

Атерогенні прогностичні маркери прееклампсії (Аналітичний огляд літератури та власні спостереження)

А.В. Аксьонова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті проаналізовано дані вітчизняних та зарубіжних наукових публікацій щодо сучасних аспектів прогнозування прееклампсії на підставі вивчення атерогенних маркерів та їхньої можливої ролі у формуванні даного ускладнення при вагітності. За допомогою ROC-аналізу та бінарної логістичної регресії статистично доведена достовірність досліджуваних атерогенних маркерів та проведено персоналізоване оцінювання вірогідності розвитку патології з урахуванням відхиленн клінічних показників відносно порогових оцінок. **Ключові слова:** прееклампсія, атерогенні маркери, прогнозування, ліпідний обмін, дисліпідемія, ROC-аналіз, бінарна логістична регресія.

Прееклампсія (ПЕ) є найбільш важким ускладненням вагітності, пологів та післяпологового періоду з недостатньо вивченим патогенезом і відсутністю достовірних методів прогнозування [13].

В Україні ПЕ виявляють у 12–17% випадків при вагітності, і вона посідає 2–3-є місце у структурі материнської та 2-е місце у структурі перинатальної смертності [8, 11, 14, 29]. ПЕ розвивається у 8–12% здорових вагітних та у 20–40% вагітних з екстрагенітальною патологією [43]. За даними National Institute for Health and Care Excellence (London: NICE, 2011), у жінок, які перенесли ПЕ, у 16% випадків підвищується ризик виникнення її знову під час наступної вагітності; у випадку важкої ПЕ, або ускладненої HELLP-синдромом, та у випадку передчасних пологів до 28 тиж ризик її розвитку у майбутньому становить 55% [46]. Згідно з даними Фонду, що займається проблемами ПЕ, вона є причиною більш ніж 100 000 з 500 000 передчасних пологів у США (PE Foundation, 2014) [42]. При цьому перинатальна смертність коливається у межах від 10 до 30%, перинатальна захворюваність – від 463 до 780‰ [5].

Адекватне розродження ліквідує клінічні прояви ПЕ, однак дана категорія жінок має підвищені ризики розвитку серцево-судинних (ССЗ) та церебральних захворювань протягом багатьох років після пологів [19,28]. Ці дані підтверджуються результатами проведених масштабних ретроспективних епідеміологічних досліджень, що демонструють підвищений ризик розвитку різних видів серцево-судинної патології у жінок, в анамнезі яких відзначена ПЕ [23]. Згідно із сучасними результатами проведеного мета-аналізу, поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок з попередньо перенесеною ПЕ становить у середньому >50% протягом 14 років після вагітності, ризики виникнення якої від 3 до 4 разів більше порівняно з жінками без супутньої ПЕ [17]. Аналогічно ризик смерті від ССЗ і захворювань судин головного мозку приблизно у 2 рази є вищим серед жінок з анамнезом ПЕ. У жінок, у яких ПЕ виникла раніше 34 тиж, або у випадках ПЕ у поєднанні з передчасними пологами ще більш високий ризик смерті від ССЗ, що становить від 4 до 8 разів вище порівняно з фізіологічним перебігом вагітності [23, 44].

У зв'язку з цим сьогодні залишається актуальним пошук ранніх чутливих, неінвазивних, простих у виконанні та достовірних з точки зору доказової медицини предикторів розвитку даного ускладнення вагітності та розроблення на підставі цих даних чітких профілактичних заходів [10, 41], ефективність застосування яких знаходиться у прямій залежності від терміну гестації, коли проявляються симптоми, що передують ПЕ. Протягом багатьох років досліджувались різні біофізичні та біохімічні маркери периферійної крові та сечі, зміна рівнів значного числа яких спостерігається вже з I–II триместрів вагітності. Обґрунтованість використання їх в основному базувалась на особливостях патофізіології ПЕ – в основі генералізована ендотеліальна дисфункція (ЕД). Серед біомаркерів ПЕ розглядаються наступні фактори: розчинний ендоглін (sEng), Р-селектин, плацентарний протеїн-13 (PP13, galectin-13), пентраксин-3 (PTX3), вісфатин, адреномедулін, аутоантитіла до рецепторів 1-го типу ангіотензину II типу, доплерометрична оцінка кровотоку у маткових артеріях та ін.; пропонується аналіз протеомного профілю сироватки крові вагітних (маспектрометрія) [8, 35].

Однак на сьогодні бракує достовірних даних щодо залучення атерогенних факторів у патофізіологію ПЕ та можливої їхньої важливої прогностичної ролі у розвитку даного патологічного стану при вагітності.

За даними міжнародних джерел, ПЕ та атеросклероз як поліетіологічні захворювання мають деяку схожість патогенетичних моментів, що проявляється змінами в обміні ліпідів, залученням клітин імунної системи у патологічний процес з розвитком оксидативного стресу (ОС) і ЕД, наявністю загальних чинників ризику і подібних типових уражень, віддалених наслідків у формі ССЗ та метаболічного синдрому [18]. Також обговорюється концепція ролі ПЕ як дебюта комплексу метаболічних порушень, що призводять до розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень [30, 40]. Зважаючи на це, актуальним є дослідження теорії порушення ліпідного обміну у випадку розвитку ПЕ, що зазнає різних хімічних модифікацій і накопиченням ліпідів у кровотоці та токсичною дією на клітини ендотелію. Цій концепції присвячено порівняно невелике число публікацій, але, тим не менш, вона дає варіанти можливої відповіді на низку невирішених патогенетичних питань [24].

За даними різних авторів, до підвищеного ризику розвитку ПЕ призводить дисліпідемія, а саме – збільшення рівня холестерину низької щільності, а також збільшення співвідношення концентрації тригліцеридів (ТГ) до концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – ТГ/ЛПВЩ [32]. Вважається, що гіпертригліцеридемія, що визначається до 20 т.в., пов'язана з ризиком розвитку ПЕ і, особливо, з ранньою маніфестацією її клінічних проявів [12]. Деякі дослідження зафіксували високі рівні атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові у

жінок з ПЕ, які мають підвищену схильність до окисненої модифікації, що збільшує їхній негативний ефект на ендотеліальні клітини [1]. Однак дані літератури різномірні і не дозволяють дійти єдиних висновків щодо значущості дисліпідемії у патофізіології та ранній діагностиці ПЕ, тому дослідження у даній галузі є особливо актуальними.

Як зазначалося вище, зміни рівнів ліпопротеїдів відіграють ключову роль у патогенезі ПЕ [37]. При ПЕ пошкодження ендотелію і в результаті – його функцій є важливими факторами, що спричинюють пошкодження систем організму [36]. Порушення ліпідного метаболізму спричиняє ЕД [4], і зроблено припущення, що ЛПНЩ можуть призвести до ЕД у випадку ПЕ [9, 16, 24]. Ліпопротеїди, багаті на ТГ, також можуть активувати ЕД [37] і атеротромбоз [34]. Гормони також беруть участь у патогенезі ПЕ. Суттєвим модулятором гіпертригліцеридемії є естроген, позаяк під час вагітності його рівень підвищується, що приводить до збільшення біосинтезу ендогенних ТГ у печінці, які переносять ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [15]. Цей процес, ймовірно, зумовлений гіперінсулінізмом, який починається під час вагітності [9]. У випадку ПЕ рівень ТГ збільшується, і, швидше за все, вони депонуються у судинах, що мають схильність до їхнього накопичення, таких, як маткові спіральні артерії, і зумовлюють пошкодження ендотелію як безпосередньо, так і опосередковано через пошкодження ЛПДНЩ [7]. Крім того, ця гіпертригліцеридемія може бути пов'язана з гіперкоагуляцією [16, 36].

Основу фізіологічних змін у гепатобілярній системі вагітних становлять гормональні перебудови в організмі матері і плода, що ініційовані різними адаптаційними механізмами, у тому числі переключенням енергетичного обміну з вуглеводного на ліпідний, що приводить до значної його трансформації. Відомо, що ліпідний обмін зростає у ІІІ триместрі вагітності та супроводжується підвищенням вмісту ТГ, холестерину (ХС), неетерифікованих жирних кислот, ЛПНЩ на тлі зниження рівня ЛПВЩ, що дозволяє зберегти запаси ХС в організмі матері для потреб плода. Підвищення рівня ТГ та накопичення ЛПНЩ збільшують ризик розвитку ЕД [26]. ЛПВЩ чинять стабілізуювальну дію на частинку ЛПНЩ, затримуючи її окиснення та сприяючи відтоку ХС від клітин. Тому зниження концентрації ЛПВЩ може зумовлювати утворення окиснених ЛПНЩ. Модифіковані ЛПНЩ токсично діють на клітини організму (у першу чергу на ендотеліальні) і активують клітини імунної системи [3]. Модифіковані ліпопротеїди, особливо окиснені ЛПНЩ та ЛПДНЩ, а при достатньо високих концентраціях – навіть нативні ЛПНЩ та ЛПДНЩ, можуть відігравати роль основного патогенетичного механізму розвитку ЕД [33].

У низці досліджень проводили оцінювання рівнів ліпідів у жінок з ПЕ порівняно з фізіологічною вагітністю; однак результати є суперечливими. За даними деяких досліджень було встановлено подібні рівні загального холестерину (ЗХ) в обох групах, у низці досліджень зафіксовано значно вищі рівні ЗХ у групі жінок з ПЕ [47], у той час як інші науковці реєстрували більш низькі рівні ЗХ у вагітних з ПЕ [27]. У більшості досліджень, які оцінювали рівні ЛПВЩ у вагітних, визначили подібні їхні концентрації або нижчі у групах жінок з ПЕ, хоча у деяких з них навіть виявили більш високі рівні у жінок з ПЕ [38]. І навпаки, у багатьох дослідженнях спостерігали подібні або вищі рівні ЛПНЩ у жінок з ПЕ; натомість у деяких з них повідомлено про нижчі рівні ЛПНЩ [25].

З групи ліпідів найбільш пов'язані з ризиком ПЕ були ТГ [33]. Про це повідомлено у більш ніж 80% досліджень, які їх оцінювали. Наскільки відомо, жодне дослідження не встановило, що рівні ТГ були значно нижчими у жінок з ПЕ.

Отже, враховуючи таку високу невідповідність, важко

синтезувати і вкладатись з будь-яким рівнем визначеності взаємовідносин між рівнями ліпідів під час вагітності та ризиком розвитку ПЕ.

Літературні дані свідчать, що жінки, які мають в анамнезі випадок ПЕ, з часом матимуть більш високий ризик розвитку ССЗ. Ці ретроспективні дослідження рекомендуються співвідносити між ПЕ і довгостроковим ризиком розвитку ССЗ, однак науковці не змогли продемонструвати механізми, що лежать в основі виникнення даних ризиків. Більш ймовірно, що жінки вагітніли, маючи ожиріння, і тому протягом вагітності демонстрували деякі з факторів ризику атеросклерозу. Це свідчать про наявність фенотипу метаболічного синдрому при вагітності, що є незалежним фактором ризику виникнення хвороб ССС [34].

Отже, у результаті огляду великої кількості літературних джерел запропоновано три біологічних механізми, за якими дисліпідемія призводить до підвищеного ризику розвитку ПЕ [21]. По-перше, підвищення рівня ліпідів плазми може спричинити ЕД вторинно по відношенню до оксидативного стресу [39]. Ця гіпотеза підтверджується тим фактом, що ТГ накопичуються в ендотеліальних клітинах і зменшують викид простагландину, ейкозаноїдів, які пригнічують активацію тромбоцитів і діють як вазодилатори [48]. Другим можливим механізмом є сам патологічний процес ПЕ, за якого виникає дизрегуляція ліпопротеїнази – ферменту, який допомагає розщепити ліпіди, що реалізується у дисліпідемію [39]. Третій механізм може бути реалізований за допомогою метаболічного синдрому (інсулінорезистентність, гіперглікемія, центральне ожиріння, артеріальна гіпертензія і дисліпідемія), при якому дисліпідемія відіграє незначну роль у каскаді біологічних механізмів, що призводять до більш високого ризику розвитку ПЕ [39]. Також можливо, що істинний механізм полягає у поєднанні усіх трьох, наведених вище.

На додаток до біологічних доказів про роль дисліпідемії у генезі ПЕ свідчить зростаюча кількість генетичних досліджень. Проте на сьогодні ще не відомо, які гени беруть участь і як їхні алелі зумовлюють розвиток ПЕ [45]. Широкомасштабні асоціативні дослідження декількох генів-кандидатів та геному (повногеномний скринінг асоціацій – GWAS, 2015) були проведені у матері (за відсутності ембріонального геному) для того, щоб визначити генетичний фон ПЕ [20, 45]. Нещодавно був проведений мета-аналіз з метою оцінювання об'єднаного ефекту генетичних алелів, визначених на сьогодні, і їхнього зв'язку з розвитком ПЕ. Автори ідентифікували 7 генетичних варіантів в 6 генах, які були пов'язані з ПЕ [22].

Однак кількість проведених досліджень ще є недостатньою для підтвердження остаточної гіпотези щодо впливу порушеного ліпідного обміну під час вагітності на ризик розвитку ПЕ і щодо можливості використання показників ліпідограми як ранніх прогностичних та діагностичних маркерів. Це зумовлює актуальність досліджень в даній галузі.

За даними проведених нами досліджень [2, 6], для більш точного прогнозування необхідно комбінувати визначення в крові атерогенних факторів, маркерів ангіогенезу, ОС та ЕД із проведенням доплерометричного дослідження M_{AP} з визначенням пульсаційного індексу, зміни яких будуть прогнозувати розвиток ПЕ. За отриманими результатами для оцінювання прогностичної значущості окремих рівнів деяких атерогенних факторів – ТГ та ЛПВЩ для вірогідності розвитку ПЕ була використана методика ROC-аналізу. Її метою є передбачення ймовірного перебігу вагітності на підставі індивідуальних показників ліпідного обміну, що залучені у каскад механізмів розвитку ЕД та ПЕ.

Оцінювання дискримінаційної адекватності моделі та здатності стратифікувати пацієнтів за прогнозом розвитку

Оцінювання параметрів прогностичної моделі порогових рівнів ТГ та ЛПВЩ для прогнозування розвитку ПЕ

Показник, ммоль/л	Порогове значення	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Прогностична точність, % (95%ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
ТГ	> 1,73	76,5 (60,9-87,6)	90,4 (79,4-95,8)	84,9 (75,8-90,9)	AUC=0,932; p<0,0001
ЛПВЩ	< 1,19	91,2 (77,0-96,9)	84,9 (72,9-92,2)	87,4 (78,8-92,8)	AUC=0,967; p<0,0001

даного ускладнення при вагітності також базувалося на методі ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), що включає аналіз ROC-кривих з визначенням площі під кривою (AreaUnderCurve, AUC) та порогового значення. Цей рівень показника відображає той рівень ТГ та інших показників, перевищення якого/яких у вагітної дозволяє прогнозувати виникнення патології з високою прогностичною точністю (на підставі чутливості та специфічності даного критерію), перехід вагітної до прогностично несприятливої групи розвитку ПЕ.

Оцінка площі під кривою визначає прогностичну спроможність предиктора. Для оцінювання AUC можна застосувати експертну шкалу, згідно з якою інтервал AUC 0,9–1,0 вважається відмінним, 0,8–0,9 – дуже добрим, 0,7–0,8 – добрим, 0,6–0,7 – середнім, а 0,5–0,6 – незадовільним. Результати оцінювання прогностичної значущості рівнів ТГ та ЛПВЩ за вірогідністю розвитку ПЕ представлені на мал. 1 і 2 та відповідно у таблиці.

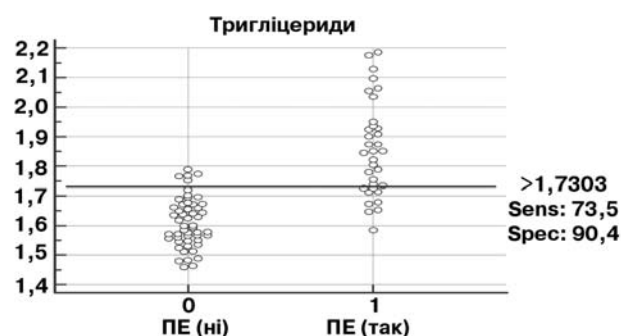
Отримані результати свідчать, що відхилення (перевищення) відносно зазначених порогових рівнів – ТГ>1,73 ммоль/л при зниженні ЛПВЩ <1,19 ммоль/л є прогностично значущими чинниками ризику розвитку ПЕ у вагітних. Наведені моделі є статистично значущими (p<0,0001). Після побудови бінарної логістичної регресії продемонстровано, що ризик розвитку ПЕ підвищується у 2,8 разу при показниках ТГ, визначених у II триместрі вагітності, >1,73 ммоль/л і у 4,5 разу при рівнях ТГ>1,86 ммоль/л з можливим формуванням тяжких її форм. Прогностична точність предиктора становить 84,9% при ДІ 75,8–90,9%. Разом із гіпертригліцеридемією на ризики розвитку ПЕ впливає паралельне зниження концентрації ЛПВЩ у сироватці крові жінок, і при їхніх значеннях <1,19 ммоль/л шанси на формування патології зростають у 1,4 разу. Прогностична точність маркера у даному випадку становить 87,4% при ДІ 78,8–92,8%.

Отже, оцінювання компонентів ліпідного обміну і дисліпідемії зокрема може допомогти з'ясувати патогенетичні аспекти даного ускладнення вагітності та сприяти пошуку нових предикторів її розвитку. Упровадження в практику сучасних методів прогнозування та попередження ПЕ

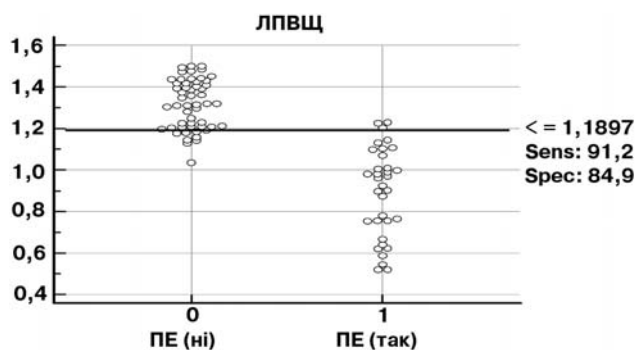
Атерогенные прогностические маркеры преэклампсии (Аналитический обзор литературы и собственные наблюдения)
А.В. Аксёнова

В статье проанализированы данные отечественных и зарубежных научных публикаций о современных аспектах прогнозирования преэклампсии на основе изучения атерогенных маркеров и их возможной роли в формировании данного осложнения при беременности. С помощью ROC-анализа и бинарной логистической регрессии статистически доказана достоверность исследуемых атерогенных маркеров и проведена персонализированная оценка вероятности развития патологии с учетом отклонений клинических показателей относительно пороговых оценок.

Ключевые слова: преэклампсия, атерогенные маркеры, прогнозирование, липидный обмен, дислипидемия, ROC-анализ, бинарная логистическая регрессия.



Мал. 1. Розподіл рівнів ТГ (ммоль/л) у вагітних залежно від наявності чи відсутності ПЕ та оцінка прогностичного рівня показника для розвитку ПЕ



Мал. 2 Розподіл рівнів ЛПВЩ (ммоль/л) у вагітних залежно від наявності чи відсутності ПЕ та оцінка прогностичного рівня показника для розвитку ПЕ

буде сприяти зменшенню рівнів даної патології, фатальних ускладнень, материнської та перинатальної захворюваності та смертності і зниженню частоти кардіометаболічної патології у подальшому.

Atherogenic predictive markers of preeclampsia (Analytical review of literature and own observations)
A.V. Aksonova

The article analyzes the data of domestic and foreign scientific publications of modern aspects of prediction of preeclampsia based on the study of atherogenic markers and their possible role in the formation of this complication in pregnancy. With the help of ROC-analysis and binary logistic regression, the reliability of atherogenic markers was statistically proved and a personalized assessment of the probability of the pathology development was made, taking into account the deviations of clinical indices relative to threshold estimates.

Key words: pre-eclampsia, atherogenic markers, prognosis, lipid metabolism, dyslipidemia, ROC-analysis, binary logistic regression.

Сведения об авторе

Аксёнова Анастасия Валериевна – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: aks.anastasiia@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Бахтина Т.П., Ковалев В.В. Характеристика липидного обмена и перекисного окисления липидов у беременных с преэклампсией различной степени тяжести // Сибирский медицинский журнал – 2013. – № 6. – С. 73–76.
- Венцівська І.Б., Аксьонова А.В., Юзвенко Т.Ю. Роль показників ліпідограми протягом вагітності в прогнозуванні ризику розвитку преєклампсії // Міжнародний ендокринологічний журнал (International journal of endocrinology), 2016. – № 5 (77). – С. 51–55.
- Грищенко О.В., Сторчак А.В., Тоан Буй Сон. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия у беременных // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 36–41.
- Джеријева И.С., Волкова Н.И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения // Клиническая медицина. – 2010;88(2):4–8.
- Иванов И.И., Черипко М.В., Косолапова Н.В., Прочан Е.Н. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 273–286.
- Венцівська І.Б., Аксьонова А.В., Юзвенко Т.Ю. Атерогенні показники та кардіальні індекси в прогнозуванні розвитку преєклампсії та її кардіометаболічних наслідків // EUREKA: Health Sciences, № 6 (November). – С. 30–36.
- Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Бондаренко В.М. Системная эндотоксемия как патогенетический фактор осложнения беременности // Журнал микробиологии. – 2012;5: 16–21.
- Маричереда В.Г. Аналіз сучасних і перспективних біомаркерів преєклампсії (Огляд літератури і власні дані. Частина. I, II) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 5. – С. 79–85.
- Маричереда В.Г. Роль дисліпидемії в розвитку преєклампсії / В.Г. Маричереда // Здоровье женщины. – 2011. – № 7. – С. 121–123.
- Муцалханова Ю.С. Прогностические маркеры преэклампсии / Ю.С. Муцалханова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 326.
- Невідкладні стани в акушерстві: підручник для студентів / за ред. проф. Б.М. Венцівського, А.Я. Сенчук, О.О. Зелінського. – К.: «Здоров'я матері і дитини», 2013. – С. 5–7.
- Перепелица С.А., Седнев О.В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний // Обшая реаниматология. – 2015, 11, 5. – С. 67–74.
- Савельева Г.М. и соавт. Эклампсия в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 4–9.
- Серов В.Н., Ветров В.В., Воинов В.А. Преэклампсия. – С.Петербург, 2011. – 250 с.
- Хворик Н.В., Цыркунов В.М. Липидный дистресс-синдром при беременности, осложненной нарушением функции печени // Здоровоохранение, 2012. – № 4. – С. 4–9.
- Atherosclerosis, American Association of Clinical Endocrinologists Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocrine Practise. 2012;18(Suppl. 1).
- 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.
- Belo L, Santos-Silva A, Quintanilha A, Rebelo I. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? // Curr Med Chem. 2008;15(22):2223–9.
- 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 // European journal of epidemiology. Jan 2013;28(1):1–19.
- Bryant EK, Dressen AS, Bunker CH, et al. A Multiethnic Replication Study of Plasma Lipoprotein Levels-Associated SNPs Identified in Recent GWAS // PLoS one. 2013;8(5):e63469.
- Bukan N, Kandemir O, Nas T, Gulbahar O, Unal A, Cayci B. Maternal cardiac risks in pre-eclamptic patients // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. Jul 2012;25(7):912–914.
- Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, et al. Genetic variants in preclampsia: a meta-analysis // Human reproduction update. Jan 8 2013.
- Camille E. Powe, Richard J. Levine and S. Ananth Karumanchi Preclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium. The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease // Circulation. 2011;123:2856–2869.
- Cassandra N., Smith Caitlin J., Saftlas Audrey F., Robinson Jennifer G., Ryckman Kelli K. Maternal Hyperlipidemia and the Risk of Preeclampsia: a Meta-Analysis // Am J Epidemiol. 2014 Aug 15; 180(4): 346–358.
- Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease // Heart Lung Circ. 2014 Mar; 23(3):203–12.
- Demirci Oya. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia // J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol.37, No. 10:1427–1432, October 2011.
- Ekhator CN, Ebomoyi MI. Blood glucose and serum lipid profiles during pregnancy // African journal of diabetes medicine, Vol. 20, № 1, May 2012. – pp. 16–19.
- El-Nakhal Samar. Case-control study of risk factors associated with preeclampsia in the Gaza Strip // Journal of Medicine and Medical Sciences, 2015, Vol. 6(9). – pp. 229–233.
- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // Seminars in perinatology. Feb 2012; 36(1): 56–59.
- Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy // J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2589–96.
- Hooijschuur MC, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman ME. Maternal metabolic syndrome, preeclampsia, and small for gestational age infancy // Am J Obstet Gynecol. 2015 Sep; 213(3): 370.e1–7.
- Kalar Musleh Uddin, Kalar Nabila, Mansoor Farah, Rehman Malik Abdul, Lessley Todd, Kreimer Susanne, Abbasi Ayesha, Bilal Muhammad. Preeclampsia and Lipid levels – a case control study // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. Vol. 4 No. 10 (2012): 1738–1745.
- Kaloti Amandeep Singh, Kaur Charanjeet, Goel R.K. et al. Study of lipid profile trends in woman of pregnancy induced hypertension on cases in a rural set up // Journal of evolution of medical and dental sciences/Volume 2, Issue 13/April № 1, 2013. – P. 2024–2031.
- Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa K, Manjula R. Lipid Profile In Pre-eclampsia – A Case Control Study // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2010;(4):2748–51.
- Khalil A., Cowans N.J. First-trimester markers for the prediction of preeclampsia in woman with a-priori high risk // Ultrasound Obstet Gynaecol 2010; 35:671–679.
- Lima VJ, Andrade CR, Ruschi GE et al. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. Sao Paulo Med J. 2011;129 (2):73–6.
- Meena Mittal, C. V. Kulkarni, Ashok Panchohia, R. K. Mittal. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2014; 3(3): 732–734
- Mittal Meena, Kulkarni C.V., Panchohia Ashok, Mittal R.K. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2014; 3(3): 732–734.
- Niromanesh S, Shirazi M, Dastgerdy E, Sharbat FR, Shirazi M, Khazaeipour Z. Association of hypertriglyceridaemia with pre-eclampsia, preterm birth, gestational diabetes and uterine artery pulsatility index // The National medical journal of India. Sep-Oct 2012;25(5):265–267.
- Palinski Wulf. Effect of Maternal Cardiovascular Conditions and Risk Factors on Offspring Cardiovascular Disease // Circulation. 2014; 129: 2066–2077.
- Poon LC, Nicolaidis KH. Early prediction of preeclampsia. Obstet Gynecol Int. 2014;2014:297397.
- Preeclampsia Foundation. 2010. Available at: www.preeclampsia.org
- Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia // Obstetrical & gynecological survey. Aug 2011;66(8):497–506.
- Saxena AR, Karumanchi SA, Brown NJ, Royle CM, McElrath TF, Seely EW. Increased sensitivity to angiotensin II is present postpartum in women with a history of hypertensive pregnancy // Hypertension. 2010; 55: 1239–1245.
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids // Nature. Aug 5 2010; 466(7307): 707–713.
- Townsend Rosemary, O'Brien Patrick, Khalil Asma. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy // Integr. Blood Press Control. 2016; 9:79–94.
- Vani L, Gayathri A. et al. Lipid profile parameters in normal and preeclampsia complicating pregnancies – A prospective observational study // The Am J Sci et Med Res, 2015, 1(1). – P. 61–66.
- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study // American journal of obstetrics and gynecology. Nov 2009; 201(5): 482e 481–488.

Статья поступила в редакцию 21.07.17