

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА СОВРЕМЕННОМ УРОВНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

THE POSSIBILITIES OF PREDICTING OF THE PREECLAMPSIA ON THE MODERN LEVEL (LITERATURE REVIEW)

■ **Пахомов Сергей Петрович**
Доктор медицинских наук

■ **Головченко Олег Васильевич**
Кандидат медицинских наук

■ **Курский государственный медицинский
университет**

■ **Группа клиник «Промедика»**

■ **Pakhomov Sergey Petrovich**
Doctor of Medical Sciences

■ **Golovchenko Oleg Vasilyevich**
Candidate of Medical Sciences

■ **Kursk State Medical University**

■ **Promedika Group of clinics**

E-mail: pakhomovsp@kursksmu.net

Резюме

Преэклампсия является одной из ведущих причин материнской смертности. Поэтому вопросы ранней диагностики, а главное индивидуального прогнозирования являются на сегодняшний день одной из самых актуальных задач практического акушерства. За последние годы предпринято множество попыток создания способов персонализированного подхода к прогнозу преэклампсии. Но до сегодняшнего дня проблема остается не решенной. В настоящей обзорной статье представлены наиболее значимые методики индивидуального прогноза преэклампсии на доклиническом этапе на основе генетических, иммунологических и биохимических маркеров.

Ключевые слова: осложнения беременности, преэклампсия, персонализированная медицина, индивидуальное прогнозирование.

Summary

The preeclampsia is one of the main causes of maternal mortality. For this reason the issues of early diagnosis, and most importantly individual prediction are currently one of the most urgent aim for practical obstetrics. To the last years many ways has been attempted to creating methods of a personalized approach to the prognosis of the preeclampsia. However, until this day, the problem remains unresolved. This review article presents the most significant methods of individual prognosis of preeclampsia at the preclinical stage based on genetic, immunological and biochemical markers.

Key words: pregnancy complications, preeclampsia, personalized medicine, individual prognosis.

Библиографическая ссылка на статью

Пахомов С.П., Головченко О.В. Возможности прогнозирования преэклампсии на современном уровне (обзор литературы) // Innova. - 2024. - Т.10 № 1. - С. 40-46.

References to the article

Pakhomov S.P., Golovchenko O.V. The possibilities of predicting of the preeclampsia on the modern level (literature review) // Innova. - 2024. - T.10 No. 1. - P.40-46.

Акушерство в настоящее время, несмотря на достижения науки в разделах, таких как иммунология, генетика, клеточная биология, иммуногистохимия, представляет раздел с большими проблемами, которые необходимо решать.

Резкое снижение рождаемости, депопуляция в России требуют новых условий

для работы здравоохранения и современного акушерства. Каждая беременность и каждый ребенок приобрели особую ценность. Материнская смертность снизилась в 8—10 раз, младенческая смертность уменьшилась в 5—6 раз. Однако число осложнений беременности не имеет тенденции к снижению. Сюда относится и преэклампсия [Серов В.Н., 2022].

Плацентарные нарушения, задержка роста плода и преэклампсия (ПЭ) являются сложными полиэтиологическими состояниями, которые создают значительную угрозу жизни плода и самой женщины. А после родов они часто приводят к выраженным нарушениям репродуктивного и общего здоровья. ПЭ может стать причиной развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертензия, диабет 2 типа, остеопороз и ряд других [Шелехин А.П., 2023; Макаров О.В., 2011; Roberts J.M., 2003; Rodie V.A., 2004; Akolekar R., 2009].

Наиболее грозным осложнением гестации считается преэклампсия. Ее развитие ассоциировано с плацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, большим числом оперативных родоразрешений, а также кровотечений в родах и послеродовом периоде. В результате преэклампсии развивается хроническая гипоксия плода и наблюдается высокая частота рождения детей с задержкой роста [Шелехин А.П., 2023; Борис Д.А., 2015; Genest D.S., 2012; Mayeur S. 2013; Poston L., 2011; Burton G.J., 2011; Naram K., 2009].

Преэклампсия – осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления (САД) более 140 мм.рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) более 90 мм.рт.ст. независимо от уровня артериального давления (АД) в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующем о присоединении полиорганной недостаточности [Клинические рекомендации, 2021].

Выделяют две степени тяжести преэклампсии – умеренная (при отсутствии симптомов тяжелой преэклампсии) и тяжелая.

Критериями тяжелой ПЭ является наличие одного или более следующих симптомов: АД 160/100 и более, измеренное как минимум дважды с интервалом в 6 ч в горизонтальном положении беременной; протеинурия 5 г/сут и более или 3+ в отдельных порциях мочи, определенных дважды на протяжении 4 ч и более; олигурия 500 мл/сут и менее; боли в эпигастральной области, боли в правом подреберье, ухудшение функции печени (лабораторно); зрительные нарушения (мелькание мушек, помутнение, двоение), неврологическая симптоматика; снижение количества тромбоцитов, тромбоцитопения; задержка роста плода; судороги [Клинические

рекомендации, 2021].

Этиология преэклампсии, несмотря на достижения современной науки, остается спорной и изучена недостаточно [Khong Y., 2010; NICE Clinical guideline, 2015; Ives C.W., 2020]. В настоящее время известно, что преэклампсия – это осложнение, уникальное для человека, и не встречается у животных, связано с наличием живого плода и плаценты и возникает только во второй половине беременности (после 20 нед).

Основное мнение в настоящее время – это неполноценное ремоделирование маточно-плацентарных артерий и ишемия плаценты, чрезмерный провоспалительный ответ, окислительный стресс, генетическая предрасположенность и иммунологическая нетолерантность между матерью и плодом [Сидорова И.С., 2017; Ходжаева З.С., 2015; Orpichka M.A., 2021; Hansson S.R., 2015].

Нарушения в плаценте имеют под собой большой спектр перинатальной патологии, включая преэклампсию и ЗРП. Выявлены и изучены биомаркеры, которые играют роль в развитии этих осложнений [Melamed N., 2021].

Если диагностика преэклампсии не вызывает особых трудностей, то вопрос прогноза развития данного осложнения во время беременности до сих пор остается открытым. В настоящем сообщении мы предлагаем несколько вариантов индивидуального прогноза преэклампсии, которые существуют в настоящее время.

Прогнозирование преэклампсии на ранних сроках беременности или, даже, до ее начала представляет собой важную научную и практическую проблему современной медицины. Многие авторы предлагают различные способы прогноза, но чаще всего они основываются либо на одном из каких-то факторов, либо сумме нескольких.

По результатам исследования на базе ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России была построена модель расчета индивидуального риска развития ранней и поздней ПЭ с помощью многофакторного анализа – логистической регрессии. Авторы выделяют следующие факторы, имеющие связь с развитием преэклампсии: первые роды, ожирение, заболевания почек, меньшее число заболеваний ОРВИ и рубец на матке. Чувствительность представленной модели составила 52%; а специфичность – 77% [Кан Н.Е., 2016].

В данном исследовании не было установлено связей с многоплодием, семейным анамнезом ПЭ, наличием тромбофилии в

анамнезе, сахарного диабета, системной красной волчанкой. Несмотря на то, что эти факторы при изолированном изучении имеют связь с развитием ПЭ [Кан Н.Е., 2016; Lisonkova S., 2013].

С целью прогноза ПЭ можно учитывать некоторые гемодинамические показатели. Возможности для прогноза ПЭ путем измерения АД у беременных были обобщены в систематическом обзоре, в котором рассмотрены 34 исследования. В этих исследованиях проанализированы 60 599 пациенток, у 3341 из которых развилась ПЭ [Cnossen J.S., 2008]. В данном анализе показано, что чувствительность совместного определения и анализа диастолического АД и среднего АД (САД) составляла 35%. А если рассматривалось только систолическое АД изолированно, тогда чувствительность прогноза достигала только 24%. Специфичность данного анализа составила 90%. Однако, как указывают авторы, метод должен использоваться только в комбинации с оценкой других клинических, биофизических и биохимических маркеров [Cnossen J.S., 2008].

Некоторые авторы для прогноза ПЭ можно использовать суточное мониторирование АД (СМАД), в котором можно оценивать повышение пульсового АД и диастолического и систолического АД, а также снижение систолического индекса [Сухих Г.Т., 2008].

Другие исследователи предлагают на сроках 16–18-й нед. беременности использовать доплеровское исследование кровотока. Данный метод является неинвазивным и доступным. Ими установлено, что риск ПЭ возрастает в 6 раз при выявлении нарушений маточно-плацентарного кровообращения [Chien P.F., 2000].

Авторы показали, что возможности доплерометрии являются менее точными в первом триместре в сравнении со вторым. При этом чувствительность пульсационного индекса изолированно составляла 20–59%, а специфичность – 56–100 [Cnossen J.S., 2008].

Учитывая, что в патогенезе ПЭ важная роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, некоторые исследователи предлагают оценивать и использовать в качестве прогностических критериев некоторые биохимические маркеры. Ими являются: сосудистые клеточные молекулы адгезии (VCAM), внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM), тромбоксан, простациклин, эндотелин-1, фибронектин, гомоцистеин, фактор роста плаценты (ФРП), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), специфический растворимый рецептор-1 тирозинкиназы (sFlt 1) [Сухих Г.Т., 2008].

Так, если отношение простациклин/тромбоксан снижается и становится менее 3,0 на 22–26 неделе беременности, то риск развития ПЭ значительно возрастает [Chavarría M.E., 2003].

Использование для прогноза ПЭ содержания фибронектина выявило низкую чувствительность – всего до 50% и большой разброс специфичности от 43 до 94%. Следовательно, изолированно данный показатель не может быть использован для определения прогноза ПЭ [Leeftang M.M., 2007].

Анализ содержания молекул адгезии для прогнозирования ПЭ позволили сказать, что для VCAM-1 чувствительность составляла 27–91%, а специфичность – 52–100%, для ICAM-1 чувствительность – 43–50%, специфичность – 33–98% [Chavarria M.E., 2008; Parra-Cordero M., 2007].

A. Hunter и соавт. еще в 2000 г. сообщали о значительном увеличении содержания СЭФР, а также снижение сывороточного уровня ФРП в сыворотке беременных задолго до клинических проявлений ПЭ (еще на 15 неделе гестации). [Hunter A. et al., 2000].

Повышение уровня специфического растворимого рецептора-1 sFlt 1 и снижение свободных ФРП и СЭФР в сыворотке крови были установлены во время преэклампсии. А также эти изменения выявлялись и за несколько недель до появления симптомов ПЭ. Поэтому С. Lam и соавт. [Lam C. et al., 2005] предлагают использовать эти параметры в качестве предикторов ПЭ.

При изучении уровня гомоцистеина при развитии ПЭ, как вещества тесно связанного с гемостазом, некоторыми авторами было установлено его нестабильное поведение. Чувствительность способа индивидуального прогноза, основанного на определении гомоцистеина, составила всего 35–36%, что не является достаточно эффективным и поэтому не может быть широко использовано в клинической практике [Conde-Agudelo A., 2009; Mignini L.E., 2005].

Учитывая, что состояние функции выделительной системы оказывает значительное влияние на развитие ПЭ, много исследователей предлагают использовать показатели этой системы в качестве прогноза ПЭ.

Предлагается использовать снижение уровня калликреина в моче женщин и соотношение калликреин/креатинин менее 200 в первой половине беременности для прогноза ПЭ с чувствительностью 83% и специфичностью

99% [Kyle P.M., 1996; Millar J.G., 1996].

А также предлагается использовать с этой целью отношение кальция/креатинин в моче. Чувствительность метода составляет 31–89%, а специфичность – 55–95% [Conde-Agudelo A., 2009.].

Как вариант формирования прогноза развития ПЭ предлагается использовать определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови беременных. Было установлено, что изолированное использование мочевой кислоты как прогностического критерия имеет низкую чувствительность (от 0 до 56%), но достаточную специфичность – 77–95%. Учитывая низкую чувствительность способа, он не рекомендован в качестве прогностического теста [Cnossen J.S., 2006].

Для применения в клиническую практику предлагалось определение и оценка микроальбуминурии как маркера прогнозирования ПЭ. Оказалось, что данный способ характеризуется чувствительностью от 7 до 90% и специфичностью от 29 до 97% [Lara González A.L., 2003]. Сравнивая значимость микротрансферинурии и микроальбуминурии на сроке 10–12 недель беременности, было установлено, что чувствительность микротрансферинурии составляет 93,5%, а специфичность – 65%, для микроальбуминурии чувствительность – 50%, специфичность – 58%, что также не позволяет применять данные показатели в клинической практике [Shaarawy M., 2001].

В акушерстве широко используются маркерные белки для определения риска рождения детей с пороками развития и хромосомными заболеваниями. К ним относятся: ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A), альфа-фетопrotein (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), свободный (неконъюгированный) эстриол, ингибин А.

Изменения концентрации этих белков некоторые авторы пытались использовать для включения в схемы прогнозирования ПЭ. Но чаще всего эти схемы имели низкую чувствительность или специфичность. Так снижение PAPP-A а сроке 11–14 недель беременности отмечалось у женщин, у которых в последствии развилась ПЭ. Но чувствительность данного метода (ниже 0,4 МоМ) для прогноза ПЭ составила всего 10%, а специфичность – 94%, поэтому данный способ не получил широкого применения [Dugoff L., 2004; Kang J.H., 2008].

Повышение ХГЧ в сыворотке крови беременных более 2 МоМ также связывали с

последующим риском развития ПЭ, но чувствительность данной методики также оказалась очень низкой и составляла всего 21% [Conde-Agudelo A., 2009].

Некоторые исследователи предлагают использовать повышенный уровень АФП, более 2 МоМ, для прогноза развития ПЭ в третьем триместре беременности [Dugoff L., 2005], но чувствительность такого прогноза составляет всего 11%.

Снижение уровня эстриола во втором триместре для прогноза ПЭ также обладает низкой чувствительностью и составляет всего 6–33% [Dugoff L., 2005; Sayin N.C., 2008].

Еще в 2000 году группа авторов показала связь повышения уровня ингибина А (до 1,55 МоМ) в группе беременных, у которых развилась ПЭ, [Dugoff L., 2005; Kang J.H., 2008]. Чувствительность этого способа составляет 22%, что является очень низким показателем и не может получить применение в практической медицине.

Точность создания прогноза ПЭ предлагали повысить путем совместного анализа данных доплерометрии и концентрации ингибина А в сыворотке крови. Комбинированное использование нескольких маркеров позволяет повысить вероятность до 95% осуществить прогнозирование ПЭ с большей точностью. Использование биохимических маркеров позволит спрогнозировать наступление ПЭ с в 16 нед беременности.

Ранее представлялись данные о возможном использовании в качестве маркера для прогноза ПЭ плацентарного белка 13 (PP13). Отмечено снижение PP13 в I триместре беременности у женщин, у которых в III триместре развилась ПЭ. Чувствительность данного способа составляла от 36 до 80–90%, специфичность – 44–90% [Chafetz I., 2007; Gonen R., 2008].

Работы, посвященные изучению прогностических возможностей метаболитов углеводного обмена (глюкозы, глобулина связывающего половые гормоны, лептина, адипонектина) не показали высокой специфичности и чувствительности и являются противоречивыми [Шифман Е.М. 2003., Spencer K., Yu C.K.H., 2005].

Было проведено несколько исследований, в которых определяли возможности применения sEng в комбинации с про- и антиангиогенными факторами PIGF и sflt-1 в прогнозировании преэклампсии [Rana S., 2007; Romero R., 2008]. Установлено, что измерения различных отношений этих факторов (PIGF/sEng;

(sflt-1+sEng)/PIGF; и т.д.) в 13 и 20 недель беременности являются более информативными, чем измерения отдельных биомаркеров или однократное их измерение. Erez O. С соавторами в своем исследовании [Erez O., 2008] предположили измерять профиль этих трех биомаркеров между I и II триместрами беременности для выделения группы беременных с риском развития ПЭ.

По данным некоторых авторов [Banzola I., 2007; Chavarría M.E., 2008], изменение уровня в сыворотке крови растворимого Р-селектина до 20 недель гестации предшествует развитию ПЭ в дальнейшем. Предполагается, что раннее повышение концентрации растворимого Р-селектина отражает нарушения в материнской сосудистой системе и может использоваться в качестве прогноза ПЭ. Но в исследовании I. Banzola и соавт. [Banzola I., 2007] что определение комбинации Р-селектина с двумя другими маркерами (с активинем А и рецептором к VEGF) показано, что правильный прогноз ПЭ достигает лишь 59% (с ложноположительным результатом 5%). А этого мало для того, чтобы использовать данный способ прогноза в клинической практике для прогнозирования этого заболевания.

О роли внеклеточной фетальной ДНК (cffDNA) в диагностике и прогнозировании преэклампсии в первый раз сообщили J. Lo и соавт. [Lo Y.M., 1997]. Они определили пятикратное увеличение уровня cffDNA в плазме крови женщин с преэклампсией в III триместре. Об этом сообщали и другие исследователи, но прогностическая ценность ее возрастает только при определении нескольких биохимических маркеров [[Diesch C.H 2006; Levine R.J., 2004].

С целью прогнозирования ПЭ предлагается использование уровней матричной металлопротеиназы-2 в сроке беременности 11–13 недель. Было установлено, что пороговая величина матричной металлопротеиназы-2 для прогнозирования развития ПЭ составляет ≥ 102 нг/мл (чувствительность – 88,24%, специфичность – 82,76%). А снижение уровня матричной металлопротеиназы-9 ≤ 980 нг/мл в I триместре позволяет спрогнозировать развитие ПЭ с чувствительностью 85,29% и специфичностью 84,48% [Тимохина Е.В., 2022].

Исходя из всего сказанного, следует, что проблемы ранней диагностики, а самое главное, индивидуального прогнозирования преэклампсии и задержки развития плода является многогранной, сложной и противоречивой проблемой современного акушерства, которая

требует дальнейшей серьезной разработки.

Литература.

1. Борис Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А. Патогенетические аспекты преэклампсии. // Акушерство и Гинекология 2015 № 12 с. 11-15.
2. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Амирасланов Э.Ю. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных. // Акушерство и Гинекология 2016 №6 с.39-44
3. Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Клинические аспекты преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога - 2011, - № 4, - с. 29-35.
4. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Москва. 2021 г.
5. Серов В.Н., Нестерова Л.А. Особенности современного акушерства. // Акушерство и Гинекология. 2022, -№ 3, -с. 5-11.
6. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз. //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019, Т. 19, - №1, -с. 5-11.
7. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акуш. и гин. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
8. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Федюнина И.А., Зинин В.Н., Песегова С.В. Новые маркеры раннего прогнозирования преэклампсии. // Акушерство и Гинекология. 2022, -№ 6, - с. 50-58
9. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А., Щеголев А.И., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Вавина О.В., Воднева Д.Н., Романова В.В., Сухих Г.Т. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 25-31
10. Шелехин А.П., Баев О.Р., Красный А.М. Сравнение течения и исходов беременностей, осложненных гипертензивными расстройствами. //Акушерство и гинекология. 2023; 1: 41-47
11. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: «ИнтелТек», 2003.
12. Akolekar R., Minekawa R., Veduta A. et al. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of

gestation in hypertensive disorders of pregnancy // *Prenat. Diagn.* – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 753–760

13. Banzola I., Farina A., Concu M. et al. Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11–15 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1005–1010.

14. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(3): 287–99.

15. Chafetz I., Kuhnreich I., Sammar M. et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197. – P. 35–37.

16. Chavarria M.E., Lara-Gonzalez L., Garcia-Paletta Y. et al. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 157–164

17. Chavarría M.E., Lara-González L., González-Gleason A. et al. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188, № 4. – P. 986–992.

18. Chien P.F., Arnott N., Gordon A. et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 107. – P. 196–208.

19. Cnossen J.S., de Ruyter-Hanhijärvi H., van der Post J.A. et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2006. – Vol. 85, № 5. – P. 519–525.

20. Cnossen J.S., Vollebregt K.C., de Vrieze N. et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and metaanalysis// *Br. Med. J.* – 2008. – Vol. 336. – P. 1117–1120.

21. Conde-Agudelo A., Romero R., Lindheimer M.D. Tests to predict preeclampsia in chesley's hypertensive disorders in pregnancy. – 3-rd. ed. – New York: Academic Press, 2009. – P. 189–211.

22. Diesch C.H., Holzgreve W., Hahn S., Zhong X.Y. Comparison of activin A and cell-free fetal DNA levels in maternal plasma from patients at high risk for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1267–1270.

23. Dugoff L., Hobbins J.C. et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome // *Obstet. and Gynecol.* – 2005. – Vol. 106, № 2. – P. 260–267.

24. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D. et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 1446–1451.

25. Erez O., Romero R., Espinoza J. et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 279–287

26. Genest D.S., Falcao S., Gutkowska J., Lavoie J.L. Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms. *Hypertension.* 2012; 60(5): 1104–9.

27. Gonen R., Shahar R., Grimpel Y.I. et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 115. – P. 1465–1472.

28. Hansson S.R., Nääv Å., Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front. Physiol.* 2015; 5: 516.

29. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9: 8.

30. Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C. et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36, № 6. – P. 965–969.

31. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., Tita A.T.N., Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(14): 1690–702. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>.

32. Kang J.H., Farina A., Park J.H. et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity // *Prenat. Diagn.* – 2008. – Vol. 28. – P. 704–709.

33. Khong Y., Brosens I. Defective deep placentation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010; 25(3): 301–11.

34. Kyle P.M., Campbell S., Buckley D. et al. A comparison of the inactive urinary kallikrein: creatinine ratio and the angiotensin sensitivity test for the prediction of preeclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 981–987.

35. Lam C., Lim K.H., Karumanchi S.A. et al. Circulating angiogenic factors in the

- pathogenesis and prediction of preeclampsia // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1077–1085
36. Lara González A.L., Martínez Jaimes A., Romero Arauz J.F. et al. Microalbuminuria: early prognostic factor of preeclampsia? // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2003. – Vol. 71. – P. 82–86.
37. Leeflang M.M., Cnossen J.S., van der Post J.A. et al. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 133, № 1. – P. 12–19.
38. Levine R.J., Qian C., LeShane E.S. et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 707–713.
39. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(6): 544. e1-544. e12.
40. Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F. et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485–487.
41. Mayeur S., Lancel S., Theys N., Lukaszewski M.A., Duban-Deweere S., Bastide B. et al. Maternal calorie restriction modulates placental mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency: putative involvement in fetoplacental growth defects in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 304(1): E14-22
42. Melamed N., Baschat A., Yinon Y., Athanasiadis A., Mecacci F., Figueras F. et al. FIGO (international Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021; 152(Suppl. 1): 3-57.
43. Mignini L.E., Latthe P.M., Villar J. et al. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine // *Obstet. and Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 411–425
44. Millar J.G., Campbell S.K., Albano J.D. et al. Early prediction of pre-eclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 421–426.
45. NICE Clinical guideline CG107: Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Surveillance proposal GE document, 2015. 71 p.
- Available at:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/cg107-hypertension-in-pregnancy-surveillance-review-decision-march-20153>
46. Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D., Grobe J.L., McIntosh J.J. Review vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells*. 2021; 10(11): 3055.
47. Parra-Cordero M., Turan O.M., Kaur A. et al. Maternal serum soluble adhesion molecule levels at 11+0-13+6 weeks and subsequent development of pre-eclampsia // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2007. – Vol. 20. – P. 793–796.
48. Poston L., Igosheva N., Mistry H.D., Seed P.T., Shennan A.H., Rana S. et al. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(6, Suppl.): 1980S-5S.
49. Rana S., Karumanchi S.A., Levine R.J. et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension* 2007; 50: 137–142.
50. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J. et al. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 437–445.
51. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N. et al. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 175, № 2. – P. 189–202
52. Romero R., Kusanovic J.P., Than N.G. et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – P. 122. e1–122.e11.
53. Sayin N.C., Canda M.T., Ahmet N. et al. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 277. – P. 47–53.
54. Shaarawy M., Salem M.E. The clinical value of microtransferrinuria and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 39, № 1. – P. 29–34.
55. Spencer K., Yu C.K.H., Cowans N.J. et al. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free hCG and with second-trimester uterine artery Doppler // *Prenat. Diagn.* – 2005. – Vol. 25. – P. 949–953.