

Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (Огляд літератури)

В.В. Артьоменко, Л.І. Берлінська

Одеський національний медичний університет

В огляді сучасних досліджень узагальнені дані останніх років, у яких висвітлені питання, що пов'язані з вивченням патогенезу розвитку прееклампсії на підставі теорії порушення плацентації. Розглянуто модель плацентарної прееклампсії та факторів, які змінюються ще до розвитку її клінічних проявів. Приділена увага аналізу можливого поєднання плацентарних факторів, які мають важливе значення у запобіганні хвороби, з погляду прогностичної цінності. **Ключові слова:** прееклампсія, плацентарна дисфункція, біохімічні маркери, плацентарна маса.

Прееклампсія (ПЕ) залишається актуальною проблемою сучасного акушерства в усьому світі, яка належить до найбільш складних та найважливіших питань наукового і практичного акушерства.

Для пояснення походження цієї патології було проведено та опубліковано велику кількість досліджень науковцями всього світу, які запропонували різноманітні теорії, але жодна з них так і не стала загальнознаною. Протягом останніх кількох років основна увага приділяється теорії порушення плацентації.

Плацентарна дисфункція – клінічний синдром, зумовлений морфофункціональними змінами у плаценті і порушенням її компенсаторно-приспосувальних можливостей. Практично всі ускладнення гестації супроводжуються розвитком і наростанням дисфункції плаценти. Так, при гестозах частота розвитку цієї патології становить 32% [1]. ПЕ посідає друге місце у розвитку плацентарного синдрому (HR 1,42; 95% ДІ: 1,14–1,76) після ризику розвитку серцево-судинної недостатності (HR, 1,43; 95% ДІ: 1,20–1,70) [2]. Плацентарна дисфункція зумовлює плацентарний стрес, що призводить до появи ознак і симптомів ПЕ [3].

Припускають, що ПЕ виникає внаслідок аномального розвитку судин плаценти, за якого відбувається порушення їхнього росту, диференціювання і функціонування. Це, у свою чергу, пов'язано з неадекватною продукцією судинно-ендотеліального фактора росту, а також порушенням згортального потенціалу крові: розвитком хронічного варіанта ДВС-синдрому. На сьогодні встановлено, що система плацентарних чинників зростання регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин, що призводять до розвитку гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, зумовлене зміною продукції і функціонування чинників зростання, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангиогенезу (судинно-ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого – за допомогою аутокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласта [4, 5].

Професором Крістофером Редменом було представлено чотириетапну модель плацентарної ПЕ, у якій перший, «нульовий», крок є попередньо концептуальним і включає в себе короткий проміжок між першим статевим актом з батьком дитини і зачаттям. Це, як вважається, призводить до збільшення ризику неспроможності материнської толерантності

до батьківських антигенів у спермі [6]. Перший етап, після зачаття, передбачає погану материнську імунорегуляцію до фетобатьківських антигенів на трофобластах, що призводить до аномального зростання трофобластів та порушення їхньої диференціації [7, 8]. Зміни циркулюючих похідних факторів трофобласта, пов'язаних з ПЕ, можна виявити до завершення плацентації, вже на 11–13-у тижні вагітності.

Другий етап – дефективна плацентація – розвивається між 8-м і 18-м тижнем вагітності. У нормальній плаценті клітини цитотрофобластів перетинають плацентарно-материнські перемички і проникають у материнську дегідуальну оболонку і суміжні спіральні артерії. Вони заміщають ендотеліальні спіральних артерій, що призводить до втрати гладком'язової тканини, артерії розширюються і не реагують на вазоконстриктори. При плацентарній ПЕ проникнення трофобластів обмежується периферійними сегментами спіральних артерій, що призводить до збереження вазоактивної гладком'язової тканини та розвитку дисфункціонального кровотоку. Передбачається, що послідовна періодична гіпоксія/реоксигенація та наступний окиснювальний стрес шкідливо впливають на плаценту. Вважається, що швидка перфузія через вузькі та нерозширені спіральні артерії індукує пошкодження міжворсинчастого простору [9].

Третій етап плацентарної ПЕ – клінічний синдром – виникає у разі плацентарного стресу у зв'язку з дисфункціональною перфузією міжворсинчастого простору і подальших окисних та гемодинамічних порушень. Завдяки цьому відбувається вивільнення численних трофобластних факторів плаценти [10], що спричинюють розвиток материнської запальної відповіді, яка спостерігається при ПЕ [11]. Вважається, що ця запальна реакція призводить до розвитку клінічного синдрому [12].

До плацентарних факторів, які змінюються ще до розвитку клінічних проявів ПЕ, належать:

- судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF),
- фактор росту плаценти (PlGF),
- антиангіогенні фактори, представлені розчинним рецептором FMS-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і ендогліном (sEng) [13–16].

У дослідженнях Adu-Bonsaffoh та співавторів було відзначено помітне зниження рівня VEGF у сироватці крові при ПЕ порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Це свідчить про виражену дисфункцію судинних ендотеліальних клітин, що призводить до генералізованої вазоконстрикції, гіпертонії та протеїнурії. Ці дослідження узгоджуються з іншими попередніми повідомленнями, які продемонстрували суттєве зниження рівня VEGF у сироватці крові жінок з ПЕ. Значне зниження рівня VEGF у сироватці крові, виявлене у зв'язку з ПЕ, може бути пов'язане з рівнем sFlt-1 [17]. Розчинна sFlt-1 зазвичай зв'язується з кількома проангіогенними білками, такими, як VEGF та PlGF, запобігаючи їхньому зв'язку з відповідними рецепторами ендотеліальних клітин. Розчинна sFlt-1 діє як сильний антагоніст шляхом зв'язування з VEGF та пригнічує його біологічну активність [18]. Як відомо, sFlt-1 є ендогенним антиангіогенним білком, який виробляється

у плаценті і нейтралізує проангіогенні білки VEGF і PlGF. Підвищення рівня сироваткової sFlt-1 (з одночасним зниженням рівня вільних фракцій VEGF і PlGF) виявлено при ПЕ і передре її розвитку. Ці зміни починаються за 5 тиж до маніфестації симптомів захворювання, спостерігається вміст sFlt-1 у 4 рази вищий, ніж при нормальній вагітності. Зворотні тенденції фіксують за рівнем сироваткової концентрації PlGF, що знижується у пацієнток з наступним розвитком ПЕ порівняно з контролем вже з 13–16-го тижня вагітності [19].

У дослідженні D. Raoumoud та співавторів підтверджений той факт, що ранній початок захворювання є більш загрозливим, позаяк призводить до більш вираженої дисфункції ендотелію. Під час тяжкої ПЕ плацентарні клітини виділяють велику кількість sFlt-1, який взаємодіє і нейтралізує ефекти VEGF та PlGF [20]. Чим вище рівень sFlt-1 у сироватці крові, тим нижче рівень VEGF і, як наслідок, більш виражена ендотеліальна дисфункція [21], що призводить до більш вираженого клінічного прояву. Це може бути пов'язано зі зменшенням маси внутрішньоутробно, що зазвичай ускладнює ПЕ. Зниження у сироватці крові рівня вільного VEGF було помітно більшим у разі раннього розвитку ПЕ разом із дуже низькою масою тіла при народженні порівняно з її маніфестацією на пізніх термінах [17]. Аналіз даних проспективного когортного багатодитячого дослідження вагітностей (n=772) засвідчив, що при одноплідній вагітності концентрація циркулюючих sFlt-1 і PlGF нижче, ніж при багатоплідній вагітності [22]. Е.А. Девятова вважає, що порушення балансу цих факторів відіграє важливу роль у патогенезі ПЕ. Чим раніше розвивається ПЕ, тим більшою мірою змінені концентрації біомаркерів. Той факт, що їхній вміст більшою мірою порушується при багатоплідній вагітності, може пояснювати, чому при багатоплідній вагітності набагато вище ймовірність розвитку ПЕ, яка у цьому випадку зазвичай виникає раніше, ніж при одноплідній вагітності [23].

Фактор росту плаценти (PlGF) – глікопротеїн з молекулярною масою 30–46 kDa, що належить до сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту – VEGF. PlGF збільшує тривалість життя, зростання і міграцію ендотеліальних клітин, бере активну участь у процесах неоангіогенезу. Під час вагітності PlGF забезпечує проліферацію позаворсинчастого трофобласта, посилює VEGF-індукований ангіогенез і проникність судин. При фізіологічному перебігу вагітності концентрація PlGF протягом I і II триместрів підвищується, а потім знижується. У жінок, у яких вагітність ускладнюється розвитком ПЕ у другій половині гестації, рівень PlGF у сироватці крові значно знижено у терміні 10–13 тиж, що сприяє прогнозуванню, ранній діагностиці і профілактиці цього ускладнення вагітності. Перевага PlGF у тому, що, по-перше, концентрація цього фактора росту відображає процеси плацентарної, ангіогенезу, інвазії цитотрофобласта у материнські спіральні артерії (достовірне зниження вмісту PlGF у сироватці крові свідчить про прогресування плацентарної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції); по-друге, вміст його завжди може бути вимірний у ранні терміни гестації [24].

ПЕ та синдром затримки розвитку плода щільно пов'язані з патогенними чинниками плацентарної недостатності [25, 26]. Під час вагітності, ускладненої затримкою росту плода, на відміну від випадків вагітності, ускладненої ПЕ, рівень PlGF у матері знижувався, але підвищення рівня sFlt-1 не відзначено. Це підтверджує гіпотезу про те, що зниження вмісту PlGF у разі затримки розвитку плода не пов'язане з надмірною кількістю sFlt-1 [27]. З огляду на те, що рівень PlGF асоціюється з розмірами плаценти, його зниження може відображати плацентарну недостатність, яка призводить до формування затримки розвитку плода.

Є дані про те, що концентрація ендотелію у плазмі крові матері (гомодимерний трансмембранний глікопротеїн і його

розчинна циркулююча форма у крові (sEng) – антиангіогенний фактор, який бере участь у патогенезі ПЕ) підвищується у разі розвитку ПЕ. Також є деякі доказові дані, що це підвищення передре клінічному початку захворювання і може спостерігатися, починаючи з I триместра вагітності. Дослідження *in vitro* встановили, що у пацієнток з ПЕ спостерігається підвищення експресії sEng у плацентарній тканині [23]. J. Lai та співавтори дослідили потенційну цінність концентрації sEng під час вагітності для прогнозування ПЕ. Рівень sEng вимірювали на 11–13-у та 30–33-у тижнях вагітності. За результатами дослідження було виявлено значне підвищення рівня sEng у групі ПЕ (1,39; ДІ: 0,94–2,18), ніж у контрольній групі (0,95; ДІ: 0,77–1,19), але суттєвої різниці між групами при терміні вагітності 11–13 тиж не було виявлено. Під час скринінгу за допомогою комбінації sEng у III триместрі та характеристик матері показники виявлення середньої і пізньої ПЕ становили відповідно 64,3 і 50,0% за частоти хибнопозитивного результату 10%. Автори вважають, що скринінг за материнськими характеристиками і рівнем sEng на 30–33-у тижні гестації може виявити більше вагітних, у яких згодом розвинеться ПЕ [27].

Також сьогодні важливе прогностичне значення як діагностичному маркеру ПЕ приділяють ембріонспецифічному білку PAPP-A (протеїн А, асоційований з вагітністю). У попередніх дослідженнях встановлено, що низька концентрація PAPP-A у сироватці крові на 11–13-у тижні вагітності пов'язана з подальшим розвитком ПЕ, синдромом затримки розвитку плода та спонтанними передчасними пологамі [28, 29]. На відміну від результатів цих досліджень, L.C. Roop та співавтори представили дані, за якими не було виявлено підвищення частоти розвитку ПЕ у разі зниження концентрації PAPP-A [30]. Чутливість показників тільки знижених концентрацій PAPP-A для діагностики ПЕ залишається на низькому рівні та коливається у великому діапазоні (від 6,5% до 23,1%). Деякі автори вважають, що найбільше значення має поєднання PAPP-A зі зміненими показниками доплерометрії у маткових артеріях у терміні 11–14 тиж, які підвищують діагностичну можливість прогнозування розвитку ПЕ у 3–4 рази [31, 32]. При аномальній плацентарній концентрації PAPP-A (11–13,6 тиж) – ПЗ 53,5–65% [36]; sEng (11–13,6 тиж) – ПЗ 30% [37]; PP13 (11–13,6 тиж) – ПЗ 37,5–43%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 66,7–77,1% [38, 39]; PAPP-A (11–13,6 тиж) – ПЗ 9,6–20,1%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 25–64,4% [40, 41].

У результаті аналізу досліджень біохімічних маркерів можна виділити прогностичну значущість (ПЗ) предикторів розвитку ПЕ: sFlt-1/PlGF у II триместрі (22–24 тиж) – ПЗ 82–88,5% [34, 35]; PlGF (11–13,6 тиж) – ПЗ 53,5–65% [36]; sEng (11–13,6 тиж) – ПЗ 30% [37]; PP13 (11–13,6 тиж) – ПЗ 37,5–43%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 66,7–77,1% [38, 39]; PAPP-A (11–13,6 тиж) – ПЗ 9,6–20,1%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 25–64,4% [40, 41].

Також проведені дослідження, які ілюструють екзосомальні мкРНК, що орієнтовані на ендотеліальні клітини та, зокрема, на ангіогенез. У дослідженнях Y. Zhang та співавторів, S.Y. Choi та співавторів і D.B. Chen та W. Wang у плацентарних зразках від пацієнтів з ПЕ, порівняно з нормотензивною контрольною групою, було виявлено значну кількість диференційованих генів, у тому числі мкРНК, які явно відіграють значну роль у регуляції розвитку плаценти та її функцій [42–44]. Fanzhen Hong та співавтори провели дослідження, у яких виявили, що експресія miR-126 була знижена і рівні мкРНК VEGF та білка були значно нижче у плаценті пацієнток з ПЕ порівняно з плацентою при нормотензивній вагітності. Позитивна кореляція була виявлена між рівнями VEGF мкРНК та miR-126. Крім того, гіперекспресія miR-126 суттєво підвищує експресію VEGF у клітинах BeWo, тоді як порушення регуляції miR-126 знижують експресію VEGF. Також в

інших дослідженнях щодо послабленої експресії miR-126 у преекламтичній плаценті спостерігалася кореляція рівнів miR-126 з плацентарним вираженням VEGF [45]. Yang та співавтори [46] повідомили про підвищення рівня miR-126 (miR-126* серед інших 20 miRNAs) у плазмі та плаценті, тоді як Yap та співавтори [47] повідомили про зменшення експресії miR-126 у пупкових ендотеліальних клітинах-попередниках та плацентах від преекламтичної вагітності. Це дослідження показало, що miR-126 знижує регуляцію експресії антиангіогенного гена PI3K-Akt, який бере участь у негативній регуляції сигнальних шляхів PI3K-Akt. Крім того, miR-126 продемонстрував проваскулогенну здатність, підвищуючи проліферацію, міграцію та ангіогенну здатність пупкових ендотеліальних клітин-попередників. Підвищена ангіогенна здатність була підтверджена у вагітних самок щурів, у яких miR-126 підвищував проростання судин, а також збільшував масу плаценти та плода [47]. Ці дані свідчать, що зменшення рівня miR-126 при ПЕ може погіршити розвиток судин у плацентарних системах, та демонструють те, що мікроРНК-126 може бути залучений до патогенезу ПЕ і може бути потенційним біомаркером цього захворювання.

Слід зазначити, що у дослідженнях, присвячених ролі мкРНК у розвитку ПЕ та як одного з важливих предикторів її розвитку, приділяють значну увагу маркеру гіпоксії miR-210 [48]. При цьому необхідно урахувати, що підвищення інтенсивності експресії miR-210 відображає і фізіологічну гіпоксію у І триместрі вагітності [49], яка є необхідною умовою для раннього розвитку плаценти. За даними С. Camps та співавторів, вміст мкРНК підвищується у відповідь на низький тиск кисню у різних типах клітин і при захворюваннях, асоційованих з гіпоксією [50].

У кількох дослідженнях встановлено, що експресія miR-210 збільшилася у пацієнтів з ПЕ, а підвищення регуляції miR-210 впливає на міграцію трофобластів та інвазію [51–55]. При ПЕ miR-210 є одним з мкРНК, яка послідовно виявляє високу експресію у плаценті [56–58] або її концентрація підвищена у цільовій крові матері [59, 60], особливо при тяжкій ПЕ [61]. Незважаючи на це у деяких дослідженнях було розглянуто цільові гени miR-210, які включають модуляторний фактор калієвого каналу-1 (KCMF-1) [58], мітохондріальний комплекс III [57], гідроксистероїд(17 β)дегідрогеназу-1 (HSD17B1) [62]. Результати дослідження Anton Lauren та співавторів свідчать, що підвищені рівні miR-210 призводять до зменшення додаткової інвазії ворсинчастих трофобластів через механізм, який залежить від мітоген-активованої протеїнкінази. Крім того, вони продемонстрували, що miR-210 може бути прогнозувальним і діагностичним біомаркером для ПЕ, тому що рівень miR-210 підвищується у сироватці крові за кілька місяців до появи її клінічних симптомів [63]. Усе це пов'язано зі зниженням інвазії трофобластів.

Для пояснення плацентарної теорії у патогенезі ПЕ також були проведені дослідження, у яких як фактор ризику розглянуто вплив розмірів та маси плаценти.

С. L'Abée та співавтори досліджували батьківські фактори, які впливають на плацентарну масу при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ), та повідомили, що маса плаценти збільшилася на 3,6 г для кожного додаткового кг/м² матері [64].

J.M. Wallace та співавтори провели дослідження плацентарної маси у 55 105 вагітних на підставі даних трьох груп, у якій увійшли плаценти з низькою масою – нижня третина (середня – 484 г), середньою масою – середня третина (середня – 622 г) та високою масою – верхня третина (середня – 788 г). Вони дійшли висновку, що маса плаценти у нижній третині була фактором ризику розвитку ПЕ ($P < 0,001$), тоді як плацентарна маса у верхній третині пов'язана з більш високим ризиком кесарева розтину, переносною вагітністю і великою масою тіла при народженні ($P < 0,001$). Ніякої коре-

ляції між рівнем ІМТ матері та плацентарною масою не було виявлено. У висновку автори зазначили, що як порушений ІМТ, так і зростання маси плаценти є незалежними факторами ризику розвитку ПЕ [65]. Kaur Prabhjot та співавторами було вивчено 100 плацент, з яких 75 випадків були пов'язані з ПЕ або гіпертензією, зумовленою вагітністю (досліджувана група), а 25 випадків пов'язані з нормотензивною вагітністю (контрольна група). До дослідження були залучені жінки всіх вікових груп, у яких співвідношення з періодом вагітності становило понад 35 тиж. За результатами дослідження було встановлено, що маса плаценти значно зменшується у досліджуваній групі. Середнє значення маси плаценти у досліджуваній групі становило 375,95 \pm 67,195 г, а у контрольній групі середня маса плаценти становила 458,28 \pm 42,13 г. Незважаючи на те що вміст фетоплацентарної маси продемонстрував відмінності за своїми значеннями, вона не була статистично значущою [66].

M.J. Quinn виявив, що судинні ураження і невеликий розмір плаценти були пов'язані з раннім розвитком ПЕ, тоді як у разі її розвитку у кінці ІІІ триместра розмір плаценти був збільшений [67].

У 2017 році Johanne Dyrvik та співавтори провели популяційне дослідження, у якому спостерігали жінок з двома послідовними вагітностями ($n = 186\,859$). У результаті спостереження відзначено, що серед жінок без ПЕ під час першої вагітності в 1,4% (2507/177 149) ПЕ діагностували під час другої вагітності. У цих жінок ризик розвитку ПЕ під час другої вагітності був пов'язаний з найнижчою плацентарною масою під час першої вагітності (коефіцієнт шансів (КШ) 1,30; 95% ДІ: 1,14–1,47). Автори припускають, що низька маса плаценти під час першої вагітності була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ПЕ під час другої вагітності. Крім того, жінки без ПЕ при першій вагітності мають високу плацентарну масу [68].

L.K. Proctor та співавтори продемонстрували зв'язок зменшення діаметра пуповини з масою плаценти та масою тіла новонароджених, який дозволив припустити, що тонка пуповина може зумовлювати розвиток плацентарної недостатності та призводить до обмеження росту плода [69].

Результати дослідження E.J. Siveska, яке було проведено у США, продемонстрували, що неадекватний ріст плода пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ПЕ. Зміни у розвитку плода, а також швидке старіння плаценти, навіть до підвищення артеріального тиску вище нормальних значень, можливо виявити за допомогою сканування, що становить діагностично найкращий варіант антенатального виявлення IUGR. Ці результати підтверджують гіпотезу, що ПЕ є неординарним розладом і вона може з'явитися, принаймні, у двох формах преекламтичної вагітності: із затриманням розвитку плода та з розвитком, що відповідає терміну гестації. Вагітні з затримкою розвитку плода часто народжують достроково, тоді як з нормальним розвитком плода частіше народжують у термін. Результати свідчать про те, що вимірювання розмірів плода є важливим предиктором для визначення розвитку ПЕ [70].

Отже, незважаючи на чисельність досліджень останніх десятиліть, які зумовили неймовірні успіхи у розумінні плацентарного патогенезу ПЕ, досконалих методик для рутинного використання на первинному етапі звернення вагітної не виявлено. Антиангіогенні фактори, такі, як sFlt-1, sEng, та проангіогенні фактори, такі, як VEGF, PlGF, виявилися перспективними біомаркерами, але їхнє використання у діагностиці ПЕ потребує подальшого дослідження. Прогностична цінність протеїнових маркерів PAPP-A та PP-13 при ізольованому визначенні є незначною та суперечливою. Дисрегуляція екзосомальних мікроРНК, miR-210 та miR-126 потребує подальшого, більш поглибленого вивчення зв'язку з ПЕ. Ці біомаркери мають деякі недоліки, такі, як відсутність висо-

кочутливості аналізу, нездатність щодо визначення раннього початку захворювання, низька специфічність, відсутність прогностичної цінності.

Результати невеликої кількості опублікованих досліджень стосовно зменшення розмірів та маси плаценти, особливо у І триместрі, свідчать про вірогідний вплив даних факторів на розвиток ПЕ. Ці результати є дуже цікавими з погляду прогностичної цінності, але для уточнення використання у ролі раннього предиктора ПЕ необхідна більша кількість досліджень.

Плацентарный синдром как вероятный фактор риска развития преэклампсии (Обзор литературы)

В.В. Артёмченко, Л.И. Берлинская

В обзоре современных исследований обобщены данные последних лет, в которых освещены вопросы, связанные с изучением патогенеза развития преэклампсии на основании теории нарушения плацентации. Рассмотрена модель плацентарной преэклампсии и факторов, которые изменяются еще до развития ее клинических проявлений. Уделено внимание анализу возможного сочетания плацентарных факторов, имеющих важное значение в предотвращении болезни, с точки зрения прогностической ценности.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарная дисфункция, биохимические маркеры, плацентарная масса.

ВИСНОВКИ

Отже, більш поглиблене розуміння патогенезу може сприяти можливості раннього оцінювання ризику розвитку прееклампсії (ПЕ), що дозволить розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини. Саме тому методи ранньої діагностики та профілактики розвитку ПЕ потребують подальших досліджень для уточнення доцільності їхнього використання у клінічній практиці.

Placental syndrome as possible risk factor for preeclampsia development (Literature review)

V.V. Artyomenko, L.I. Berlinskaya

The modern studies review summarizes the data of recent years, which covers issues related to the preeclampsia pathogenesis study on the placental disturbances theory basis. The model of placental preeclampsia and factors that change before the development of its clinical manifestations is considered. Attention is paid to the placental factors possible combination analysis the are important in preventing the disease in terms of prognostic value.

Key words: preeclampsia, placental dysfunction, biochemical markers, placental weight.

Сведения об авторах

Артёмченко Владимир Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (050) 316-44-87. E-mail: vartyomenko2017@gmail.com

Берлинская Людмила Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65023, г. Одесса, ул. Пастера, 9; тел.: (093) 304-57-07. E-mail: ludaberlinskaja@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зайченко А.В. Современные аспекты фармакологической коррекции плацентарной дисфункции/ И.М. Рыженко, А.В. Кудина, Н.Я. Павленко, А.В. Андриянчиков // Провизор. – 2008. – № 9. – С. 47–51.
2. Cain MA. Pregnancy as a window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes/ Salemi JL, Tanner JP, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – № 215 (4). – P. 484.e1 – 484.e14.
3. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – № 49. – P. 7–9. DOI: 10.1002/uog.17378
4. Alanis M.C. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn / Johnson D.D. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – № 199 (3). – P. 262.e1. – 262.e 6.
5. Radzinsky V.E. Prevention of reproductive losses: strategy and tactics. Featured Media Education Seminar «Innovation sinobstetric sandgyn ecology from the stand point of evidence-based medicine» // Newsletter. – M: Editorial Board Status Praesens. – 2014. – P. 24.
6. Redman CW. Pre-eclampsia: Definitions, paternal contributions and a four stage model/ Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardio-vascular Health. – 2011. – № 1 (1). – P. 2–5.
7. Redman CW. Immunology of preeclampsia/ Sargent IL //Am J Reprod Immunol. – 2010. – № 63 (6). – P. 534–43.
8. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis// Hypertension. – 2008. – № 51 (4). – P. 970–5.
9. Burton GJ. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy/ Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. // Placenta. – 2009. – № 30 (6). – P. 473–82.
10. Redman CWG. The six stages of preeclampsia// Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2014. – № 4 (3). – P. 246.
11. Redman CW. Preeclampsia: a multi-stress disorder/ Rev Med Interne. – 2011. – № 32 (1). – P. 41–4.
12. Redman CW. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view/ Sargent IL. // Placenta. – 2009. – № 30 (1). – P. 38–42.
13. Jim B. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia/ Phipps E., Polsani S.// Advances in Chronic Kidney Disease. – 2013. – № 20 (3). – P. 271–279.
14. Romero R. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate/ Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. //J Matern Fetal Neonatal Med. – 2008. – № 21 (1). – P. 9–23.
15. Иванец Т.Ю. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности /М.Л. Алексеева, Е.А. Гончарова, З.С. Ходжаева, О.В. Вавина// Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – P. 83–87.
16. Kleinrouweler C. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. / Wiegierinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, von Dadelnszen P, Mol B, Pajkrt E // VJOG. – 2012. – № 119. – P. 778–787.
17. Kwame Adu-Bonsaffoh. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia in Ghanaian women / Daniel Ansong Antwi , Ben Gyan and Samuel Amenyi Obed //BMC Physiology. – 2017. – № 17. – P. 5.
18. George EM. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia/ Granger JP. // Expert Rev Obstet Gynecol. – 2010. – № 5 (5). – P. 557–566.
19. Саркисова Е.И. Способы прогнозирования тяжелых форм эклампсии на ранних сроках беременности/ А.В. Орлов// Медицинский вестник Юра России. – 2013. – № 4. – С. 21–25.
20. Raymond D. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia/ Peterson E. // Obstet Gynecol Surv. – 2011. – № 66 (8). – P. 497–506.
21. Uzan J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management/ Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, M. // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – № 7. – P. 467–74.
22. Boucoiran L. Risks for Preeclampsia and Small for Gestational Age: Predictive Values of Placental Growth Factor, Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1, and Inhibin A in Singleton and Multiple-Gestation Pregnancies / Thissier-Levy S., Wu Y.r MD, Wei S. et al. //Am. J. Perinatal. – 2013. – № 30. – P. 607–612.
23. Девятова Е.А. Вечные проблемы акушерства – преэклампсия, преждевременные роды/ Лекарственный справочник «ГЭОТАР». – 2015. <http://www.lsgeotar.ru/vechniye-problemi-akusherstva-preeklampsiya-prezhdevremenniye-rod.html>
24. Маланина Е.Н. Комбинированный скрининг преэклампсии в 11–14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов / Медведев М.В. //Пренат. диаг. – 2011. – № 3. – С. 197–207.
25. Akolekar R. Prediction of early,

- intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks/ Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH // *Prenat Diagn.* – 2011. – № 31. – P. 66–74.
26. Elisa Lurba. Update on the Pathophysiological Implications and Clinical Role of Angiogenic Factors in Pregnancy/ Fatima Crispi, Stefan Verloren // *Fetal Diagn Ther.* – 2015. – № 37. – P. 81–92.
27. Lai J. Maternal Serum Soluble Endoglin at 30–33 Weeks in the Prediction of Preeclampsia / Syngelaki A., Poon L.C.Y., Nucci A., Nicolaides K.H. // *Fetal Diagn Ther.* – 2013. – № 33. – P. 149–155.
28. Crosley E.J. First-trimester levels of pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2) in the maternal circulation are elevated in pregnancies that subsequently develop preeclampsia/ Durland U, Seetharam K, MacRae S, Gruslin A, Christians JK. // *Reprod Sci.* – 2014. – № 21. – P. 754–80.
29. Odibo AO. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction/ Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, et al. // *Placenta.* – 2011. – № 32. – P. 333–338.
30. Poon L.C. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks/ Stratieva V., Piras S. et al. // *Prenat Diagn.* – 2010. – № 30 (3). – P. 216–223
31. Шалина Р.И. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? / Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2010. – 9 (4). – С. 82–87.
32. Zhong Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction/ Tuuli M., Odibo A.O. // *Prenat Diagn.* – 2010. – № 30. – P. 293.
33. Anderson U.D. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia/ Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. // *Placenta.* – 2012. – № 33. – P. 42–47.
34. Verloren S. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia/ Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz I., Moertl M.G., Pape J., Dudenhausen J.W., Denk B., Stepan H. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – № 202 (2). – P. 161.e1–161.e11.
35. Olsson M.G. The lipocalin alpha1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species/ Olofsson T., Tapper H., Åkerström B. // *Free Radic Res.* – 2008. – № 42 (8). – P. 725–736.
36. Akolekar R. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks/ Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H. // *Prenat Diagn.* – 2011. – № 31 (1). – P. 66–74.
37. Foidart J.M. Maternal plasma soluble endoglin at 11–13 weeks gestation in preeclampsia/ Munaut C., Chantraine F., Akolekar R., Nicolaides K.H. // *Ultrasound Obstet Gynec.* – 2010. – № 35 (6). – P. 680–687.
38. Akolekar R. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia/ Syngelaki A., Beta J., Kocylowski R., Nicolaides K.H. // *Prenat Diagn.* – 2009. – № 29 (12). – P. 1103–1108.
39. Khalil A. First-trimester markers for the prediction of preeclampsia in women with a-priori high risk/ Cowans N.J., Spencer K., Goichman S., Meiri H., Harrington K. // *Ultrasound Obstet Gynec.* – 2010. – № 35(6). – P. 671–679.
40. Odibo A.O. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction/ Zhong Y., Longtine M., Tuuli M., Odibo L., Cahill A.G., Macones G.A., Nelson D.M. // *Placenta.* – 2011. – № 32(4). – P. 333–338.
41. Poon L.C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia/ Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – № 33(1). – P. 23–33.
42. Zhang Y. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in preeclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease/ Fei M, Xue G, et al. // *J Cell Mol Med.* – 2012. – № 16. – P. 249–259.
43. Choi SY. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA-based microarray/ Yun J, Lee OJ, et al. // *Placenta.* – 2013. – № 34. – P. 799–804.
44. Chen DB. Human placental microRNAs and preeclampsia/ Wang W. // *Biol Reprod.* – 2013. – № 88. – P. 130.
45. Fanzhen Hong. Decreased placental miR-126 expression and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia/ Yuyang Li and Yongping Xu // *Journal of International Medical Research.* – 2014. – № 42(6). – P. 1243–1251.
46. Yang S. Deregulated microRNA species in the plasma and placenta of patients with preeclampsia/ Li H., Ge Q., Guo L., Chen F. // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – № 12. – P. 527–534.
47. Yan T. MicroRNA-126 regulates EPCs function: implications for a role of miR-126 in preeclampsia/ Liu Y., Cui K., Hu B., Wang F., and Zou L // *J. Cell. Biochem.* – 2013. – № 114. – P. 2148–2159.
48. Mouillet J.F. MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts/ Chu T., Nelson D.M., Mishima T., Sadovsky Y. // *FASEB J.* – 2010. – № 24 (6). – P. 2030–2039.
49. Huang X. Hypoxia inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation/ Ding L., Bennewith K.L., Tong R.T., Welford S.M., Ang K.K. et al. // *Mol. Cell.* – 2009. – № 35 (6). – P. 856–867.
50. Camps C. Hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer/ Buffa F.M., Colella S., Moore J., Sotiriou C., Sheldon H., Sheldon H., Harris A.L., Gleadle J.M., Ragoussis J. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – № 14 (5). – P. 1340–1348.
51. Zhang C. Placental miR-106a-363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta/ Li Q, Ren N, Li C, Wang X, Xie M, et al. // *Placenta.* – 2015. – № 36. – P. 250
52. Ura B. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia/ Feriotto G, Monasta L, Bilel S, Zweyer M, Celeghini C. // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2014. – № 53(2). – P. 232–234.
53. Luo R. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1/ Shao X, Xu P, Liu Y, Wang Y, Zhao Y, et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 64. – P. 839–845.
54. Xu P. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy/ Zhao Y, Liu M, Wang Y, Wang H, Li YX, et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 63. – P. 1276–1284.
55. Anton L. MiR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia/ Oларерин-George AO, Schwartz N, Srinivas S, Bastek J, Hogenesch JB, et al. // *Am J Pathol.* – 2013. – № 183. – P. 1437–1445.
56. Liu C. MiR-210: an important player in the pathogenesis of preeclampsia/ Zhou Y., and Zhang Z. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – № 16. – P. 943–944.
57. Muralimanoharan S. MiR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia/ Maloyan A., Mele J., Guo C., Myatt L.G., Myatt L. // *Placenta.* – 2012. – № 33. – P. 816–823.
58. Luo R. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1/ Shao X., Xu P., Liu Y., Wang Y., Zhao Y., et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 64. – P. 839–845.
59. Anton L., miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia/ Oларерин-George A.O., Schwartz N., Srinivas S., Bastek J., Hogenesch J.B., et al. // *Am. J. Pathol.* – 2013. – № 183. – P. 1437–1445.
60. Murphy M.S. Differential expression of plasma microRNA in preeclamptic patients at delivery and 1 year postpartum/ Casselman R.C., Tayade C., Smith G.N. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – № 213. – P. 367–369.
61. Xu P. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy/ Zhao Y., Liu M., Wang Y., Wang H., Li Y.X., et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 63. – P. 1276–1284.
62. Ishibashi O. Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia/ Ohkuchi A., Ali M.M., Kurashina R., Luo S.S., Ishikawa T., et al. // *Hypertension.* – 2012. – № 59. – P. 265–273.
63. Lauren Anton. miR-210 Inhibits Trophoblast Invasion and Is a Serum Biomarker for Preeclampsia/ Anthony O. Oларерин-George, Nadav Schwartz, Sindhu Srinivas, Jamie Bastek, John B. Hogenesch, Michal A. // *Elovtz The American Journal of Pathology.* – 2013. – № 183(5). – P. 1437–1445.
64. L'Abée C. Parental factors affecting the weights of the placenta and the offspring/ Vrieze I, Kluck T, Erwich JJHM, Stolk RP, Sauer PJJ. // *J Perinat Med.* – 2011. – № 39. – P. 27–34.
65. Wallace J.M. Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies/ G.W. Horgan, S. Bhat-tacharya // *Placenta.* – 2012. – № 33. – P. 611–618.
66. Prabhjot Kaur. Placental weight, birth weight and fetal outcome in preeclampsia and normotensive pregnancies/ Subhash Kaushal, Kuljit Singh and Ashish Sharma // *International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences.* – 2013. – № 3. – P. 31–34.
67. Quinn M.J.. Preeclampsia: 2 placental phenotypes, 1 etiology? // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – № 211(3). – P. 313–314.
68. Johanne Dypvik. Placental weight in the first pregnancy and risk for preeclampsia in the second pregnancy: A population-based study of 186 859 women/ Sandra Larsen, Camilla Haavaldsen, Anne M. Jukic, Lars J. Vatten, Anne Eskild // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2017. – № 214. – P. 184–189.
69. Proctor L.K. Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology/ B. Fitzgerald, W.L. Whittle, N. Mokhtari, E. Lee, G. Machin, J.C.P. Kingdom, S.J. Keating // *Placenta.* – 2013. – № 34. – P. 62–66.
70. Siveska E.J. Fetal Growth and Body Proportion during Pre-Eclamptic Pregnancy / Jasovic V // *Obstet Gynecol Int J.* – 2015. – № 2 (3): 00038. DOI: 10.15406/ogij.2015.02.00038