплину маткових артерій<sup>15</sup>. Вимірювання імпедансу (або опору) кровоплину в маткових артеріях за допомогою доплерівської оцінки, таким чином, дозволяє кількісно оцінити неповне перетворення спіральних артерій.

#### Який показник Допплера використовувати

##### Рекомендація

- Показник поштовху (ПП) слід використовувати для оцінки опору кровоплину в маткових артеріях при проведенні скринінгу на ПЕ (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В).

Як описано в Практичних Настановах ISUOG щодо застосування доплерівської ультрасонографії в акушерстві<sup>16</sup>, систолічне/діастолічне співвідношення (S/D), показник опору (ПО) та ПП є трьома найбільш відомими показниками, за допомогою яких можна описати форми хвилі швидкості потоку в артерії. ПП є найпоширенішим показником; його перевага перед ПО при оцінці доплерівської форми хвилі в маткових артеріях полягає в тому, що ПП включає в свій розрахунок усереднене значення всіх максимальних значень швидкості протягом серцевого циклу, а не лише дві точки серцевого циклу, як для ПО. Крім того, ПП є більш стабільним і не наближається до нескінченності в разі відсутності або зміни діастолічних значень<sup>16</sup>.

Виймки маткових артерій також використовуються при скринінгу на ПЕ<sup>17</sup>, причому наявність двосторонніх виїмок пов'язана з ознаками материнської ендотеліальної дисфункції (більш низьким потік-опосередкованим розширенням плечової артерії)<sup>18</sup>. Незважаючи на свою теоретичну правдоподібність як скринінгового маркера, двосторонні виїмки не є рідкістю в першому триместрі нормальних вагітностей та спостерігаються в 43% випадків<sup>19</sup>, що знижує його специфічність. Також виїмки маткових артерій у другому триместрі мають подібну до підвищеного ПП чутливість, але більшу частоту скрин-позитивних результатів<sup>17</sup>, а також може мати місце певний ступінь суб'єктивності в визначенні виїмки, що додатково обмежує цінність цієї знахідки як скринінгового маркера.

Мета-аналіз 2008 року показав, що підвищення ПП, само по собі або в поєднанні з виїмками, є найкращим прогностичним доплерометричним показником щодо ПЕ<sup>20</sup>. Значна кількість доказових даних, оприлюднених з того часу, вказує на перевагу середнього ПП маткових артерій як найкращого доплерометричного показника для скринінгу ПЕ, і це саме той показник, що використовується для скринінгу та запобігання в першому триместрі<sup>21-23</sup>.

#### Перший триместр

##### Рекомендація

- Допплерометрія маткових артерій в 11 + 0 - 13 + 6 тижнів може бути виконана як трансабдомінально, так і трансвагінально, відповідно до місцевих уподобань та ресурсів (ДОБРА ПРАКТИКА).

##### Технічна порада

- Скринінг за ознакою ПП маткових артерій в першому триместрі > 90-го центиля виявляє 48% жінок, що будуть мати ранню ПЕ, і 26% тих, що будуть мати будь-яку ПЕ, при частоті скрин-позитивних результатів 10% (РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2++).

*Допплерометрія маткових артерій в першому триместрі: методика.* Допплерометрія маткових артерій найбільш докладно вивчена в період від 11 + 0 до 13 + 6 тижнів. Це поширений у багатьох країнах термін проведення ультразвукового дослідження першого триместру, а отже практичний з точки зору логістики. Більш рання оцінка широко не вивчалась, оскільки інвазія трофобласту ще недостатня, аби її можна було оцінити. Для трансабдомінальної оцінки опору кровоплину в маткових артеріях в першому триместрі спочатку отримують середньо-сагітальний зріз матки та шийки матки. Використовуючи кольорове відображення потоку,

датчик злегка нахилиється вбік, так, що маткові артерії визначаються з високою швидкістю кровоплину вздовж боків шийки матки та матки (Рисунок 1). Контрольний об'єм імпульсно-хвильового Доплера має бути вузьким (приблизно 2 мм) і розташованим на висхідній або низхідній гілці маткової артерії в точці, найближчій до внутрішнього вічка шийки матки, з кутом інсонації  $<30^\circ$ <sup>24</sup>. Аби переконатись, що досліджується маткова артерія, пікова систолічна швидкість має бути  $> 60$  см/с. ПП вимірюється при отриманні щонайменше трьох однакових форм хвилі<sup>25,26</sup>. Докладну методологію можна знайти в статті практичних порад, оприлюдненій у цьому журналі<sup>27</sup>. При цьому підході ПП маткових артерій можна виміряти в більше, ніж 95% випадків<sup>25</sup>.



**Рисунок 1** Трансабдомінальна доплерометрія маткової артерії в першому триместрі. Петля маткової артерії розташована в парацервікальному зрізі, зареєстровано щонайменше три однакові форми хвилі, використовуючи кут інсонації, наближений до  $0^\circ$ , наскільки це можливо.

Трансвагінальна оцінка опору кровоплину маткових артерій відбувається за тими ж принципами. Жінка знаходиться в положенні ліготомії, зі спорожненим сечовим міхуром, і трансвагінальний датчик використовується для отримання сагітального виду шийки матки. Датчик потім переміщується латерально до появи парацервікального судинного сплетіння, і маткова артерія визначається на рівні внутрішнього вічка шийки матки. Вимірювання проводяться з кутом інсонації  $<30^\circ$ <sup>28</sup>.

#### Рекомендація

- Для оцінки доплерівських показників маткових артерій слід дотримуватися стандартизованої методології, описаної в цих Настановах (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

Дотримання стандартизованої методології є необхідним для забезпечення відтворюваних вимірювань. Дослідження, присвячені оцінюванню відтворюваності цієї методики, показали, що коефіцієнти кореляційного взаємозв'язку інтраклас/конкордантність між дослідниками становлять 0,80–0,85<sup>29,30</sup>. Проте, межі узгодженості були встановлені як  $\pm 35\%$  для трансвагінального та  $\pm 40\%$  для трансабдомінального підходів<sup>30</sup>. Виходячи з цього, відтворюваність методу слід тлумачити як від поганої до помірної<sup>31</sup>. Крім розбіжностей

викликаних дослідниками, доплерівські показники можуть змінюватися під час обстеження через такі чинники як скорочення матки або зміна частоти серцевих скорочень. Хоча впливу таких чинників не можна запобігти, дотримання стандартизованого протоколу дослідження<sup>27</sup> є обов'язковим для зменшення залежності від дослідника мінливості, оскільки систематична похибка вимірювань може вплинути на частоту скрин-позитивних результатів<sup>32</sup>.

#### Технічна порада

- 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій, отриманого трансабдомінально між 11 + 0 та 13 + 6 тижнями, становить 2,35 (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2**).
- Опір кровоплину в маткових артеріях є вищим при трансвагінальному вимірюванні, ніж при трансабдомінальному; 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій, отриманого трансвагінально, становить приблизно 3,10 для куприко-тім'яного розміру (КТР) до 65 мм, поступово зменшуючись згодом зі збільшенням КТР (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2+**).
- ПП маткових артерій може також зазнавати впливу материнських чинників, включно з етнічним походженням, ІМТ та ПЕ раніше (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2++**).

#### Рекомендація

- Враховуючи, що материнські чинники можуть впливати на ПП маткових артерій, слід, коли це можливо, віддавати перевагу його включенню до моделі багаточинникового скринінгу, ніж його використанню як автономного тесту з абсолютними пороговими значеннями (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій, отриманого трансабдомінально, становить близько 2,35 з 11 + 0 до 13 + 6 тижнів<sup>25</sup>, без змін<sup>25</sup> або лише з незначною тенденцією до зменшення<sup>30</sup> в цей період. У двох порівняльних дослідженнях<sup>30, 33</sup> трансвагінальний підхід дав значно вищі показники порівняно з трансабдомінальним із середніми значеннями ПП 1,98 проти 1,83<sup>33</sup> і 1,60 проти 1,52<sup>30</sup>. Причиною цього може бути те, що трансвагінальне ультразвукове дослідження дозволяє більше наблизити датчик до судини та знизити кути інсонації<sup>30</sup>. 95-й центиль середнього ПП маткових артерій, отриманого трансвагінально, як повідомляється, становить приблизно 3,10 для КТР до 65 мм, поступово знижуючись згодом до 2,36 при КТР 84 мм<sup>33</sup>.

У жінок, у яких не розвивається ПЕ, ПП маткових артерій може зазнавати впливу материнських чинників, включно з етнічним походженням (африканське походження пов'язане з підвищеним ПП), ІМТ (зменшення ПП зі збільшенням ІМТ) та ПЕ раніше (пов'язана з підвищенням ПП)<sup>26</sup>. Зв'язок між зниженням ПП та збільшенням ІМТ не зрозумілий; потенційною причиною вважається судинорозширююча дія підвищених рівнів естрогенів у цих жінок на маткову циркуляцію<sup>26,34</sup>. Абсолютне числове порогове значення ПП маткових артерій може, таким чином, не відбивати точно опір кровоплину в маткових артеріях, отже, було запропоновано, відображати ПП маткових артерій в першому триместрі як кратні медіани (МоМ), а не абсолютні значення<sup>35</sup>.

### Рекомендація

- Середній ПП маткових артерій має бути доплерівським показником вибору для скринінгу в першому триместрі (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

В одному з ранніх досліджень, що використовували сучасну стандартну методологію оцінки доплерометрії маткових артерій в першому триместрі, середній ПП > 95-го центиля мав чутливість 27% для ПЕ та чутливість 60% для ПЕ, що потребувала розродження до 32 тижнів<sup>25</sup>. Подальші дослідження використовували найнижчий ПП маткових артерій (тобто, ПП сторони з найменшим опором), оскільки точкові оцінки площі під кривою характеристик приймача (ППК) були незначно кращими, коли в моделі регресії використовувався найнижчий, а не середній ПП (0.91 проти 0.90 для ранньої ПЕ)<sup>36</sup>. Проте, довірчі інтервали для ППК перекриваються, а перевага найнижчого ПП не була підтверджена іншим великим дослідженням (ППК, 0.79 для середнього та 0,76 для найнижчого ПП для наслідків ранньої ПЕ, з довірчими інтервалами, що перекриваються)<sup>37</sup>. Обидва методи є прийнятними, але середній ПП маткових артерій є показником, що найчастіше використовується при доплерометрії маткових артерій в першому та другому триместрах, і його закладено до стандартних базових значень більшості комерційних програм. Двобічна виїмка пов'язана з 22-кратним підвищенням ризику ПЕ та майже дев'ятикратним підвищенням ризику новонародженого, малого для гестаційного віку (МГВ)<sup>38</sup>; проте, вона може спостерігатися у приблизно 50% вагітних жінок від 11+0 до 13+6 тижнів<sup>19,25,39</sup>. Отже, ця ознака має дуже низьку специфічність для ПЕ.

В нещодавньому мета-аналізі повідомлено, що доплерометрія маткових артерій в першому триместрі може передбачити 47,8% випадків ранньої ПЕ (при 7,9% хибно-позитивних результатів), 39,2% випадків ранньої затримки росту плода (при 6,7% хибно-позитивних результатів) і 26,4% випадків ПЕ на будь-якій стадії (при 6,6% хибно-позитивних результатів) при використанні в якості межового значення 90-го центиля ПП або ПО<sup>40</sup>. Однак, поєднаний скринінг (включно з материнськими чинниками, материнським середнім артеріальним тиском, доплерометрією маткових артерій та вимірюванням плацентарного чинника росту (PIGF)) має найвищу прогностичну ефективність (про що йтиметься далі), і, якщо він є доступним, йому слід надавати перевагу перед скринінгом на підставі Допплера.

### Другий триместр

#### Рекомендація

- Допплерометрія маткових артерій в другому триместрі може бути виконана як трансабдомінально, так і трансвагінально, відповідно до місцевих уподобань та ресурсів (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

*Допплерометрія маткових артерій в другому триместрі: методика.* Опір кровоплину в маткових артеріях може бути оцінено як трансабдомінально, так і трансвагінально. Трансабдомінальна методика подібна методиці в першому триместрі, основна відмінність полягає в тому, що праву і ліву маткові артерії

визначають не стільки парацервікально, скільки в місці явного перетину з зовнішніми клубовими артеріями. Після визначення артерій використовується імпульсно-хвильовий Допплер для отримання форми хвилі. При отриманні щонайменше трьох подібних послідовних сигналів вимірюється ПП і реєструється наявність або відсутність ранніх діастолічних виїмок<sup>41</sup>.

При трансвагінальній методиці жінку просять спорожнити сечовий міхур і розташовують в положенні дорсальної літотомії. Ультразвуковий датчик вводиться в переднє склепіння, і шийка матки визначається в середньо-сагітальному зрізі. Датчик потім переміщується в бокове склепіння і маткові артерії визначаються з обох боків за допомогою кольорового Допплера на рівні внутрішнього вічка шийки матки. Імпульсно-хвильовий Допплер використовується для отримання трьох подібних послідовних форм хвилі. Після чого можна виміряти ПП та зареєструвати наявність або відсутність ранніх діастолічних виїмок<sup>17</sup>. Обстеження доплерівської форми хвилі маткових артерій за таким підходом може бути здійснено у 99% жінок<sup>42</sup>.

Як і в першому триместрі, використовуючи як трансабдомінальний, так і трансвагінальний підхід, слід дотримуватися кута інсонації <30° і пікової систолічної швидкості >60 см/с, аби переконатися, що досліджується саме маткова, а не аркуатна артерія<sup>24</sup>.

#### Технічна порада

- Як і в першому триместрі, ПП маткових артерій в другому триместрі є вищим при вимірюванні трансвагінально (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2++**).
- 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій становить 1,44 при трансабдомінальному підході та 1,58 при трансвагінальному підході в 23 тижні (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2+**).
- 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій зменшується приблизно на 15% між 20 та 24 тижнями і на <10% між 22 та 24 тижнями (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2++**).

#### Рекомендація

- Для передбачення ПЕ слід використовувати середній ПП маткових артерій. У випадку однобічного розташування плаценти, підвищення ПП з одного боку не підвищує ризик ПЕ, якщо середній ПП знаходиться в межах норми (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

Подібно до першого триместру вагітності, при трансвагінальному дослідженні маткових артерій значення ПП є вищими в порівнянні з отриманими трансабдомінально. У порівняльній серії з 96 жінок від 20 до 26 тижнів середній ПП маткових артерій становив 1,07 при трансвагінальному та 0,96 при трансабдомінальному підходах. Медіана кута інсонації була нижчою при трансвагінальному використанні ультразвуку (10,0 ° проти 17,5 °); проте, оскільки ПП є співвідношенням, найбільш ймовірною причиною відмінностей між трансабдомінальними і трансвагінальними значеннями є різне анатомічне місце проведення дослідження. Обидві методики мають подібну відтворюваність (коефіцієнт конкордантності між дослідниками, 0,86 проти 0,81; межі узгодженості, ± 35%)<sup>30</sup>.

95-й центиль для середнього ПП маткових артерій в 23 тижні, отриманий трансабдомінально, дорівнює 1.44<sup>41</sup>, а отриманий трансвагінально - 1.58<sup>43</sup>. 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій зменшується приблизно на 15% між 20 та 24 тижнями і на <10% між 22 та 24 тижнями<sup>44</sup>.

При однобічному розташуванні плаценти опір маткового кровоплину з протилежного боку зазвичай підвищений. Підвищення ПП з одного боку не пов'язане з більш високим ризиком ПЕ, якщо середній ПП знаходиться в межах норми<sup>45</sup>.

*Ефективність передбачення ПЕ в другому триместрі.* Прогностична ефективність Допплера маткових артерій є вищою для ранньої ПЕ; дослідження більш ніж 32 000 жінок показало, що, при частоті хибно-позитивних результатів 10%, сам по собі ПП маткових артерій може передбачати 85% випадків ранньої ПЕ, в порівнянні з 48% випадків пізнього початку при поєднанні з материнськими чинниками<sup>46</sup>. Крім того, виявляється, ризик ранньої ПЕ підвищується при підвищенні опору кровоплину в маткових артеріях; середній ПП 1.6 був пов'язаний з позитивним співвідношенням правдоподібності (LR+) 3,07, середній ПП 1,8 з LR+ 8,00, а середній ПП 2,2 - з LR+ 27,08 (трансвагінальні вимірювання)<sup>46</sup>. Загалом, доплерометрія маткових артерій схильна краще передбачати більш тяжкі та ускладнені випадки. Наприклад, середній ПП > 1,65 (при трансвагінальному дослідженні), як було встановлено, передбачає 41% всіх випадків ПЕ, але, при аналізі підгруп, частота передбачення становила 69% для ПЕ з затримкою росту плода та 24% для ПЕ з нормальним ростом плода<sup>17</sup>. Цей висновок можна пояснити тим фактом, що високий опір кровоплину в маткових артеріях відбиває дефектну плацентацию, що має супутній негативний вплив на ріст плода. Двобічна діастолічна виїмка в доплерівській хвилі маткових артерій також пов'язана з підвищеним ризиком ПЕ<sup>17,41,42,46,47</sup>. Проте, при тій самій частоті хибно-позитивних результатів, ПП маткової артерії має вищу чутливість, ніж виїмка<sup>42</sup>, що робить непотрібним її додавання до скринінгу, хоча не всі дослідження підтримують це<sup>47</sup>.

З точки зору материнського здоров'я, дослідження 491 жінок, що пройшли трансторакальну ехокардіографію під час скринінгу другого триместру на ПЕ, показало, що жінки з середнім ПП маткових артерій > 90-го центиля (що становило 1,25 в цьому дослідженні) мали більшу частоту раніше не виявлених, функціонально суттєвих серцевих вад (4,4%), порівняно з жінками з нормальним середнім ПП маткових артерій (0,3%). Ця частота була особливо високою серед жінок-мігрантів<sup>48</sup>.

### Третій триместр

#### Технічна порада

- Попри те, що швидкість кровоплину в маткових артеріях може бути оцінена трансвагінально, найбільш поширеним методом доплерівського дослідження маткових артерій в третьому триместрі є трансабдомінальний підхід (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 4**).

- 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій становить 1,17 при трансабдомінальному підході в 30–34 тижні (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2+**).

#### Рекомендації

- На цей час немає рандомізованих досліджень щодо впливу скринінгу третього триместру на ПЕ на материнські, плодові та неонатальні наслідки; отже, його впровадження в повсякденну практику наразі не рекомендується (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Середній ПП маткових артерій слід використовувати для передбачення ПЕ, якщо це пропонується в третьому триместрі (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В**).

Стандартним методом доплерівського дослідження маткових артерій в третьому триместрі є трансабдомінальний підхід, подібний до другого триместру<sup>24,41</sup>.

У великому, багатоцентровому дослідженні в УК (Об'єднаному Королівстві) 90-тий та 95-тий центилі для середніх ПП маткових артерій між 30+0 та 34+6 тижнями були 1,03 та 1,17 відповідно<sup>49</sup>. Середній ПП маткових артерій > 95-го центиля (при 5% частоті хибно-позитивних результатів) сам по собі може передбачати 54% ПЕ до 37 тижнів і 14% ПЕ ≥ 37 тижнів. Відповідні показники середнього ПП > 90-го центиля (при 10% частоті хибно-позитивних результатів) становили 68% та 14% відповідно, що свідчить про низьку ефективність лише доплерометрії в передбаченні ПЕ, що розвивається при доношеній вагітності<sup>49</sup>. Ця ж група оцінила ефективність скринінгу в 35-37 тижнів, та виявила, що сам по собі Допплер маткових артерій є поганим провісником для ПЕ; навіть при поєднанні з материнськими чинниками рівень виявлення становив 26% при 5% частоті хибно-позитивних результатів і 37% при 10% частоті хибно-позитивних результатів<sup>50</sup>.

Зворотний діастолічний потік в маткових артеріях в третьому триместрі вагітності виявляється спорадично, і, у випадках плацентарної недостатності, пов'язаний з несприятливими наслідками, такими як прогресування до еклампсії або внутрішньоутробної загибелі<sup>51,52</sup>.

### Довготривалі зміни доплерівських показників

#### Технічна порада

- Підвищений опір кровоплину в маткових артеріях, що зберігається з першого триместру до другого триместру, може вказувати на високий ризик розвитку ПЕ (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2++**).

#### Рекомендація

- Враховуючи, що запобіжні заходи (наприклад, низькі дози аспірину) для зниження ризику ПЕ ефективні при започаткуванні в першому триместрі, їх застосування слід розпочати якнайшвидше у жінок, що визначені як такі, що мають високий ризик, не очікуючи оцінки розвитку доплерометричних змін в другому триместрі (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

Окрім перехресних вимірювань доплерівських показників, були досліджені їх довготривалі зміни в

передбаченні ПЕ. З дослідження, в якому послідовно вивчався Допплер маткових артерій в 11–14 та 19–22 тижнів (n=870), було повідомлено, що 73% випадків з підвищеним ПП в першому триместрі нормалізувались до другого триместру. Жінки з підвищеним ПП в першому та другому триместрах мали найвищий ризик (37,5%) несприятливих наслідків вагітності, таких як затримка росту або гіпертензивний розлад. На противагу, жінки з нормальним ПП у першому триместрі мали 95% шанс нормальних вимірювань в другому триместрі, і це була група з найменшою частотою несприятливих наслідків (5,3%)<sup>53</sup>.

Іншим показником, який було перевірено, є різниця між ПП маткових артерій в другому та першому триместрах, виражених в МоМ для відповідного віку вагітності. Збільшення розриву між МоМ для ПП маткових артерій в першому та другому триместрах, що відбиває несправне перетворення спіральних артерій, виявилось найбільш точним провісником ранньої (AUC, 0,85) і передчасної (AUC, 0,79) ПЕ<sup>54</sup>. У другому дослідженні 104 жінок з підвищеним ПП маткових артерій на 20–22 тижні повідомлялося, що аномальні знахідки зберігалися в 26–28 тижнів в 59,6% випадків; жінки з постійно підвищеним ПП мали більший ризик розвитку ПЕ (16% проти 1%), МГВ (32% проти 1%) та госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (26% проти 4%), порівняно з жінками, у яких ПП нормалізувався<sup>55</sup>.

Проблема з послідовною оцінкою Допплера полягає в тому, що вікно можливостей для запобіжного втручання (тобто, вік вагітності <16 тижнів) упускається, якщо втручання відкладається до наступного сканування.

### Об'єм плаценти

#### Рекомендація

- Не зважаючи на те, що показники об'єму та кровопостачання плаценти були оцінені як провісники ПЕ, вони не можуть бути рекомендовані з метою скринінгу, враховуючи те, що вони мають обмежену відтворюваність, вимагають спеціального обладнання та багато часу (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

Невдовзі після впровадження тривимірного ультразвуку, об'єм плаценти в першому триместрі було випробувано як можливий провісник ПЕ. В одному з початкових досліджень, було проведено порівняння об'єму плаценти в 12 тижнів з доплерометрією маткових артерій в 22 тижні; прогностичні показники цих двох методів були: 20% і 28% відповідно для ПЕ без МГВ; 31% і 46% відповідно для ПЕ з МГВ; і 50% і 50% відповідно для ранньої ПЕ<sup>56</sup>. Подібним чином, об'єм плаценти мав прогностичну ефективність порівняну з такою середнього ПП маткових артерій в першому триместрі для ПЕ (56% проти 50%) і для ПЕ, що потребувала розродження до 32 тижнів (67% проти 67%)<sup>57</sup>. Однак, ці результати не були підтверджені іншими дослідженнями<sup>58,59</sup>. Тривимірні показники кровопостачання плаценти також були оцінені<sup>58–62</sup>; проте, вони можуть бути порушені за рахунок згасання через глибину та поверхню поділу тканин, використання різних налаштувань ультразвуку та відсутність надійної

відтворюваності (внутрішньокласові коефіцієнти кореляції одного дослідника та між дослідниками <0,48 і <0,66 відповідно)<sup>63</sup>, все з переліченого обмежує їх клінічну придатність. Попри повідомлення про добру відтворюваність для обчислення об'єму плаценти<sup>64,65</sup>, нормальні значення істотно варіюють (є повідомлення про середній об'єм плаценти в першому триместрі в діапазоні від 45 до 74 мл<sup>59,61,64–66</sup>). Більш того, обчислення об'єму плаценти на даний час є неавтоматизованим вимірюванням, залежним від виконавця, може займати багато часу, в залежності від кількості рамок, що використовуються для аналізу об'єму<sup>67</sup>.

## ПОЄДНАНІ СТРАТЕГІЇ СКРИНІНГУ

### Рекомендації

- Поєднання материнських чинників, артеріального тиску матері, Допплера маткових артерій та рівня PlGF в 11–13 тижнів є найбільш ефективною моделлю скринінгу для виявлення жінок з ризиком ПЕ (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- Враховуючи переваги поєданого скринінгу, слід уникати використання доплерівських порогових значень як автономної модальності скринінгу, якщо є доступним поєднаний скринінг (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- Трансабдомінальний підхід є кращим для розрахунку особистого ризику першого триместру, оскільки більшість алгоритмів скринінгу були розроблені з використанням цього підходу (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

Визначено материнські чинники ризику (історія, демографія, серцево-судинний та метаболічний профілі) та плацентарні маркери (опір маткових артерій і біомаркери) для розвитку ПЕ. Таким чином, сучасний напрям скринінгу включає поєднання присутності або відсутності численних чинників ризику для розрахунку особистого ризику з подальшим відповідним веденням, подібно до скринінгу на хромосомні аномалії<sup>11</sup>. На основі популяції поєднаний скринінг спрямований на поліпшення чутливості скринінгу за одним маркером і, водночас, зниження частоти хибно-позитивних результатів.

Вивченню поєданого скринінгу присвячено близько 400 статей в PubMed до квітня 2018 року. Багаточисельні дослідження показали, що жінки, у яких розвивається ПЕ, мають, в середньому, більш високий середній артеріальний тиск<sup>68</sup>, більш високі концентрації fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1)<sup>69,70</sup> та альфа-фетопротейну (AFP) материнської сироватки<sup>71</sup>, а також нижчі концентрації пов'язаного з вагітністю білка плазми А (PAPP-A)<sup>72</sup> та PlGF<sup>70,73</sup>, разом з більш високим опором кровоплину в маткових артеріях<sup>74</sup>, порівняно з жінками, у яких ПЕ не розвивається. Для всіх цих провісників ефективність була кращою для ранньої, ніж для пізньої ПЕ<sup>9,70</sup>, і кращою при оцінці пізніше під час вагітності, ніж у 11–13 тижнів, тобто ближче до розвитку ПЕ<sup>68–71,73–75</sup>.

Дані майже 36 000 проспективно відслідкованих одноплодових вагітностей показали, що при частоті хибно-позитивних результатів 10% тільки материнські чинники (включаючи вік, вагу, етнічне походження, репродуктивну та медичну історію і куріння) можуть передбачити 49% ПЕ <37 тижнів. Додавання

PIGF збільшило цей показник до 60%, а поєднаний скринінг з материнськими чинниками, середнім ПП маткових артерій, середнім артеріальним тиском та PIGF в 11-13 тижнів передбачав 75% випадків ПЕ <37 тижнів і 47% випадків ПЕ  $\geq$  37 тижнів<sup>9</sup>. Цей протокол було використано в дослідженні ASPRE<sup>21,76</sup>; в цьому дослідженні поєднаний скринінг супроводжувався рандомізацією щодо аспірину або плацебо у осіб з високим ризиком. Цей алгоритм, що поєднує материнські чинники, середній артеріальний тиск, середній ПП маткових артерій та PIGF, показав 100% частоту виявлення ПЕ <32 тижнів, 75% виявлення ПЕ <37 тижнів і 43% виявлення ПЕ > 37 тижнів при 10% хибно-позитивних результатів. Плодова частка позаклітинної ДНК в материнському кровообігу також суттєво пов'язана з материнськими та плодовими чинниками ризику ПЕ, існує суттєвий взаємозв'язок між низькою часткою і підвищеним ризиком ПЕ<sup>77</sup>; проте, його вплив на скринінг першого триместру не оцінювався в проспективних дослідженнях.

Подібно до першого триместру, модель другого триместру з використанням ПП маткових артерій, материнських чинників (включаючи ІМТ, етнічне походження, попередню акушерську історію, куріння, тип запліднення, медичну історію) і середній артеріальний тиск може виявити до 100% жінок, у яких розвивається рання ПЕ, при 10% хибно-позитивних результатів; чутливість щодо пізньої ПЕ та гестаційної гіпертензії становить 56,4% та 54,1% відповідно<sup>78</sup>.

У третьому триместрі поєднання материнських чинників і рівня sFlt-1 може передбачати 83% і 38% ПЕ до та після 37 тижнів відповідно, при 5% хибно-позитивних результатів; відповідні показники при 10% хибно-позитивних результатів становлять 94% і 51% відповідно<sup>49</sup>. Попередній скринінг у першому та/або другому триместрах не покращує точність передбачення порівняно з тим самим скринінгом третього триместру<sup>79</sup>. Етнічне походження впливає на чутливість і частоту хибно-позитивних результатів передбачення третього триместру, причому обидві вони вищі у жінок афро-карибського походження<sup>80</sup>. Материнські та біохімічні маркери стають більш важливими для передбачення ПЕ пізніше під час вагітності. Так, серед кількох можливих чинників, середній артеріальний тиск, PIGF та sFlt-1 були пов'язані з передбаченням ПЕ в 30–34 тижні<sup>81</sup> та 35–37 тижнів<sup>82</sup>. На відміну, додавання ПП маткових артерій і материнських серцево-судинних показників не покращували передбачення ПЕ після 35–36 тижнів<sup>83</sup>. Співвідношення sFlt-1/PIGF як самостійний маркер може передбачати більше 75% випадків, в яких розвивається ПЕ протягом 4 тижнів, проте його чутливість значно вище в 31–34, ніж в 35–37 тижнів (частота хибно-позитивних результатів 1,7% проти 9,6%)<sup>84</sup>.

Загальною проблемою поєднаних моделей скринінгу є те, що вони можуть працювати по-іншому при проспективному використанні в популяціях, відмінних від тих, на яких вони були розроблені<sup>85</sup>. Ефективність поєднаної моделі скринінгу, що використовувалася в дослідженні ASPRE (материнські чинники, середній артеріальний тиск, середній ПП маткових артерій, PIGF), була практично тотожною при застосуванні до набору даних, використаних для її розробки, та фактичного клінічного дослідження<sup>9,76</sup>. Насправді, ця модель скринінгу виявилася значно ефективнішою для передбачення ранньої ПЕ, ніж

політики скринінгу на основі історії, рекомендовані як Американським Коледжем Акушерів та Гінекологів, так і Національним Інститутом Здоров'я і Досконалості Допомоги (УК)<sup>22,86</sup>.

## ОЦІНКА МАТЕРИНСЬКОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

### Рекомендація

- Незважаючи на те, що оцінка материнської гемодинаміки може бути корисною для прогнозування ПЕ, дотепер недостатньо даних для підтримки її рутинного впровадження в клінічну практику як самостійного тесту (ДОБРА ПРАКТИКА).

Серцево-судинна адаптація відіграє вирішальну роль у гемодинамічних змінах, що спостерігаються при нормальній вагітності. Зрив цієї адаптації і, можливо, субклінічна серцево-судинна дисфункція до вагітності пов'язані з ризиком розвитку ПЕ<sup>87-89</sup>. Жінки, у яких розвивається ПЕ, мають серцево-судинні чинники ризику до вагітності, проявляючи підвищену жорсткість артерій і порушення серцевої функції під час клінічного діагнозу, а також за кілька тижнів до клінічного початку патології і через кілька місяців після цієї вагітності<sup>90-101</sup>. Здається, серцево-судинні наслідки ПЕ тривають довгостроково, що показали як підвищена частота тривалої субклінічної недостатності систолічної бівентрикулярної<sup>102</sup> та ендотеліальної<sup>103</sup> функції, так і підвищений ризик серцево-судинної захворюваності пізніше в житті<sup>104-106</sup>. Коефіцієнт ризику розвитку серцево-судинних захворювань пізніше в житті сягає 5,4 у жінок, що мали важку ПЕ/еклампсію<sup>105</sup>. Більш того, порівняно з жінками без рецидивуючих захворювань, жінки, у яких розвивається ПЕ в подальшій вагітності, схильні мати змінені серцево-судинні показники між вагітностями, що може заважати їхній нормальній адаптації в наступній вагітності<sup>107</sup>.

Найпростішим показником гемодинаміки зі встановленою цінністю в сенсі поєднаного скринінгу є материнський середній артеріальний тиск<sup>9,76,78,108</sup>. Крім того, жорсткість артерій можна оцінити за допомогою ультразвуку, і цей показник значно відрізняється у жінок з ПЕ та з нормальною вагітністю. У систематичному огляді 23 досліджень, що оцінювали жорсткість артерій та її зв'язок з гіпертензивним станом вагітності<sup>90</sup>, жінки з ПЕ мали підвищену жорсткість артерій як під час, так і після вагітності, і більш виразну, ніж жінки з гестаційною гіпертензією. Цікаво, що більш важка ПЕ була пов'язана з більшою жорсткістю артерій<sup>90</sup>. І показник швидкості пульсової хвилі, і індекс збільшення також були вищими при субклінічній стадії (вже в 11 тижнів) у жінок, у яких розвивається ПЕ<sup>91,92</sup>. Як поперечні, так і поздовжні дослідження показали, що показники жорсткості артерій можна використовувати як скринінговий тест вже в 11 тижнів вагітності для передбачення подальшого розвитку ранньої та пізньої ПЕ, особливо в поєднанні з іншими материнськими змінними, такими як центральний систолічний артеріальний тиск<sup>91,92</sup>.

Є повідомлення про більш низьку потік-опосередковану дилатацію в першому та другому триместрах серед жінок високого ризику, у яких згодом розвинулась ПЕ<sup>109,110</sup>.

Серцевий викид був значно більшим в 11-13 тижнів у жінок, у яких пізніше розвинулась ПЕ або гестаційна гіпертензія, порівняно з жінками з неускладненою вагітністю<sup>94</sup>. При поєднанні з іншими материнськими змінними, при 10% хибно-позитивних результатів, рівень виявлення становив 43,4% для всіх типів ПЕ, 52% для ПЕ без МГВ плода і 23,3% для гестаційної гіпертензії<sup>94</sup>. Жінки, у яких згодом розвивається ПЕ, мають ознаки концентричного ремоделювання лівого шлуночка в середині вагітності<sup>97</sup>.

Незважаючи на те, що гемодинаміка матері є багатообіцяючим скринінговим маркером ПЕ, для досягнення клінічно корисної моделі передбачення необхідний поєднаний підхід з урахуванням материнських характеристик і біохімічних маркерів. Тим часом, оскільки оцінка материнської гемодинаміки все частіше проводиться в дослідженнях щодо ПЕ, необхідно, щоб відповідні пристрої та методики у вагітних використовувалися належним чином<sup>111</sup>.

## ВЕДЕННЯ ПІСЛЯ СКРИНІНГУ

### Рекомендація

- Існують переконливі докази того, що низькі дози аспірину можуть істотно знизити ризик розвитку ранньої ПЕ, якщо прийом починається під час скринінгу першого триместру (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: А).

### Перший триместр

У цей час Американський Коледж Акушерів та Гінекологів (ACOG)<sup>112</sup>, Національний Інститут Здоров'я і Досконалості Допомоги (UK) (NICE)<sup>113</sup> і Товариство Акушерів та Гінекологів Канади (SOGC)<sup>114</sup>, серед інших, рекомендують застосування низьких доз аспірину, починаючи до 16 тижнів, у жінок з ризиком плацентарної недостатності.

Більшість досліджень, на яких ґрунтуються поточні рекомендації, визначали жінок високого ризику за анамнестичними та медичними чинниками, а не за допомогою сучасних методів скринінгу (тобто материнських чинників, Допплера та біохімії). В дослідженні ASPRE, 1776 жінок з високим ризиком розвитку ПЕ за даними поєданого скринінгу першого триместру були рандомізовані щодо призначення аспірину (150 мг щодня перед сном) або плацебо від 11-14 тижнів до 36 тижнів вагітності<sup>10</sup>. Доза 150 мг була обрана відповідно до доказів того, що значна частка (10–30%) пацієнтів мають стійкість до аспірину в менших дозах<sup>115</sup>, а дані *in vitro* показують, що оптимальною дозою для поліпшення функції трофобласту є 150 мг *in vivo*<sup>116</sup>. Час введення препарату ґрунтувався на даних, що вказують на наявність добового ефекту у відповідь на аспірин, з оптимальною ефективністю при прийомі перед сном<sup>117</sup>. Дослідження ASPRE показало, що аспірин знижує ризик ПЕ до 37 тижнів на 62% (з 4,3% до 1,6%). Аспірин також знижував ризик ПЕ до 34 тижнів на 82%, але цей

ефект не досяг статистичної значущості через низькі абсолютні показники (0,4% проти 1,8%)<sup>10</sup>. Позитивний ефект аспірину, як видається, залежить від ступеня дотримання прийому, причому найбільше зниження ризику спостерігається у жінок з дотриманням прийому  $\geq 90\%$ <sup>118</sup>.

Скринінг першого триместру та використання аспірину є економічно ефективними, поєднуючи запобігання значній частці випадків раннього початку з економією коштів для системи охорони здоров'я<sup>119</sup>.

### Другий триместр

Передбачення ПЕ в другому триместрі здається принаймні таким самим чутливим<sup>70,78</sup>, як в першому триместрі, але його цінність обмежена відсутністю ефективних втручань на цьому етапі вагітності. В той час як прийом аспірину, розпочатий в першому триместрі, зменшує частоту розвитку ПЕ<sup>120,121</sup>, те саме втручання здається неефективним, якщо починається після 20 тижнів<sup>120</sup>. Незважаючи на те, що запобігти розвитку ПЕ після передбачення другого триместру вже занадто пізно, знання все ще можуть бути корисними для спостереження та ведення вагітності високого ризику<sup>122,123</sup>. Проте, клінічний вплив посиленого спостереження ще не доведено. У іспанському дослідженні було рандомізовано 11 667 жінок, які відвідали звичайне ультразвукове дослідження другого триместру, до груп з та без проведення Допплера. Було виявлено, що доплерометрія визначає 60% жінок, у яких розвивається ПЕ, але посилення догляду за ними не призводило до кращих короткострокових материнських або перинатальних наслідків в порівнянні з жінками, яким не проводилась доплерометрія під час ультразвукового дослідження другого триместру<sup>124</sup>.

### Третій триместр

Тестування в третьому триместрі може виявити більшість жінок, у яких розвивається ПЕ в наступні тижні<sup>80,125</sup>. Воно було описане як частина довгострокової схеми оцінки ризику, орієнтованої в основному на раннє виявлення, що передбачає детальний скринінг в першому триместрі для стратифікації щодо всіх основних акушерських ускладнень, а потім - скринінг груп, заснований на переоцінці ризику при кожному відвідуванні<sup>125,126</sup>. Валідація та аудит цієї стратегії є предметом досліджень, що тривають.

## БАГАТОПЛОВА ВАГІТНІСТЬ

### Рекомендації

- Через збільшення плацентарної маси при близнюковій вагітності, що призводить до зниження середнього спротиву в маткових артеріях, при доплерометрії слід використовувати референтні значення, специфічні для двієнь, якщо такі є (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В).
- Алгоритм поєданого скринінгу при одноплодовій вагітності (материнські чинники, ПП маткових артерій, середній артеріальний тиск, PlGF) може також бути використаний при двійнях і може виявити більше 95% жінок з близнюковою вагітністю, у яких розвивається ПЕ. Проте, дослідник має знати,



що це досягається за рахунок 75% скрин-позитивних результатів (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В**).

Близнюкова вагітність є чинником ризику акушерських ускладнень, включно з ПЕ<sup>127</sup>. Збільшена плацентарна маса при близнюковій вагітності призводить до зниження середнього спротиву маткових артерій порівняно з таким при одноплодовій вагітності того ж терміну<sup>128-131</sup>, і це спостерігається навіть у першому триместрі<sup>128,132</sup>. Отже, використання референтних значень для одноплодових вагітностей, що є вищими, ніж для двієнь, може призводити до зниження чутливості доплерівського скринінгу. В дослідженні, де порівнювались два підходи, повідомлялось, що значення, специфічні для двієнь, призвели до чутливості 36,4% при 12% хибно-позитивних результатів; при використанні порогових значень для одноплодової вагітності чутливість була б 18% при 1,7% хибно-позитивних результатів<sup>130</sup>.

За винятком випадків з подальшим розвитком синдрому міжблизнюкового перегітання, середній ПП маткових артерій в першому триместрі був на 46% вищим при двійнях, у яких розвинулась рання ПЕ, і на 22% вищим у тих, в кого розвинулась пізня ПЕ, в порівнянні з неускладненими близнюковими вагітностями<sup>28</sup>.

В дослідженні дихоріальних близнюкових вагітностей від 17 до 38 тижнів, 95-й центиль для середнього ПП маткових артерій, виміряний трансабдомінально, становив 1,21 в 21 тиждень, 1,16 в 22 тижні, 1,12 в 23 тижні і 1,09 в 24 тижні<sup>133</sup>. При використанні трансвагінального підходу порогове значення 1,5 для середнього ПП маткових артерій в 22–24 тижні мало чутливість щодо ПЕ 33,3% при 3,3% хибно-позитивних результатів (при монохоріальних та дихоріальних двійнях)<sup>129</sup>.

Хоріальність теоретично може впливати на ступінь адаптації маткової гемодинаміки, оскільки моно- та дихоріальні двійні мають різні плацентарні маси і архітектуру. Дійсно, аналіз моделей часу виживання розрахував, що для певної популяції, стандартизованої щодо материнських характеристик, ризик ПЕ < 37 тижнів вагітності становить 8% для дихоріальних двієнь і 14% для монохоріальних двієнь, в порівнянні з 0,6% для одноплодової вагітності<sup>127</sup>. Дослідження в першому триместрі показало більш високий опір кровоплину в маткових артеріях при монохоріальних двійнях в порівнянні з дихоріальними; насправді, монохоріальні двійні мали подібний до одноплодових вагітностей опір кровоплину<sup>132</sup>.

Як і при одноплодовій вагітності, поєднаний скринінг при двійнях працює краще, ніж кожна з його окремих складових. Недавнє дослідження оцінило скринінг першого триместру за материнськими чинниками, ПП маткових артерій, середнім артеріальним тиском, РАРР-А та PlGF і показало, що частота виявлення ПЕ, що потребує розродження до 32 та 37 тижнів, була 100% і 99% відповідно, ціною частоти скрин-позитивних результатів 75%. Використання діаграм, специфічних для двієнь, призвело лише до незначного підвищення ефективності моделі<sup>131</sup>.

#### **ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКУ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ВСТАНОВЛЕНОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ**

Погіршення стану плода є одним з показань до розродження при ПЕ; отже, необхідне регулярне спостереження за станом плода до народження<sup>134,135</sup>. Ультразвук є наріжним каменем для оцінки плода.

Проте досі не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень; отже, оптимальна стратегія спостереження та її вплив на наслідки ще мають бути визначені. Трьома основними складовими оцінки плодав клінічній практиці є: (1) В-режим ультразвуку, (2) Допплер та (3) моніторинг серцебиття плода<sup>136</sup>.

#### *Рекомендації*

- Враховуючи, що погіршення стану плода є показанням для розродження при встановленій ПЕ, у цих пацієнтів має регулярно оцінюватись стан плода (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Сонографічне спостереження вагітностей при ПЕ включає оцінку росту плода, біофізичний профіль та плодову доплерометрію (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Оскільки не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень, складові, частота та вплив ультразвукового спостереження на вагітності при ПЕ ще мають бути визначені (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Дослідження біометрії плода, об'єму оплодневої рідини, ПП маткових артерій, артерії пуповини (АП) та середньої мозкової артерії (СМА) плода та церебро-плацентарного співвідношення (ЦПС), а також оцінку зовнішнього вигляду плаценти з метою виключення її відшарування, слід враховувати у жінок, що мають головний біль, біль в животі, кровотечу та/або зменшення рухів плода (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Ці ж тести слід враховувати у жінок, шпиталізованих з ПЕ або з підозрою на ПЕ, а також за наявності тяжкої ПЕ або HELLP синдрому (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

ПЕ зазвичай пов'язана з затримкою росту плода, і ці плоди, як правило, народжуються раніше, а їх стан погіршується швидше в порівнянні з плодами із затримкою росту у матерів з нормальним тиском<sup>137</sup>. Отже, виявлення та подальше спостереження при затримці росту плода має першорядне значення для оптимізації перинатальних наслідків при ПЕ.

#### **В-режим ультразвуку**

*Біометрія.* Біометрія плода може бути оцінена для виявлення МГВ і передбачення МГВ новонароджених<sup>138</sup>.

*Показник оплодневої рідини.* Кількість оплодневої рідини може бути оцінена за допомогою амніотичного індексу (AFI) або максимальної вертикальної кишені (MVP): MVP < 2 см та/або AFI < 5 см вважаються пороговими значеннями для діагностики зменшення оплодневої рідини або маловоддя<sup>139,140</sup>. В порівнянні з AFI, вимірювання MVP може призвести до меншої кількості втручань без збільшення негативних перинатальних наслідків<sup>141</sup>.

*Рухи плода.* Як частина біофізичного профілю плода, мають бути оцінені дихальні рухи плода, рухи тіла/кінцівок

та м'язовий тонус (наприклад, розгинання та згинання кінцівки плода або розкриття та закриття долоні)<sup>142</sup>. Ці три складові плюс оцінка об'єму оплодневої рідини та частоти серцевих скорочень плода складають біофізичний профіль плода. Позитивним знахідкам для кожної складової присвоюється значення 2, загальний показник біофізичного профіля (оцінка БПП) коливається від 0 до 10. Оцінка БПП  $\geq 8$  вважається нормальною і є проявом благополуччя плода. Оцінка БПП, що дорівнює 6, не є остаточним результатом, і тест слід повторити. Оцінка БПП  $\leq 4$  свідчить про невтішний стан плода, і мають бути обмірковані пологи<sup>143,144</sup>. Біофізичний профіль використовується в основному в США, тоді як клінічне ведення в Європі базується головним чином на доплерометрії. Даних щодо порівняльної економічної ефективності цих двох методів немає.

**Плацента.** Візуалізація плаценти може допомогти виключити

ознаки, що свідчать про тяжку ПЕ, такі як потовщена плацента з дифузною ехогенністю, найімовірніше через набряк, тонка плацента зі зменшеним кровопостачанням<sup>145,146</sup> або кістозні ділянки, що можуть свідчити про інфаркти або гематоми<sup>147,148</sup>. Жінки з ПЕ мають підвищений ризик часткового або повного відшарування; тому важливе значення має оцінка межі плацентометрії<sup>149,150</sup>. Сонографічні знахідки, пов'язані з відшаруванням плаценти, включають ретроплацентарну гематому (гіперехогенну, ізехогенну, гіпоехогенну), преплацентарну гематому, збільшену товщину та ехогенність плаценти, субхоріальне та крайове накопичення крові. Проте, чутливість ультразвуку в діагностиці відшарування плаценти є низькою, оскільки приблизно 50–75% цих випадків можуть бути пропущені при ультразвуковому дослідженні<sup>151,152</sup>. У пацієнтів з ПЕ може розвиватись хронічне відшарування, що може мати вигляд ретроплацентарної гіпоехогенної ділянки на ультразвуковому зображенні, та маловоддя<sup>153</sup>.

## Допплер

Чотири доплерівські галузі, які зазвичай досліджуються для оцінки плода та матері, це: (1) АП, (2) СМА плода, (3) жильна протока плода та (4) маткові артерії. Коротко, відсутній або зворотній кінцево-діастолічний кровоплин в АП сильно пов'язаний з перинатальною захворюваністю/ смертністю<sup>154,155</sup>. Знижений <10-го центиля ПП СМА є ознакою вазодилатації головного мозку і пов'язаний з ургентним розродженням шляхом кесаревого розтину через непевний серцевий ритм у плодів із затримкою росту<sup>156-158</sup>. ЦПС <10-го центиля вважається ознакою гемодинамічного перерозподілу, може спостерігатися навіть до змін в АП і є показанням для ретельного спостереження стану плода<sup>159-161</sup>. Зворотна а-хвиля в жильній протоці є сильний проявом погіршення серцевої діяльності плода і пов'язана з високим ризиком перинатальної смертності та тяжкої захворюваності новонароджених<sup>162,163</sup>. Результати дослідження TRUFFLE дають уявлення про подальше спостереження плодів із затримкою росту при ПЕ, оскільки більшість його учасників

або мали ПЕ на час включення, або вона розвинулась під час подальшого спостереження. Було встановлено, що оптимальні довгострокові наслідки для плодів із затримкою росту з аномальним кровоплином в АП досягаються при відтермінуванні пологів до появи зворотної а-хвилі в жильній протоці, за умови, що тим часом не спостерігається зниження короткотермівової варіабельності при нестресовому тесті, що вимагає негайного розродження<sup>137,164,165</sup>. Підвищений опір в маткових артеріях вказує на дефектну трансформацію спіральних артерій і не є корисним показанням для розродження.

Настанови щодо оцінки Допплера плода були оприлюднені раніше<sup>16</sup>; більш детальна інформація про оцінку Допплера виходить за межі цих Настанов.

## Технічна порада

- Призначення антигіпертензивних препаратів не пов'язане зі значними змінами материнських та плодових доплерівських показників (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2 +**).
- Антенатальні кортикостероїди пов'язані з нетривалим зниженням судинного опору в АП та жильній протоці (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2+**).
- Дані щодо можливого впливу сульфату магнія на материнські та плодові доплерівські показники є непереконливими (**РІВЕНЬ ДОКАЗОВОСТІ: 2-**).

Вживання лабеталолу, ніфедипіну або гідралазину не пов'язано зі змінами форм доплерівських хвиль в матковій артерії або АП<sup>166-169</sup>. Проте, Grzesiak et al.<sup>170</sup> та Lima et al.<sup>171</sup> повідомили про незначне зниження ПП СМА після призначення ніфедипіну без змін в інших судинних галузях. Метилдопа також не впливає на опір маткових артерій у пацієнтів із гестаційним гіпертензивним станом<sup>72</sup>.

Вплив антенатальних кортикостероїдів на кровообіг плода детально задокументовано. Як правило, спостерігається минуше зниження судинного опору, а також ПП АП та жильної протоки. Відсутній або зворотній кінцево-діастолічний або передсердний кровоплин, як правило, покращується після призначення кортикостероїдів; цей ефект, як правило, триває 48–72 години, але у деяких плодів він може бути довшим. Є також повідомлення про незначне зниження ПП СМА; проте, повідомлень про вплив стероїдів на форму доплерівської хвилі в матковій артерії немає<sup>173-176</sup>.

Не існує єдиної думки щодо впливу сульфата магнія на гемодинаміку плода. Деякі дослідження виявили зменшення ПП або ПО АП, маткової артерії та СМА після призначення сульфата магнія<sup>177-179</sup>, проте, інші такого впливу не виявили<sup>180</sup>.

## МАЙБУТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Рекомендація

- Допплерівські дослідження повинні відповідати всім критеріям якості, включно з проспективним збором даних, специфічним скануванням з науковою метою та обстеженням послідовних пацієнтів (тобто, неопортуністичний набір) (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Допплерівське дослідження материнських та плодових судин застосовується вже близько двох десятиліть, що мало суттєвий позитивний вплив на здоров'я матері та плода. Однак, як більш ранні, так і новіші доплерівські дослідження можуть бути упередженими з різних причин. Більш ранні дослідження проводилися за допомогою ультразвукових машин із меншою роздільною здатністю зображення, ніж ті, що використовуються зараз, і невідомо, чи були б результати однаковими, якби використовувались новіші технології ультразвуку. Новіші доплерівські дослідження проводилися в той момент, коли цінність Допплера вже було визначено, і це, могло призвести до двох форм упередженості: упередженості наміру лікувати, тобто, доплерівські знахідки могли впливати на тактику, а отже, і природню історію, будь-якого виявленого стану; і упередженості очікуваного значення, тобто, коли стали доступними нормальні діапазони доплерівських вимірювань, дослідники могли підсвідомо підлаштовувати свої вимірювання до очікуваного нормального діапазону, потенційно упереджуючи будь-яке ретроспективне дослідження з використанням цих даних. В нещодавньому систематичному огляді<sup>181</sup> показано, що переважна більшість доплерівських досліджень страждає від методологічних обмежень, і запропоновано ряд критеріїв, які слід застосовувати у майбутніх високоякісних дослідженнях. Ці критерії, серед іншого, включають: проспективний збір даних, специфічне сканування з науковою метою та обстеження послідовних пацієнтів (тобто, неопортуністичний набір)<sup>181</sup>.

## РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ

### Відповідна інформація доступна досліднику

- Дослідники, залучені до скринінгу на ПЕ, повинні мати сучасні знання щодо основних чинників ризику ПЕ (ДОБРА ПРАКТИКА).

### Скринінг на преєклампсію з використанням ультразвуку

#### Який показник Допплера використовувати

- ПП слід використовувати для оцінки опору кровоплину в маткових артеріях при проведенні скринінгу на ПЕ (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В).

#### Перший триместр

- Допплерометрія маткових артерій у 11 + 0 - 13 + 6 тижнів може бути виконана як трансабдомінально, так і трансвагінально, відповідно до місцевих уподобань та ресурсів (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Для оцінки доплерівських показників маткових артерій слід дотримуватися стандартизованої методології, описаної в цих Настановах (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Середній ПП маткових артерій має бути доплерівським показником вибору для скринінгу в першому триместрі (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В).
- Враховуючи, що материнські чинники можуть впливати на ПП маткових артерій, слід, коли це можливо, віддавати перевагу його включенню до моделі багаточинникового скринінгу, ніж його використання як автономного тесту з абсолютними пороговими значеннями (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В).

#### Другий триместр

- Допплерометрія маткових артерій в другому триместрі може бути виконана як трансабдомінально, так і трансвагінально, відповідно до місцевих уподобань та ресурсів (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Для передбачення ПЕ слід використовувати середній ПП маткових артерій. У випадку однобічного розташування плаценти, підвищення ПП з одного боку не підвищує ризик ПЕ, якщо середній ПП знаходиться в межах норми (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В).

#### Третій триместр

- На цей час немає рандомізованих досліджень щодо впливу скринінгу третього триместру на ПЕ на материнські, плодові та неонатальні наслідки; отже, його впровадження в повсякденну практику наразі не рекомендується (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Середній ПП маткових артерій слід використовувати для передбачення ПЕ, якщо це пропонується в третьому триместрі (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В).

#### Довготривалі зміни доплерівських показників

- Враховуючи, що запобіжні заходи (наприклад, низькі дози аспірину) для зниження ризику ПЕ ефективні при започаткуванні в першому триместрі, їх застосування слід розпочати якнайшвидше у жінок, що визначені як такі, що мають високий ризик, не очікуючи оцінки розвитку доплерометричних змін в другому триместрі (ДОБРА ПРАКТИКА).

#### Об'єм плаценти

- Не зважаючи на те, що показники об'єму та кровопостачання плаценти були оцінені як провісники ПЕ, вони не можуть бути рекомендовані з метою скринінгу, враховуючи те, що вони мають обмежену відтворюваність, вимагають спеціального обладнання та багато часу (ДОБРА ПРАКТИКА).

#### Поєднані стратегії скринінгу

- Поєднання материнських чинників, артеріального тиску матері, Допплера маткових артерій та рівня PlGF в 11–13 тижнів є найбільш ефективною моделлю скринінгу для виявлення жінок з ризиком ПЕ (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В).
- Враховуючи переваги поєданого скринінгу, слід уникати використання доплерівських порогових значень як автономної модальності скринінгу, якщо є доступним поєднаний скринінг (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЙ: В).
- Трансабдомінальний підхід є кращим для розрахунку особистого ризику першого триместру, оскільки більшість алгоритмів скринінгу були розроблені з використанням цього підходу (ДОБРА ПРАКТИКА).

#### Оцінка материнської гемодинаміки

- Незважаючи на те, що оцінка материнської гемодинаміки може бути корисною для прогнозування ПЕ, дотепер недостатньо даних для підтримки її рутинного впровадження

в клінічну практику як самостійного тесту (ДОБРА ПРАКТИКА).

#### Ведення після скринінгу

- Існують переконливі докази того, що низькі дози аспірину можуть істотно знизити ризик розвитку ранньої ПЕ, якщо прийом починається під час скринінгу першого триместру (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: А).

#### Багатоплодова вагітність

- Через збільшення плацентарної маси при близнюковій вагітності, що призводить до зниження середнього спротиву в маткових артеріях, при доплерометрії слід використовувати референтні значення, специфічні для двієнь, якщо такі є (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В).

Алгоритм поєданого скринінгу при одноплодовій вагітності (материнські чинники, ПП маткових артерій, середній артеріальний тиск, PIGF) може також бути використаний при двійнях і може виявити більше 95% жінок з близнюковою вагітністю, у яких розв'ється ПЕ. Проте, дослідник має знати, що це досягається за рахунок 75% скрин-позитивних результатів (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В).

#### Використання ультразвуку у пацієнтів зі встановленою преєклампсією

- Враховуючи, що погіршення стану плода є показанням для розродження при встановленій ПЕ, у цих пацієнтів має регулярно оцінюватись стан плода (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Сонографічне спостереження вагітностей при ПЕ включає оцінку росту плода, біофізичний профіль та плодovu доплерометрію (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Оскільки не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень, складові, частота та вплив ультразвукового спостереження на вагітності при ПЕ ще мають бути визначені (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Дослідження біометрії плода, об'єму оплодневої рідини, ПП маткових артерій, артерії пуповини (UA) та середньої мозкової артерії (СМА) плода та церебро-плацентарного співвідношення (ЦПС), а також оцінку зовнішнього вигляду плаценти з метою виключення її відшарування, слід враховувати у жінок, що мають головний біль, біль в животі, кровотечу та/або зменшення рухів плода (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Ці ж тести слід враховувати у жінок, шпиталізованих з ПЕ або з підозрою на ПЕ, а також за наявності тяжкої ПЕ або HELLP синдрому (ДОБРА ПРАКТИКА).

#### Майбутні дослідження

- Доплерівські дослідження повинні відповідати всім критеріям якості, включно з проспективним збором даних, специфічним скануванням з науковою метою та обстеженням послідовних пацієнтів (тобто, неопортуністичний набір) (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С).

#### АВТОРИ НАСТАНОВИ

This guideline was produced by ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force.

**A. Sotiriadis**, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**E. Hernandez-Andrade**, Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Women Hospital, Wayne State University, Detroit, MI, USA

**F. da Silva Costa**, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

**T. Ghi**, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Parma, Parma, Italy

**P. Glanc**, Department of Radiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

**A. Khalil**, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

**W. P. Martins**, SEMEAR Fertilidade, Reproductive Medicine Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

**A. O. Odibo**, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

**A. T. Papageorghiou**, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Nuffield Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oxford, Women's Center, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

**L. J. Salomon**, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

**B. Thilaganathan**, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

#### ПОСИЛАННЯ НА НАСТАНОВУ

На цю Настанову слід посилатись наступним чином: 'Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorghiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B. ISUOG Practice Guide-lines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20105'.

#### ПОСИЛАННЯ

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137.

2. Dolea C, AbouZahr C. *Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP)*. World Health Organization: Geneva, 2003. [http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf)
3. WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO: Geneva, Switzerland, 2011. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548335/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/)
4. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466–480.
5. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in pre-eclampsia: an overview. *Circulation* 2014; 130: 703–714.
6. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 117–128.
7. Llubra E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermsilla E, Calero I, Millan P, Garcia-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009: 275613.
8. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijnen B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 558.e1–14.
9. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 103.e1–12.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plascencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622.
11. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 119–129.
12. World Health Organization. Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers 2018. <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>
13. Public Health England. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme 2015. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>
14. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 295–301.
15. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonica A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 580–585.
16. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
17. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441–449.
18. Brodzki J, Lanne T, Laurini R, Strevens H, Wide-Svensson D, Marsal K. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 154–162.
19. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 524–529.
20. Cossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwiderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701–711.
21. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plascencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495.
22. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 743–750.
23. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plascencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 52–59.
24. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 689–697.
25. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583–586.
26. Plascencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742–749.
27. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 478–479.
28. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 490–494.
29. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks’ gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 299–304.
30. Ferreira AE, Mauad Filho F, Abreu PS, Mauad FM, Araujo Junior E, Martins WP. Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 546–552.
31. Martins WP, Natri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 479–480.
32. Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19116.
33. Plascencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30: 414–420.
34. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974; 94: 1192–1196.
35. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014: 297397.
36. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plascencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 142–148.
37. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 534–537.
38. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 674–681.
39. Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; 35: 357–362.
40. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratnam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–507.
41. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks’ gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559–564.
42. Papageorgiou AT, Yu CK, Erasmas IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; 112: 703–709.
43. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 310–313.
44. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bannasar M, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128–132.
45. Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 143–147.
46. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 429–436.
47. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Gomez R, Yeo L, Hassan SS. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1103–1115.
48. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Bhide A, Thilaganathan B. Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 310–316.
49. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 87.e1–17.
50. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 72–79.
51. Lau WL, Lam HS, Leung WC. Reversed diastolic flow in the uterine artery – a new Doppler finding related to placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 232–235.
52. Ekici E, Vicdan K, Dayan H, Danisman N, Gokmen O. Reverse end-diastolic uterine artery velocity in a pregnant woman complicated by mild preeclampsia and severe growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 79–82.
53. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 802–808.

54. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn* 2012; 32: 180–184.
55. Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 577–581.
56. Hafner E, Metzgenbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 652–657.
57. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 147–151.
58. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2011; 31: 367–371.
59. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011; 32: 230–234.
60. Hafner E, Metzgenbauer M, Stumflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta* 2010; 31: 756–763.
61. Plasencia W, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Lorenzo A, Armas-Gonzalez M, Padron E, Gonzalez-Gonzalez NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1247–1254.
62. Demers S, Girard M, Roberge S, Tetu A, Giguere Y, Forest JC, Bujold E. First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia. *Am J Perinatol* 2015; 32: 920–926.
63. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Junior E, Miyague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 200–206.
64. Burstein E, Sheiner E, Hershkovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2009; 26: 169–171.
65. Cabezas Lopez E, Martinez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Perez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 156–160.
66. Aye CY, Stevenson GN, Impey L, Collins SL. Comparison of 2-D and 3-D estimates of placental volume in early pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 734–740.
67. Martins WP, Ferriani RA, Ferreira AC, Spara P, Pinheiro Filho L, dos Reis RM, Filho FM. [The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement – importance of the step rotation]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28: 38–43.
68. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 573–579.
69. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 478–483.
70. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 324–331.
71. Bredaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 466–471.
72. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 7–10.
73. Tsiakkas A, Czacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 472–477.
74. O'Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 565–572.
75. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 762–767.
76. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 751–755.
77. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.18993.
78. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 877–883.
79. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 221–227.
80. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 501–506.
81. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 194–202.
82. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 203–209.
83. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35–37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 61–66.
84. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 209–212.
85. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 279–285.
86. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiannis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multi-center screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756–760.
87. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007; 335: 978.
88. Hale SA, Badger GJ, McBride C, Magness R, Bernstein IM. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3: 140–145.
89. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849–856.
90. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2010; 30: 17–33.
91. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhouli M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 28–34.
92. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhouli M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 197–204.
93. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52: 873–880.
94. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 292–300.
95. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension* 2011; 58: 709–715.
96. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57: 85–93.
97. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; 120: 496–504.
98. Stott D, Nzulu O, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 359–364.
99. Gagliardi G, Tiralongo GM, LoPresti D, Pisani I, Farsetti D, Vasapollo B, Novelli GP, Andreoli A, Valensise H. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 584–588.
100. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 110–115.
101. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 683–696.
102. Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonica A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 124–133.
103. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers M, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 196–204.
104. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
105. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 918–930.
106. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1–19.
107. Ghossein-Doha C, Spaanderman ME, Al Doulah R, Van Kuijk SM, Peeters LL. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic

- women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 96–103.
108. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 497–502.
  109. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511–1517.
  110. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122: 478–487.
  111. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, International Working Group on Maternal H. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 324–331.
  112. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e44–e52.
  113. NICE. Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Secondary Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy>.
  114. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 17–28.
  115. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 1022–1027.
  116. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblastic function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016; 186: 3217–3224.
  117. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30: 260–279.
  118. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, de Alvarado M, Kapeti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plasencia W, Papantoniou N, Nicolaides KH. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 685.e1–5.
  119. Ortvad D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19076.
  120. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–414.
  121. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 548–553.
  122. Litwinka M, Wright D, Efturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 367–372.
  123. Litwinka M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 365–372.
  124. Garcia B, Llubra E, Valle L, Gomez-Roig MD, Juan M, Perez-Matos C, Fernandez M, Garcia-Hernandez JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, 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 Obstet Gynecol* 2016; 47: 680–689.
  125. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30–34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 194–200.
  126. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 183–196.
  127. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 88–92.
  128. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 557–561.
  129. Yu CK, Papageorgiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 535–540.
  130. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 541–545.
  131. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 589–595.
  132. Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, Cuckle H, Klug E, Maymon R. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat Diagn* 2014; 34: 956–960.
  133. Geipel A, Hennemann F, Fimmers R, Willruth A, Lato K, Gembruch U, Berg C. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 663–667.
  134. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1119–1125.
  135. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 465.e1–6.
  136. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 396–407.
  137. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvetor J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonic A, Visser GH, Wolf H, Group T. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–408.
  138. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089–2097.
  139. Williams K. Amniotic fluid assessment. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 795–800.
  140. Moise KJ, Jr. Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin Perinatol* 2013; 37: 370–374.
  141. Lim KI, Butt K, Naud K, Smithies M. Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: 52–58.
  142. Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 975–985.
  143. Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1207–1210.
  144. Ullah N, Usman M, Khan AR. Sonographic biophysical profile in detection of foetal hypoxia in 100 cases of suspected high risk pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22: 77–80.
  145. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life* 2015; (8 Spec Issue): 62–65.
  146. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1616–1622.
  147. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta* 2010; 31: 1111–1115.
  148. Aurioles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Qureshi F, Ahn H, Jacques SM, Garcia M, Yeo L, Hassan SS. Prenatal diagnosis of a placental infarction hematoma associated with fetal growth restriction, preeclampsia and fetal death: clinicopathologic correlation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 154–161.
  149. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol* 2014; 38: 131–132.
  150. Miniire A, Miron M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arch* 2013; 67: 339–341.
  151. Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837–840.
  152. Jha P, Melendres G, Bijan B, Ormsby E, Chu L, Li CS, McGahan J. Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1062–1067.
  153. Walker M, Whittle W, Keating S, Kingdom J. Sonographic diagnosis of chronic abruption. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 1056–1058.
  154. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, Bollmann R, Chauvi R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 566–572.
  155. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 43–46.
  156. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 124.e1–6.
  157. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618–626.
  158. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kilic S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 307–311.
  159. Piazze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 233–237.
  160. Mose JC. The role of maternal & fetal doppler in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 242.
  161. Yalti S, Oral O, Gurbuz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res* 2004; 120: 44–50.
  162. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martinez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacos E. Risk of

- perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 116–122.
163. Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 858–868.
  164. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172.
  165. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C, Group T. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285–290.
  166. Baggio MR, Martins VP, Calderon AC, Berezowski AT, Marcolin AC, Duarte G, Cavalli RC. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 53–58.
  167. Erkinaro T, Haapsamo M, Kavasmaa T, Makikallio K, Acharya G, Rasanen J. Fetal cardiac function after labetalol or pindolol for maternal hypertension in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 18–22.
  168. Ulubasoglu H, Ozmen Bayar U, Kaya C, Ungan B. The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound* 2015; 43: 322–326.
  169. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 485–490.
  170. Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczynski J. 48-hours administration of nifedipine in spontaneous preterm labor – Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34: 687–692.
  171. Lima MM, Souza AS, Diniz C, Porto AM, Amorim MM, Moron AF. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 311–315.
  172. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyl dopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 688–694.
  173. Thuring A, Malcus P, Marsal K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 668–672.
  174. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 350–354.
  175. Shojaei K, Mohammadi N. Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Glob J Health Sci* 2015; 7: 344–350.
  176. Piazze J, Dillon KC, Cerekja A. Betamethasone effects on umbilical arteries and ductus venosus Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1179–1182.
  177. Souza AS, Amorim MM, Coutinho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29: 123–134.
  178. Souza AS, Amorim MM, Coelho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. [Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulfate in preeclampsia]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2008; 54: 232–237.
  179. Farshchian N, Rezavand N, Mohammadi S. Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 85.
  180. Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 21–25.
  181. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorghiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20102.

## ДОДАТОК 1 Рівні доказовості та ступені рекомендацій, використаних в настановах ISUOG

### Класифікація рівнів доказовості

- |     |  |
|-----|--|
| 1++ | Мета-аналізи високої якості, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з дуже низьким ризиком упередженості   |
| 1+  | Добре проведені метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з низьким ризиком упередженості  |
| 1–  | Мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з високим ризиком упередженості   |
| 2++ | Систематичні огляди високої якості досліджень з дизайном випадок-контроль чи когортних досліджень, або дослідження з дизайном випадок-контроль або когортні дослідження високої якості з дуже низьким ризиком упередженості або випадковості, що могли спотворити результат, та високою ймовірністю наявності причино-наслідкового зв'язку |
| 2+  | Добре проведені дослідження з дизайном випадок-контроль або когортні дослідження з низьким ризиком упередженості або випадковості, що могли спотворити результат, та помірною ймовірністю наявності причино-наслідкового зв'язку   |
| 2–  | Дослідження з дизайном випадок-контроль або когортні дослідження з високим ризиком упередженості або випадковості, що могли спотворити результат, та значним ризиком відсутності причино-наслідкового зв'язку  |
| 3   | Неаналітичні дослідження, наприклад, описи клінічних випадків, серії випадків  |
| 4   | Думка експертів  |

### Ступені рекомендацій

- |   |   |
|---|---|
| A | Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження, оцінене як 1++, що може безпосередньо застосовуватись до цільової популяції; або систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень чи сукупність доказів, що складаються переважно з досліджень, оцінених як 1+, які можна безпосередньо застосовувати до цільової популяції і які демонструють загальну узгодженість результатів |
| B | Сукупність доказів, що включає дослідження, оцінені як 2++, які можна безпосередньо застосовувати до цільової популяції і які демонструють загальну узгодженість результатів; або докази, екстрапольовані з досліджень рівня 1++ або 1+   |
| C | Сукупність доказів, що включає дослідження, оцінені як 2+, які можна безпосередньо застосовувати до цільової популяції та які демонструють загальну узгодженість результатів; або докази, екстрапольовані з досліджень рівня 2++  |
| D | Докази рівня 3 або 4; або докази, екстрапольовані з досліджень рівня 2+   |

Добра практика Рекомендована найкраща практика, що ґрунтується на клінічному досвіді групи з розробки настанов