

# Прогнозування прееклампсії (Огляд літератури)

Т.Г. Романенко<sup>1</sup>, Т.М. Ігнатюк<sup>2</sup>, О.М. Суліменко<sup>1</sup>, Н.В. Єсип<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>МЦ «ISIDA-IVF», м. Київ

У статті наведено огляд сучасної літератури щодо прогнозування прееклампсії. Гіпертензивні розлади під час вагітності є однією з основних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі. Прогностична модель – це альтернативна основа для клінічної практики, що дає можливість для прогнозування результатів і прийняття рішень щодо їхнього поліпшення. Наведено прогностичну цінність та специфічність цих моделей для можливого їхнього впровадження у практику. Проведено огляд практичних рекомендацій основних світових профільних організацій щодо використання прогностичних моделей.

**Ключові слова:** прееклампсія, прогнозування, вагітність, материнська смертність, гіпертензія, біохімічні маркери, доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу.

Гіпертензивні розлади стають дедалі більш поширеною проблемою, з якою стикаються жінки усього світу під час вагітності. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВООЗ), у розвинених країнах на частку гіпертензивних ускладнень, які стали причиною материнської смертності, припадає близько 30% випадків. Разом з передчасним відшаруванням плаценти, затримкою росту плода і невиношуванням вагітності прееклампсія належить до «великих акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов'язаних з патологією плацентації. Понад 75% материнської смертності припадає на чотири причини: прееклампсія, сепсис, кровотечі і екстрагенітальні захворювання [1–3].

Отже, прееклампсія спільно з інфекційними ускладненнями і акушерськими кровотечами становить «смертельну тріаду», що є основною причиною материнської смерті. Слід відзначити, що прееклампсія залишається однією з основних причин захворюваності новонароджених (640–780‰) та перинатальної смертності (18–30‰). Крім того, прееклампсія пов'язана зі стресом і подальшою післяпологовою депресією [4–6].

Згідно з ВООЗ, тяжка прееклампсія ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей і в структурі прямих причин материнської смертності (МС), як і раніше, посідає друге місце і становить близько 14%. Та все ж слід зазначити, що означені вище причини материнських втрат, пов'язаних з гіпертензивними розладами, на конгресі FIGO (2018 р.) у Ріо-де-Жанейро представлені як попереджувані, що спонукає медичну спільноту до пошуку ефективних та точних методів прогнозування виникнення цих гіпертензивних розладів, до спектра яких належить прееклампсія [7–9].

На сьогодні в Україні прийнято прогнозувати розвиток прееклампсії на підставі наявності у вагітної тих чи інших клініко-анамнестичних факторів ризику [10]. Західні джерела вважають за доцільне також групувати останні у дві категорії – чинники високого та помірного ризику [11]. Важливість їхнього диференціювання полягає у доцільності призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як засобу профілактики за конкретних умов.

У табл. 1 наведені відповідні категорії факторів ризику і тактика лікаря у випадку їхнього виявлення. Однак ретроспективне оцінювання анамнестичних даних часто ускладнюється відсутністю достовірних записів в амбулаторних картах вагітних, власною необізнаністю жінки щодо наявності чи відсутності у неї тих чи інших медичних проблем та, у більш глобальному плані, недостатнім діагностуванням їх у населення країни в цілому. Також встановлено, що аналіз даних з анамнезу матері дозволив виявити лише 37% жінок з встановленим пізніше раннім маніфестом прееклампсії і 29% з пізнім маніфестом прееклампсії при показнику хибнопозитивних результатів на рівні 5% [12].

У табл. 1 наведені відповідні категорії факторів ризику і тактика лікаря у випадку їхнього виявлення.

Однак ретроспективне оцінювання анамнестичних даних часто ускладнюється відсутністю достовірних записів в амбулаторних картах вагітних, власною необізнаністю жінки щодо наявності чи відсутності у неї тих чи інших медичних проблем та, у більш глобальному плані, недостатнім діагностуванням їх у населення країни в цілому. Також встановлено, що аналіз даних з анамнезу матері дозволив виявити лише 37% жінок з встановленим пізніше раннім маніфестом прееклампсії і 29% з пізнім маніфестом прееклампсії при показнику хибнопозитивних результатів на рівні 5% [12].

Таблиця 1

**Фактори ризику розвитку прееклампсії та профілактика розвитку захворювання відповідно до групи ризику [11]**

Рівень ризику	Фактори ризику	Рекомендації
Високий	Прееклампсія в анамнезі Багатоплідна вагітність Хронічна артеріальна гіпертензія Цукровий діабет 1-го або 2-го типу Захворювання нирок Аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром)	Рекомендовані низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) за наявності одного чи більше факторів з даної групи
Помірний	Відсутність пологів в анамнезі Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м <sup>2</sup> ) Прееклампсія у близьких родичок (мати або сестра) Соціодемографічні фактори (приналежність до афроамериканців, низький соціально-економічний статус) Вік ≥35 років Окремі дані акушерського анамнезу (низька маса тіла дитини при народженні, малий для гестаційного віку плід при попередній вагітності, несприятливі наслідки попередньої вагітності, тривалий (>10 років) інтервал між вагітностями)	Вирішити питання про призначення низьких доз АСК у випадку наявності ≥2 факторів з даної групи
Низький	Попередня вагітність без ускладнень з терміновими пологами	Не рекомендоване застосування низьких доз АСК

У Великій Британії Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) встановив критерії оцінки високого ризику розвитку прееклампсії. До факторів високого ризику належать:

- гіпертензія при попередніх вагітностях,
- хронічна патологія нирок,
- аутоімунні захворювання,
- цукровий діабет,
- гіпертонічна хвороба.

До факторів помірного ризику належать:

- перша вагітність,
- вік 40 років і більше,
- інтервал між вагітностями більше 10 років,
- індекс маси тіла при першому візиті 35 кг/м<sup>2</sup>,
- епізоди прееклампсії у сімейному анамнезі [13].

У США, згідно з матеріалами Американського коледжу акушерства і гінекології (ACOG), розгляд медичної історії для оцінювання факторів ризику в даний час – найкращий і єдиний рекомендований скринінговий підхід щодо прееклампсії. Факторами ризику є:

- перша вагітність,
- вік понад 40 років,
- індекс маси тіла 30 кг/м<sup>2</sup>,
- вагітність, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ),

– прееклампсія при попередніх вагітностях,

- наявність прееклампсії у сімейному анамнезі,
- хронічна гіпертензія,
- хронічні захворювання нирок,
- цукровий діабет,
- системний червоний вовчак або тромбоемболія [14].

Згідно з рекомендаціями NICE, всім вагітним групи високого ризику повинні бути призначені низькі дози АСК. Однак ефективність скринінгу по материнським факторам згідно з NICE становить 41% для прееклампсії у терміні 32 тиж, 39% – при прееклампсії у терміні 37 тиж і 34% – у випадках прееклампсії у терміні 37 тиж.

У разі використання скринінгу, рекомендованого ACOG, прееклампсія до 32 тиж визначається у 94%, до 37 тиж – у 90% і при терміні понад 37 тиж – у 89%. Але хибнопозитивні результати становлять 64,2%. Отже, у випадках з рекомендаціями ACOG близько двох-трьох частин популяції класифікують як позитивні під час скринінгу [15].

Орієнтуючись на наявність факторів ризику у першу чергу береться до уваги наявність прееклампсії під час попередніх вагітностей. Однак достеменно відомо, що дане ускладнення може виникнути і без наявності факторів ризику, з одного боку, а з іншого боку – найчастіше це ускладнення розвивається при першій вагітності. Як в даних ситуаціях оцінити індивідуальний ризик для вагітної та не допустити першого епізоду прееклампсії? Крім того, якщо оцінити кількість вагітних, які повинні бути віднесені до групи високого ризику на підставі тільки факторів ризику (за умови досить високої поширеності у першу чергу цукрового діабету та ар-

		Істинний діагноз		
		Наявність захворювання	Відсутність захворювання	
Результат тесту	Позитивний	<b>a</b> Істиннопозитивні результати	<b>b</b> Хибнопозитивні результати	a+b
	Негативний	<b>c</b> Хибнонегативні результати	<b>d</b> Істиннонегативні результати	c+d
		a+c	b+d	

$$\text{Чутливість} = \frac{a}{a+c}$$

$$\text{Специфічність} = \frac{d}{d+b}$$

$$\text{Прогностична цінність позитивного результату (PPV)} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{Прогностична цінність негативного результату (NPV)} = \frac{d}{c+d}$$

$$\text{LR+} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$$

$$\text{LR-} = \frac{c/(a+c)}{d/(b+d)}$$

Мал. 1. Параметри визначення прогностичної цінності діагностичних тестів [20]

теріальної гіпертензії), то стає зрозумілим, що багато жінок будуть віднесені до цієї групи високого ризику, але у частини з них прееклампсія не виникне і призначення АСК виявиться необґрунтованим.

Особлива проблема виникає у жінок з наявністю артеріальної гіпертензії до вагітності: як прогнозувати можливе приєднання прееклампсії? Як ефективно провести диференціальну діагностику у разі появи протеїнурії (або її збільшення) після 20 тиж вагітності, за наявності інших клінічних ознак прееклампсії (головний біль, набряки, порушення зору), при зниженні ефективності застосовуваних гіпотензивних препаратів (підвищення артеріального тиску на тлі схеми лікування, яка раніше дозволяла його успішно контролювати)? Тому постає проблема у пошуку інших клініко-лабораторних тестів, які б характеризувалися високою чутливістю та специфічністю, а також мали низку інших переваг під час скринінгу. При цьому слід зазначити, що зростає значення диференційованого підходу до проблеми прогнозування раннього та пізнього маніфесту прееклампсії. Це пов'язано, у першу чергу, з вдосконаленням розуміння патогенезу цих захворювань, відмінності якого диктують потребу шукати різні клінічні та біохімічні маркери і фактори ризику. Зокрема варіантом ранньої прееклампсії вважають такий випадок захворювання, який розвинувся до 34 тиж вагітності. Ключовим у його розвитку вважають порушення процесів інвазії трофобласта, перебудови спіральних артерій та подальної ендотеліальної дисфункції на основі дисбалансу біологічно активних речовин [16, 17].

Оцінювання прогностичної цінності тесту на базі аналізу LR+ (Positive likelihoodratio) та LR- (Negative likelihoodratio)

Рівень прогностичної цінності тесту	LR+	LR-
Низький	<5	>0,2
Помірний	5–9,9	0,11–0,1
Високий	≥10	≤0,1

Оцінювання прогностичної цінності тесту на базі аналізу площі під ROC-кривою (AUC)

Показник AUC	Рівень діагностичної цінності тесту
0,9–1,0	Excellent / Відмінний
0,8–0,9	Very good / Дуже добрий
0,7–0,8	Good / Добрий
0,6–0,7	Sufficient / Достатній / Задовільний
0,5–0,6	Bad / Низький / Поганий
<0,5	Test not usefull / Тест непридатний

Пізня преєклампсія, тобто та, яка розвинулася з 34 тиж гестації, зазвичай зумовлена наявністю у вагітної метаболічних та гемодинамічних порушень у прихованому стані. Тому тести, які могли б передбачити розвиток більш ранньої форми захворювання, не завжди з такою самою ефективністю можуть спрогнозувати настання пізньої преєклампсії [18, 19]. Окрім того, пошук ідеального тесту неефективний за умови оцінювання одного конкретного фактора – часто він ґрунтується на мультифакторному аналізі, що дозволяє підвищувати специфічність та чутливість тесту, що буде проілюстровано у подальшому описі. На сьогодні існує низка тестів, які з різним ступенем прогностичної точності свідчать про можливість розвитку преєклампсії у перспективі. Серед них є клініко-лабораторні параметри, які отримує лікар первинної ланки у ході спостереження за вагітною та які фіксуються у відповідній документації [10], і специфічні показники, які потребують виконання додаткових лабораторних та інструментальних тестів.

Також досить важливим є оцінювання площі під ROC-кривою (receiver operating characteristic curve – ROC-curve), зі збільшенням якої росте і прогностична цінність тесту [22] (табл. 3).

### Клініко-інструментальні параметри

Вимірювання **артеріального тиску (АТ)** є не лише рутинною процедурою у ході спостереження вагітності, а й опцією, необхідною для власне діагностування наявності гіпертензивних розладів у вагітної. Межовий показник 140/90 є визнаним критерієм наявності артеріальної гіпертензії у вагітних та невагітних осіб загальної популяції [23]. Однак зважаючи на його походження саме з не акушерської практики, фахівці визнають, що для популяції молодих здорових вагітних жінок означені цифри можуть виявитися неактуальними [24]. Розвиток ускладнень гестації, які асоційовані з гіпертензивними розладами, трапляються і у жінок зі значеннями параметра, меншими за 140/90. Разом з тим, підвищення АТ з 32-го тижня вагітності може сигналізувати про розвиток преєклампсії навіть за цифр АТ, що не перевищують 140/90 [24]. Це ще раз свідчить про важливість регулярного спостереження за даним показником та ретельності фіксації отриманих результатів у медичній документації [10]. Також відзначають важливість вимірювання не лише систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), а й обрахунку середнього АТ (СерАТ, MAP – mean arterial pressure) [25]. Однак конкретних порогових значень цього показника, які б свідчили про ризик розвитку преєклампсії, у літературі не наведено. Тим не менше, поєднаний аналіз даних анамнезу (гестаційний вік на момент

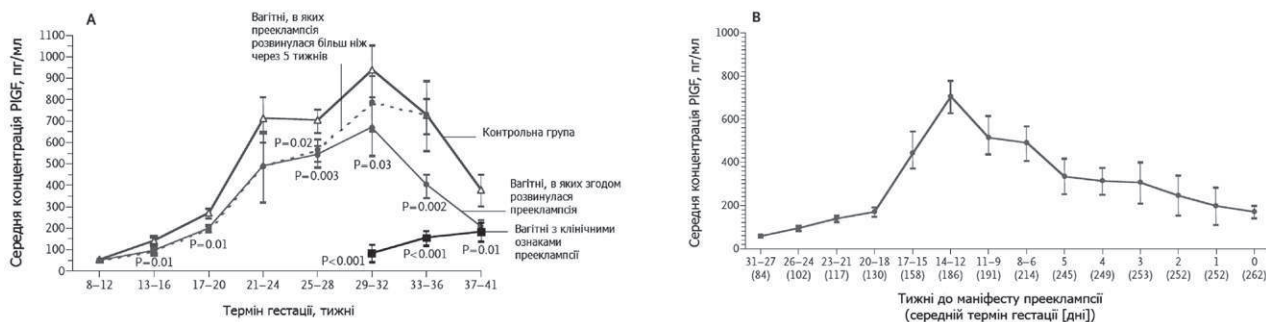
скринінгу, маса тіла та зріст жінки, расова приналежність, тютюнопаління, наявність хронічної гіпертензії, випадків преєклампсії у родині та у власне жінки при попередніх вагітностях) та СерАТ дозволив передбачити розвиток преєклампсії з помірною прогностичною цінністю [26], причому повторний аналіз у період з 20-го до 24-го тижня гестації як доповнення до такого у 11–13 тиж дозволив підвищити показники прогностичної цінності. Інше дослідження свідчило, що вимірювання СерАТ автоматизованим пристроєм дозволило виявити 60% жінок, у яких згодом розвинувся ранній маніфест преєклампсії [27].

I. Cetin зі співавторами у своєму дослідженні встановили, що навіть невеликі зміни АТ є маркером розвитку преєклампсії [28]. Жінки, у яких згодом розвивається преєклампсія, мають більш високі цифри САТ і СерАТ до настання клінічних симптомів преєклампсії [29].

В одному з мета-аналізів 2008 р., який включав понад 60 000 жінок, у тому числі 3300 випадків преєклампсії, констатовано, що СерАТ краще прогнозує преєклампсію у I або II триместрі, ніж САТ або ДАТ [30]. Ще один тест, який рутинно використовується у клінічній практиці лікаря, є визначення **білка у сечі**, причому залежно від стану вагітної, рівня надання допомоги використовують або загальний аналіз сечі, експрес-тести, або ж визначення добової протеїнурії. Особливу увагу слід звернути на впровадження нових показників, а саме оцінювання мікроальбумінурії, яке хоча і показало високий рівень істинно негативних результатів, проте є проблемним у впровадженні у практику [31]. Аналогічно співвідношення альбумін/креатинін у сечі визначалося підвищенням у вагітних, у яких згодом розвинулася преєклампсія, однак у комбінації з іншими методами цей параметр не давав суттєвої переваги щодо прогностичної цінності тесту [12].

Серед інструментальних методів заслуговує на увагу доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу. Вважається, що такі параметри, як індекс опору та індекс пульсації маткових артерій, мають важливе прогностичне значення щодо розвитку раннього маніфесту преєклампсії, позаяк незавершена перебудова спіральних артерій зі збереженням їхньої чутливості до вазопресорних речовин є ключовою ланкою патогенезу цього варіанта захворювання [32]. Зокрема, зростання індексу опору ще у 90-х роках минулого століття розглядалося як ймовірний предиктор розвитку поєднаної преєклампсії; чутливість методу була визнана на рівні 78%, специфічність – 45% [33].

Щодо конкретних досліджень у прогнозуванні розвитку преєклампсії, то складність їхнього адекватного оцінювання полягає у використанні різних показників та технік. Разом з



**Мал. 2. Концентрація PlGF у сироватці крові у різні терміни гестації у здорових вагітних та тих, у яких з часом розвинулася преєклампсія (А), і залежно від терміну до манифесту преєклампсії (В) [50]**

тим, більшість погоджується, що діагностична цінність методу є вищою у II триместрі, ніж у I [21]. Наголошується на недоцільності використання даного методу як скринінгового у жінок, які народжують вперше, у перший та ранній періоди II триместра [34]. Ще одним логічним заключенням є те, що метод недостатньо ефективний для прогнозування настання пізнього манифесту преєклампсії, позаяк патогенез цієї форми відрізняється від такого для раннього манифесту преєклампсії [35, 36].

Щодо використання методу у II триместрі, то у низці досліджень встановлено, що метод визначення індексу опору маткових судин має чутливість на рівні 26–89% та специфічність на рівні 86–96% [37]. На підставі показників LR+ і LR-, які становили 5,9 та 0,55 відповідно, встановлено, що метод має помірну прогностичну цінність щодо розвитку преєклампсії. Інший огляд ставить на перше місце за параметрами прогностичної цінності визначення індексу пульсації разом з оцінюванням наявності так званого діастолічного нотчингу («вімки» на кривій діастолічного кровотоку), які дозволяють отримати тест з рівнем специфічності 98–99% [38].

В одному з останніх мета-аналізів встановлено, що виявлення величини індексу пульсації вище 90 перцентилів дозволяє встановити 59% випадків преєклампсії [39]. Однак у цьому самому мета-аналізі відзначається, що проведення даного дослідження як скринінгового у II триместрі не вплинуло на рівень розвитку ускладнень для матері та плода, у тому числі перинатальних втрат. Тим не менше, використання доплерометричного дослідження фетоплацентарного кровотоку у поєднанні з оцінюванням показників АТ та індексу маси тіла жінки дозволяє покращити показники прогностичної цінності такого тестування [40].

Інша комбінація прогностичних маркерів – даних анамнезу (віку, маси тіла, паритету, виявлення преєклампсії при попередніх вагітностях, передчасних пологів, наявність цукрового діабету та хронічної артеріальної гіпертензії) та показників САТ, ДАТ, СерАТ та індексу пульсації у початковому дослідженні демонструвала високу прогностичну цінність [41], однак перевірочне дослідження виявило таку на рівні помірної [42]. Також використання цього методу у поєднанні з аналізом анамнезу пацієнтки дозволило з більш високою ефективністю прогнозувати настання пізнього манифесту преєклампсії, хоча такий показник прогностичної цінності методу, як AUC, становив усього 0,66 за умов комбінування методів та 0,6 при ізольованому використанні доплерометрії (див. табл. 3).

В одну з прогностичних моделей попри дані щодо переважання ефективності доплерометрії у II триместрі все таки залучено цей показник до оцінювання для раннього прогнозування розвитку преєклампсії. Вона включала дані анамнезу (наявність хронічної гіпертензії, преєклампсії в анамнезі, передіснуючого цукрового діабету, індексу маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), наявність білатерального діастолічного нотчингу при доп-

плерометрії кровотоку системи мати–плацента–плід, рівнів медіани (MoM) PAPP-A <10-го центиля та характеризувалася помірно прогностичною цінністю як під час первинного аналізу, так і під час перевірочного дослідження [43]. Однак використана у дослідженні модель перевірочного оцінювання викликає певні перестороги щодо правильності інтерпретування результатів [21]. Це ще раз доводить, що подальше вивчення теми та використання моделей оцінювання різних показників дозволить з максимальною ефективністю передбачати виникнення несприятливих станів під час вагітності.

#### Використання серологічних біомаркерів для прогнозування розвитку преєклампсії

Існує низка ймовірних серологічних маркерів прогнозування настання преєклампсії. Більшість з них продукуються клітинами трофобласта і забезпечують його інвазію та адекватну перебудову судинного русла матки [44]. Ангіогенез є ключовим процесом формування плацентарної васкулярної системи. Ангіогенні фактори і їхні рецептори є важливими регуляторами розвитку кровоносної системи плаценти [45]. Основними факторами процесу ангіогенезу є VEGF і PlGF. Добре вивченими сироватковими маркерами преєклампсії є судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) і плацентарний фактор росту (PlGF), а також їхні антагоністи – розчинна fms-тирозинкіназа-1 (sFlt-1) і розчинний ендоглін (sEng) [46–48].

**Фактор росту плаценти (PlGF, PGF)** – білок, що належить до родини факторів росту ендотелію і відіграє важливу роль в ангіогенезі [49]. Нормальна динаміка показника PlGF під час вагітності полягає у його поступовому зростанні протягом I та II триместрів з піковими показниками у 29–32 тиж і з подальшим його зниженням, тоді як у жінок з преєклампсією він знижується. У ході досліджень було достовірно встановлено, що у разі вагітності, ускладненої преєклампсією, рівень PlGF значно знижений щодо рівня для відповідного гестаційного віку. І найголовніше – таке зниження відзначається вже з I триместра, що дозволяє використовувати рівень PlGF у якості прогностичного маркера I триместра стосовно розвитку ранньої преєклампсії. Крім того, дослідження, присвячені оцінюванню рівня даного маркера, продемонстрували, що він має тенденцію до зниження за наявності у плода трисомії по 21-й хромосомі (мал. 2) [50–54].

Зрозуміло, що зниження його концентрації є логічним відображенням ендотеліальних порушень у системі циркуляції мати–плацента–плід [55]. Однак у низці проведених досліджень даного біомаркера визначено, що сам він має низьку прогностичну цінність [56].

Зокрема, проспективне когортне дослідження із залученням 722 жінок виявило низьку прогностичну цінність даного методу з рівнями чутливості 82%, специфічності – 65%, значеннями LR+, що становить 2,36, та LR- – 0,28 [55]. Ця група вчених також встановила характерну особливість щодо більш

вагомого прогностичного значення показника у II триместрі порівняно з I триместром за аналогією до доплерометричного дослідження [57]. Разом з тим, зменшення концентрації PlGF з високою чутливістю дозволяло визначити жінок з категорії ризику щодо розвитку преєклампсії у терміні гестації до 35 тиж, яким у випадку розвитку захворювання буде показано термінове розродження протягом 14 днів. Пороговим значенням показника було обрано його рівень  $\leq 100$  пг/мл ( $< 5$  центиля), однак зазначалося, що обрахунки у подальшому дозволять провести стратифікацію ризику залежно від різних рівнів концентрації біомаркера та відповідно проводити різну тактику ведення таких жінок [58]. Однак існують і дослідження, в яких використання даного маркера у I триместрі у комбінації з іншими методами дозволяє досягнути досить високої прогностичної цінності [50, 54, 59–62]. Також цікавим є припущення про більшу прогностичну ефективність маркера при використанні у популяції жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, що відкриває нові можливі аспекти для дослідження даного питання [63].

Зокрема актуальним є поєднаний аналіз зміни концентрації **PGF** та **sFlt-1** – розчинної fms-подібної тирозинкінази-1. sFlt-1 є коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1 білка, який циркулює у сироватці, є антиангіогенним фактором, що зв'язується з VEGF і PlGF і нейтралізує їхню активність, інактивуючи їх [64]. У низці досліджень показано зв'язок між збільшенням сироваткової концентрації sFlt-1 і розвитком преєклампсії [46–48, 50, 65]. На відміну від жінок з нормальним перебігом вагітності, сироватковий рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тиж до появи перших симптомів преєклампсії і, у подальшому, прогресивно росте [66, 67]. Рівень sFlt-1 прямо корелює з тяжкістю захворювання, розвитком протеїнурії і гіпертензії. Це наштовхнуло науковців на думку, що ранній аналіз даного показника дозволить передбачити розвиток цього ускладнення вагітності. Однак відмінність у концентрації даного фактора у крові жінок, у яких розвинулася преєклампсія, та жінок з неускладненою вагітністю виявлена лише з 20-го тижня вагітності [68], хоча існує також дослідження, яке свідчить про наявність відмінностей у більш ранні терміни [69]. Тим не менше, вважається, що зростання концентрації даної речовини присутнє за 11–9 тиж до маніфесту преєклампсії з особливо значущим зростанням за 5 тиж до маніфесту [50]. ACOG же наполягає на цифрі у 5 тиж, зазначаючи, що це є обмеженням використання тесту самостійно для профілактики преєклампсії [11].

Один з мета-аналізів демонстрував дані щодо чутливості та специфічності визначення sFlt-1 на рівні 72% (обидва параметри) [70]. Також зазначалося, що сама лише зміна концентрації даного білка не має необхідних задовільних властивостей стосовно скринінгового тесту у терміні вагітності 19–25 тиж, що суттєво обмежує можливості його використання у якості раннього предиктора розвитку преєклампсії [71]. Тому на особливу увагу заслуговує саме зміна **співвідношення sFlt-1/PGF**. У крові вагітних спостерігається значне підвищення концентрації sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF [72].

Один з нещодавніх мета-аналізів публікує результати огляду 20 досліджень: оцінювання співвідношення дозволяє передбачити преєклампсію з чутливістю методу на рівні 0,78, специфічністю – 0,84, при показнику хибнонегативних результатів на рівні 22% та хибнопозитивних – 16%. Показник AUC становив 0,88 (див. табл. 3) [73], причому діагностична цінність була максимальною для раннього маніфесту преєклампсії – менше 34 тиж (AUC=0,98). Попри те, що автори відзначають помірну прогностичну цінність тесту, його параметри є кращими порівняно з ізольованим використанням кожного з біомаркерів [70]. В іншому дослідженні зазначалося, що прогностична цінність даного тесту з пороговим значенням співвідношення у 70 становила:

чутливості – 78,1%, специфічності – 94% [74]. Також дане співвідношення дозволяє стратифікувати ризик розвитку ускладнень у жінок з передбачуваною преєклампсією: ті, у кого даний показник вище 85, протягом двох тижнів від маніфесту частіше стикатимуться з такими ускладненнями, як поліорганні ураження, передчасні пологи, малий для гестаційного віку плід, потреба у перебуванні новонародженого у відділенні інтенсивної терапії. Разом з тим, при рівні співвідношення менше 85 розвиток даних ускладнень є менш ймовірним, навіть попри встановлення діагнозу преєклампсії (у даному випадку її часто характеризують як «неангіогенна преєклампсія») [75, 76]. Окрім того, означене співвідношення може бути корисним для прогнозування маніфесту преєклампсії протягом чотирьох тижнів від проведення аналізу, таким чином даючи можливість відсіяти пацієнток з наявними клінічними ознаками, які, однак, не є достатніми для верифікації преєклампсії [71].

Компанія Рош у період з грудня 2010 р. до січня 2014 р. провела прогнозування у вагітних з підозрою на преєклампсію за допомогою ангіогенних біомаркерів sFlt-1/PlGF (PROGNOSIS), у якому були отримані докази того, що співвідношення sFlt-1/PlGF може бути використано для прогнозу преєклампсії. У цьому дослідженні брали участь 30 медичних установ 14 країн світу, були обстежені більше 1270 вагітних. Завдяки даному мультицентровому дослідженню було доведено, що співвідношення sFlt-1/PlGF призначене для використання у якості допомоги у прогнозуванні преєклампсії у вагітних з підозрою на преєклампсію у поєднанні з іншими діагностичними та клінічними даними. У цьому випадку вдалося підтвердити діагноз за допомогою визначення sFlt-1/PlGF-індексу. Збільшення sFlt-1/PlGF-індексу у два рази за короткий термін свідчить про тяжкість захворювання і підкреслює правильність рішення про завершення вагітності шляхом кесарева розтину [72, 77]. Дослідження PROGNOSIS серед пацієнток з передбачуваною преєклампсією встановило, що показник співвідношення sFlt-1/PlGF  $\leq 38$  мав значну прогностичну цінність щодо виключення розвитку преєклампсії протягом наступного тижня після аналізу (NPV 99,3%). При цьому рівень співвідношення sFlt-1/PlGF  $> 38$  з достатньою прогностичною цінністю свідчив на користь розвитку преєклампсії протягом наступних 4 тиж після аналізу (PPV=36,7%) [78].

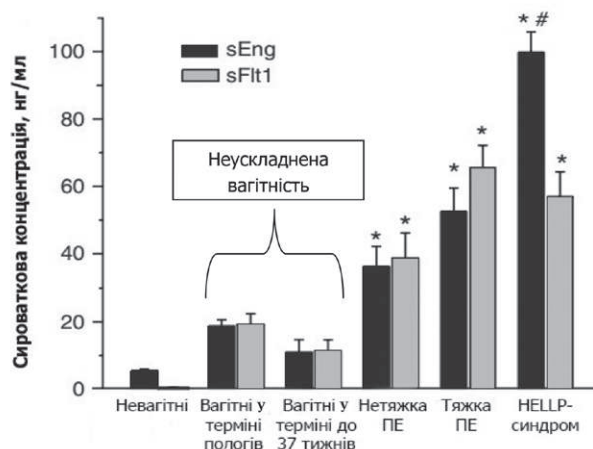
Більш нове дослідження також проілюструвало, що рівень співвідношення менше 38 є хорошим предиктором нерозвитку преєклампсії протягом щонайменше наступного тижня з показником чутливості у 80,0% (95% CI: 51,9 to 95,7) та специфічності у 78,3% (NPV 99,3%) [79]. Аналогічно у разі показника співвідношення більше 38 протягом наступних чотирьох тижнів передбачити розвиток преєклампсії вдалося з показником чутливості 66,2% (95% CI: 54,0 to 77,0) та специфічності на рівні 83,1% (PPV=36,7%; 95% CI: 28,4 to 45,7) [79].

В огляді 12-ї Бергмаєрської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), представлені дані зміни ангіогенних факторів при преєклампсії. Виявлено, що на момент виникнення клінічних проявів преєклампсії рівні sFlt-1 підвищені порівняно з такими у вагітних, які мають нормальний АТ. У жінок, схильних до преєклампсії, рівні sFlt-1 підвищуються протягом всієї вагітності, але значна відмінність виявляється за 5–6 тиж до виявлення гіпертензії та протеїнурії [72]. Зміни рівнів ангіогенних білків не тільки цінні як тести діагностики преєклампсії, але вони також дають можливість оцінювати ризик несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних з преєклампсією. Ангіогенні фактори на додаток до ранньої доклінічної діагностики преєклампсії можуть виявитися корисними у проведенні диференціальної діагностики преєклампсії з іншими судинними розладами вагітності (гестаційна і хронічна гіпертензія) [72].

Існує думка, що при поєднанні дослідження sFlt-1 і sEng (розчинного ендогліну) з доплером маткових артерій у II триместрі вагітності можна спрогнозувати ранній початок преєклампсії зі 100% чутливістю і 93% специфічністю [80]. Є дані, що сироватковий PlGF на 11–14-у тижнях у поєднанні з пульсаційним індексом маткових артерій прогнозує преєклампсію на 90% (з хибним позитивним результатом 10%) [81]. Також важливою особливістю маркерів ангіогенезу є їхня здатність відіференціювати власне преєклампсію від хронічної гіпертензії, яка з якихось причин не була виявлена раніше, та хронічної хвороби нирок, адже окремі ланки патогенезу даних захворювань, а також клінічні прояви позначених патологій перетинаються [82]. У даному випадку показники маркерів ангіогенезу виступають свого роду «патогенетичними проявами», характерними саме для преєклампсії. Зокрема у когорті вагітних з гіпертензією було виявлено, що рівні sFlt-1, sEng та співвідношення sFlt-1/PlGF суттєво вищі у жінок з поєднаною преєклампсією порівняно з такими у жінок з самостійною хронічною гіпертензією. Аналогічно показники PlGF були суттєво нижчими у жінок з поєднаною преєклампсією, ніж у тих, у кого артеріальна гіпертензія не була пов'язана з аномалією плацентациї [83]. Також порівняно з жінками з хронічною хворобою нирок пацієнтки з преєклампсією демонстрували вищі рівні sFlt-1, співвідношення sFlt-1/PlGF, нижчі рівні PlGF [84]. Також корекція балансу проангіогенних та антиангіогенних факторів є можливою точкою впливу на прогрес даного захворювання. Сьогодні проводиться вивчення безпечності та ефективності використання статинів, які здатні збільшувати продукцію PlGF [85, 86].

Ще однією речовиною, значення якої у патогенезі преєклампсії також розглядають з позицій впливу на баланс у системі ангіогенних та антиангіогенних факторів, є **ендоглін** – мембранний глікопротеїн, що є одним зі складових елементів рецептора трансформівного фактора росту- $\beta$  [87]. Ендоглін є розчинною формою рецептора до TGF- $\beta_1$  і TGF- $\beta_2$ , також потенційним антиангіогенним фактором, який впливає на зв'язування TGF- $\beta_1$  з рецептором, і тим самим знижує продукцію NO, перешкоджає вазодилатації і здатності ендотеліальних клітин формувати капіляри [88]. Даний рецептор експресується найчастіше на поверхні клітин ендотелію та синцитіотрофобласта [89]. При нормальній вагітності сироватковий рівень sEng знижується між II і III триместрами. Однак рівень даного фактора у жінок з преєклампсією у II триместрі зростає [80]. Доведено, що рівень sEng збільшується при розвитку преєклампсії [90, 91], причому він корелює з тяжкістю захворювання і знижується після пологів. Достатньо давно було з'ясовано підвищення концентрації даної речовини у сироватці крові вагітних з преєклампсією порівняно з жінками без ускладненого перебігу вагітності [92]. Окрім того, наводилися дані щодо зростання концентрації його у жінок з більш тяжким рівнем ураження (мал. 3) [92].

Існують суперечливі дані щодо рівня sEng при ранній і пізній преєклампсії. Так, деякі автори не виявляли відмінностей у рівні ендогліну при обох формах преєклампсії, тоді як в інших роботах було продемонстровано його значне збільшення у жінок з ранньою преєклампсією порівняно з пізньою. На думку дослідників, саме поєднання зміни рівнів sEng і sFlt може бути достовірним прогностичним маркером преєклампсії, а саме – щодо формування ранньої преєклампсії з чутливістю 100% і специфічністю близько 95%. Однак дослідження ендогліну як самостійного біомаркера представлені у досить невеликій кількості [70]. Тим не менше отримані дані щодо чутливості та специфічності на рівні 67%. Також слід відзначити, що тривають дослідження стосовно зв'язування власне функції даної сполуки у розвитку каскаду патологічних процесів при преєклампсії. На сьогодні цей показник в основному знайшов своє застосування у визначенні ефектив-



Примітки: \* –  $p < 0,05$  порівняно з вагітними у терміні до 37 тиж, # –  $p < 0,05$  порівняно з випадками тяжкої преєклампсії.

**Мал. 3. Різниця сироваткових концентрацій sEng та sFlt-1 у жінок з нормальним та ускладненим перебігом вагітності [92]**

ності використання інгібіторів протонної помпи для лікування преєклампсії на етапі як доклінічних, так і подвійно сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що є одним з нових напрямків досліджень у даній царині [93–98].

Ще одним біомаркером, роль якого у патогенезі преєклампсії досить тривало обговорюється, є фактор росту ендотелію судин (судинно-ендотеліальний фактор росту – VEGF). Слід зазначити, що це родина білків, які також відповідають за баланс ангіогенних/антиангіогенних сигналів у ході плацентациї. VEGF має значення під час фізіологічного росту судин строми ворсин і плаценти за рахунок регуляції інвазивних властивостей цитотрофобласта. Однією з основних функцій VEGF у плаценті на пізніх термінах гестації є забезпечення підвищеної життєздатності клітин ендотелію і стабілізація судинного русла. H. Celik та співавтори продемонстрували збільшення рівня циркулюючого VEGF при преєклампсії, в той час як S. Masouh та співавтори свідчать про зниження або відсутність змін концентрації VEGF. Слід зазначити, що VEGF стимулює утворення sFlt-1 у плаценті людини за допомогою дії на VEGF-2. Рівень VEGF залежить від рівня sFlt-1 і регулюється за рахунок зворотного зв'язку. Дисрегуляція цього механізму зворотного зв'язку може відігравати роль у патогенезі преєклампсії [99–103]. Однак за аналогією до ендогліну кількість публікацій щодо конкретних перспектив застосування даного показника є також мінімальною [70].

Підтвердженням відсутності адекватних досліджень його прогностичних можливостей є «ігнорування біомаркера» більшістю ключових керуючих документів провідних профільних організацій [104]. Попри це, в одній з нових публікацій наводяться дані про можливий новий ранній предиктор розвитку преєклампсії – співвідношення між ригмент epithelium-derived factor (PEDF) та фактором росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF) [105]. Однак дане питання потребує подальшого дослідження.

Відносно новий клас речовин, які активно вивчаються з позицій їхнього впливу на розвиток преєклампсії, є матриксні металопротеїнази (ММП – MMP) – клас протеолітичних ферментів, які широко представлені у різних типах тканин різних живих організмів. Сімейство позаклітинних цинкзалежних протеїназ, що гідролізують різні компоненти позаклітинного матриксу. На сьогодні з'являється все більше підтверджень того, що зміна активності MMP призводить до порушення інвазії трофобласта. Вважається, що адекватна інвазія трофобласта та перебудова спіральних артерій реалізуються саме

шляхом продукції матричних металопротеїназ, і тому зміни їхньої концентрації у сироватці крові вагітних відображають порушення даного процесу, що у майбутньому можуть призвести до розвитку такого ускладнення, як преєклампсія. Окрім того, саме матричні металопротеїнази відіграють важливу роль у подальшому розвитку патологічних процесів при преєклампсії – порушенні чутливості судин до констрикторних агентів та вазоконстрикції загалом, а також у цілому в ушкодженні ендотелію. Це робить їх привабливими біомаркерами для визначення жінок з високим ризиком розвитку преєклампсії. Установлено, що значну роль у забезпеченні процесів розширення судин при імплантації відіграють зміни рівня експресії MMP у жінок з преєклампсією порівняно з нормальним перебігом вагітності.

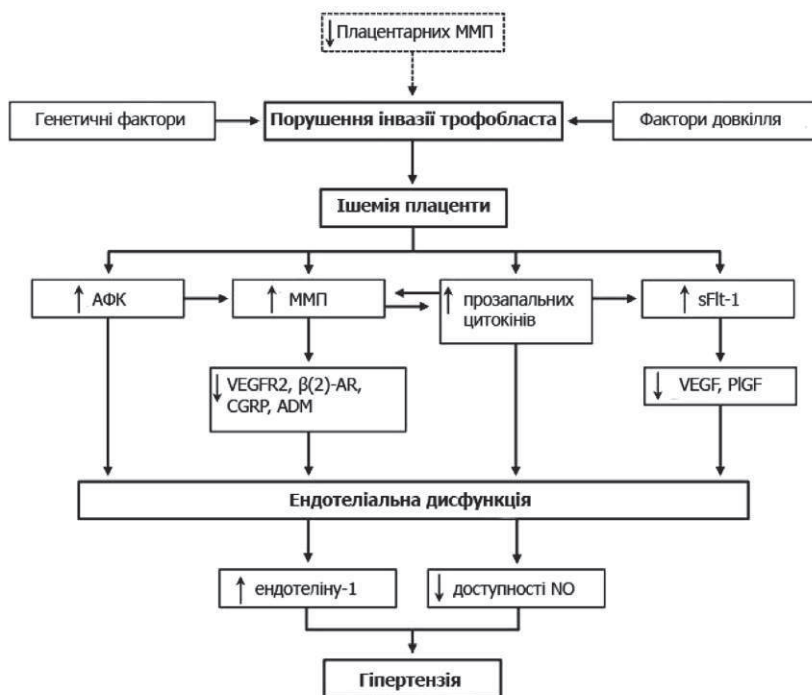
Ці дані підтверджені клінічними дослідженнями, у яких детально продемонстровано циркулюючі рівні MMP і їхні ендогенні інгібітори у жінок з гестаційною гіпертензією. Слід зазначити, що даний клас речовин є досить різноманітним і нараховує 23 сполуки. Особливо важливими у розвитку преєклампсії вважають саме MMP-2 та MMP-9. Даний факт підтвердили шляхом пригнічення їхньої продукції у піддослідних тварин, що призвело до порушення інвазії трофобласта. Також встановлено, що поліморфізм генів, які відповідають за кодування цих ензимів, асоційований з розвитком преєклампсії у жінок з відповідними особливостями [106–115].

Разом з тим практичне оцінювання рівнів даних ферментів у сироватці крові жінок зафіксувало неоднозначні результати [116]. Низка досліджень свідчила на користь їхнього зменшення, що співвідносилось з порушеннями процесу інвазії трофобласта, однак окремі результати свідчили про зростання їхньої концентрації, що також логічно можна пояснити участю цих сполук у подальшому розвитку ендотеліальної дисфункції на етапі розвитку власне преєклампсії (мал. 4) [115].

У літературі є дані, що рівні MMP-2 та MMP-9 у плазмі підвищуються при преєклампсії [117–119]. Однак інші дослідження продемонстрували зниження концентрації MMP-9 у сироватці крові при преєклампсії [120]. Та все ж є очевидним, що роль MMP у патогенезі преєклампсії є безсумнівною.

Дане питання потребує подальшого вивчення, оскільки встановлена асоціація між наявністю певного варіанта гена, що кодує MMP-9, та реактивністю гемодинаміки у відповідь на введення антигіпертензивних препаратів [115], що також може вплинути на тактику ведення таких жінок. Також сьогодні широко вивчається можливість використання неспецифічних інгібіторів MMP для переривання ланки патогенетичних механізмів, що призводять до ендотеліальної дисфункції через пошкоджувальний вплив MMP [121, 122]. Однак залишаються нез'ясованими наслідки такого лікування для матері та плода [115].

Ще один глікопротеїн, який синтезується плацентою та може мати прогностичну цінність, – pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). На сьогодні добре відомо про його використання як одного з маркерів анеуплоїдій у складі скринінгових програм I триместра вагітності. Також сьогодні він вивчається і з позиції прогнозування преєклампсії [123, 124]. Установлено, що зниження рівня PAPP-A у сироват-



Мал. 4. Ключові ланки патогенезу преєклампсії із залученням матричних металопротеїназ [115]

ці крові вагітних у I триместрі пов'язане з розвитком преєклампсії. Однак визначення PAPP-A більшою мірою використовується для прогнозування затримки росту плода, ніж для діагностики преєклампсії [125].

А. Vilagi зі співавторами у дослідженні, що включало 12 592 жінок, встановили, що зміна концентрації PAPP-A є прогностичним фактором для преєклампсії [126]. Установлено також, що використання цього біомаркера самостійно дозволяє передбачити лише 22% випадків ранньої преєклампсії за рівня хибнопозитивних результатів у 5%. Тому зрозумілим є можливе його включення у різні мультифакторні аналізи. Зокрема комбінація визначення параметрів кровотоку системи мати–плацента–плід під час доплерографічного дослідження та рівня PAPP-A дозволяє підвищити прогностичну цінність методу – виявити 62,5% пацієнок з преєклампсією за того самого рівня хибнопозитивних результатів; але при цьому це все ж становить лише 32% виявлених випадків преєклампсії з різними термінами маніфестації [127]. Помірна прогностична цінність була визначена для методики одночасного оцінювання рівнів біомаркерів PAPP-A, хоріонічного гонадотропіну людини (hCG) у поєднанні з даними анамнезу жінки (наявності хронічної гіпертензії, маси тіла тощо) у I триместрі вагітності [128].

За даними багатьох авторів, материнські сироваткові рівні PlGF і PAPP-A – два найбільш вивчені біохімічні маркери для раннього прогнозування преєклампсії [12, 54, 127].

На сьогодні Фонд Медицини Плода (Fetal medicine Foundation – FmF) пропонує для підвищення ефективності скринінгової програми оцінювання ризику розвитку преєклампсії використовувати у I триместрі комплексне оцінювання, що включає не тільки дані про вагітну (маса тіла, етнічна приналежність), наявність клінічних факторів ризику, УЗД-ознак, даних про СерАТ, а й дані про рівень двох біохімічних маркерів: PlGF і давно використовуваного у якості маркера хромосомної патології – рівня плазмового протеїну А, асоційованого з вагітністю (pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A), які за наявності високого ризику значно знижені

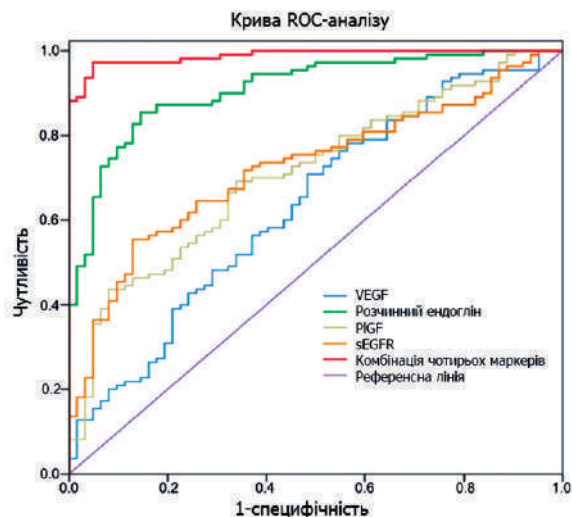
[129]. Зокрема відомо, що бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини у динаміці нормальної вагітності наростає з певним темпом у I триместрі з подальшим її зниженням. У жінок, у яких у подальшому розвивається прееклампсія, динамічні зміни даного показника виглядають інакше – наявне зниження його концентрації у I триместрі з вищими його показниками у II та III триместрах порівняно з такими у жінок з нормальним перебігом вагітності [21]. Тому цей показник також був включений до аналізу у ще одному дослідженні, у якому дані анамнезу жінки у сукупності з оцінкою таких біомаркерів, як PIGF та hCG, дозволили прогнозувати розвиток прееклампсії з помірною прогностичною цінністю [129–132].

Окрім того, науковці відзначили динаміку змін сироваткової концентрації ще одного біомаркера – плацентарного протеїну-13 (PP-13), який активно бере участь у ремодуляції плаценти. Дані щодо прогностичної здатності PP-13 дуже суперечливі, динаміка є аналогічною до таких змін рівнів показника хоріонічного гонадотропіну при прееклампсії – не демонструє достатньо значущого зв'язку з ризиком розвитку прееклампсії. Зокрема його неефективність як скринінгового тесту відзначають й інші науковці у своєму новому дослідженні, які кількома роками раніше виявили здатність тесту у комбінації з доплерометричним дослідженням матково-плацентарного кровоотоку виявити ризик розвитку прееклампсії на рівні 90% за наявності рівня хибнопозитивних результатів 9%. Деякі автори, навпаки, інформують, що за нормального перебігу вагітності рівень PP-13 збільшується, а от низькі сироваткові рівні даного білка у I триместрі вагітності безпосередньо можуть свідчити про розвиток прееклампсії у подальшому. Рівень PP-13 у I триместрі вагітності може слугувати маркером виникнення тільки ранньої форми прееклампсії (до 34 тиж). Комбінація методів визначення рівня PP-13 на ранніх етапах вагітності і доплерометричне оцінювання судин матки може бути способом прогнозування тяжкої прееклампсії [133–137].

Поєднання визначення PAPP-A з доплерометрією маткових артерій і PP-13 відзначено у дослідженні R. Akolekar та співавторів, де вивчали дані параметри на 11–13-у тижнях вагітності у 208 випадках прееклампсії (у тому числі 48 випадків ранньої прееклампсії) і 416 випадках контрольної групи [133]. Рівні PP-13 були значно знижені у випадках ранньої, але не пізньої прееклампсії. При об'єднанні визначення PP-13 з доплероматкою маткових артерій або PAPP-A відзначено незначне поліпшення прогнозу.

Ще в одному дослідженні аналізували інший біомаркер, а саме – гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін людини (hCG-h). Відзначено підвищення цієї фракції даного білка у випадках виявлення трофобластичних захворювань, що свідчить про його асоціацію з підвищеною активністю трофобласта. Тому логічним було те, що зниження співвідношення між hCG-h та hCG ілюструвало можливий ризик розвитку прееклампсії. Було встановлено, що аналіз даного критерію дозволяв передбачити виникнення даного захворювання з чутливістю 56% та специфічністю 90%. Було встановлено, що оцінювання таких показників, як PIGF, PAPP-A та співвідношення між hCG-h та hCG у поєднанні з даними щодо СерАТ у першовагітних дозволило отримати тест, для якого показник прогностичної цінності AUC становив 0,870 для раннього маніфесту прееклампсії. Тим не менше, самостійна оцінка у II триместрі не мала прогностичної цінності [138–140].

У деяких дослідженнях також було включено до схем оцінювання дезінтегрин та металопротеїну-12 (A Disintegrin And Metalloprotease 12) – мембранний глікопротеїн, який залучений до патогенезу низки захворювань. Зокрема прогностична модель із оцінюванням даних анамнезу, СерАТ, рівнів PAPP-A, ADAM-12 та PIGF характеризувалася діагностичним рівнем 72% для раннього маніфесту прееклампсії та 49% – для пізнього маніфесту. Більш раннє дослідження з аналі-



Примітки: VEGF – фактор росту ендотелію судин,  
PIGF – фактор росту плаценти,  
sEGFR – сироватковий рецептор епідермального фактора росту.

**Мал. 5. ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку прееклампсії (p>0,05) [144]**

зом лише біомаркерів (PAPP-A, вільної  $\beta$ -субодиниці hCG, PIGF, PP-13 та ADAM-12) дозволило при рівні 10% хибнопозитивних результатів виявити лише 54% випадків раннього розвитку прееклампсії [141–143].

Отже, у подальшому зростатиме роль поєднаного аналізу низки факторів, що ілюструватиме наступний графік із дослідженням прогностичної цінності ряду біомаркерів окремо та у поєднанні (мал. 5) [144]. Площа під кривою для сумісної оцінки усіх чотирьох показників є максимальною, що свідчить про переважуючу діагностичну цінність саме такої моделі тесту для прогнозування розвитку прееклампсії. У даному дослідженні також було вперше продемонстровано новий можливий маркер для прогнозування розвитку прееклампсії – зниження рівнів сироваткового рецептора епідермального фактора росту (sEGFR), що потенційно є новим напрямком досліджень.

У 2016 р. вченими з Гонконгу і Великої Британії була запропонована скринінгова програма щодо прееклампсії, що включає в себе міні-комбінований тест (материнські фактори, MAP, PAPP-A) і комбінований тест (материнські фактори, СерАТ, пульсаційний індекс маткових артерій, сироватковий плацентарний фактор росту і PAPP-A). Було продемонстровано, що для прееклампсії у терміні до 37 тиж і всіх випадків прееклампсії комбінований тест і міні-комбінований тест мають передбачувану цінність 75% і 55%, 60% і 50% відповідно. Значущим обмеженням методу є неможливість постійно використовувати доплерометричне дослідження. Тому результати запропонованого протоколу, на думку авторів, не можуть бути широко застосовані у практиці. Отже, міні-комбінований тест розглядається як альтернативний інструмент скринінгу, що дозволяє використовувати існуючі параметри з мінімальними вимогами для подальшого обстеження за наявності факторів ризику. Автори стверджують, що потенційно корисні нові біомаркери, ідентифіковані у майбутньому, можуть бути легко інтегровані у цей алгоритм [145].

#### Сучасні можливості прогнозування пізнього маніфесту прееклампсії

Більшість класифікацій виділяє пізній маніфест прееклампсії як такий, що розвинувся з 34-го тижня гестації. Попри порівняно менший часовий проміжок, протягом якого



**ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку пізнього маніфесту преєклампсії [35]**

Метод скринінгу	Показник AUC (95 % CI)
Середній показник ІП маткової артерії	0,617 (0,496–0,738)
Сироватковий рівень PIGF	0,599 (0,504–0,689)
Сироватковий рівень sFlt-1	0,532 (0,417–0,646)
Співвідношення sFlt-1/ PIGF	0,597 (0,486–0,690)
Середній показник ІП маткової артерії та PIGF	0,620 (0,508–0,733)
Середній показник ІП маткової артерії та sFlt-1	0,608 (0,484–0,733)
Сироваткові рівні PIGF та sFlt-1	0,636 (0,512–0,760)
Середній показник ІП маткової артерії та співвідношення sFlt-1/ PIGF	0,667 (0,549–0,785)
Середній показник ІП маткової артерії та сироваткових рівнів sFlt-1 та PIGF	0,654 (0,532–0,776)

Примітка. ІП – індекс пульсації.

випадок захворювання реєструють як пізній маніфест, саме даний варіант розвитку преєклампсії превалює чисельно серед вагітних: кількість таких жінок у 7 разів більша порівняно з вагітними із раннім маніфестом преєклампсії (Австралія). І хоча вважається, що пізній варіант захворювання пов'язаний з меншими ризиками щодо життя і здоров'я матері та плода, він все-таки асоційований із 2–3-разовим збільшенням рівнів перинатальних втрат [146–148].

Проблема прогнозування ризику настання пізнього маніфесту преєклампсії пов'язана у першу чергу з тим, що, на відміну від раннього, його можна вважати мультифакторним захворюванням, пов'язаним з різного роду порушеннями материнського організму. Тим не менше, зважаючи на спільні моменти клінічної маніфестації, тобто органних порушень, використання низки діагностичних методів, які досліджувалися для раннього маніфесту, давало обнадійливі результати і щодо пізнього. У першу чергу слід зазначити, що аналіз даних анамнезу матері дозволив виявити 29% жінок з пізнім маніфестом преєклампсії за показника хібнопозитивних результатів на рівні 5%, причому аналогічний результат для раннього маніфесту становив лише 37% [149]. Покращити результативність тестування допомогло використання комбінації діагностичних маркерів, про що йтиме мова далі.

Щодо використання доплерометрії, то попри згадану тенденцію зростання прогностичної цінності аналізу стосовно саме раннього маніфесту преєклампсії порівняно з пізнім, аналогічно до попереднього прикладу використання комбінації методів дозволяє отримати результати з помірною прогностичною цінністю алгоритму. Одним з таких є поєднана оцінка логарифмованого показника індексу пульсації, отриманого на початку III триместра вагітності, разом з даними анамнезу (масою тіла та зростом жінки, расовою приналежністю, паритетом, наявністю хронічної гіпертензії) [150]. Інше дослідження виявило, що використання доплерометрії як самостійно, так і у поєднанні з аналізом анамнезу пацієнтки дозволило прогнозувати настання пізнього маніфесту преєклампсії з досить низькою прогностичною цінністю. Дослідники відзначають, що за таких умов скринінг дозволить виявити лише одну з трьох жінок, у яких розвиветься пізній маніфест преєклампсії [39].

Щодо серологічних біомаркерів, то попри їхній очевидний зв'язок з ключовими патогенетичними моментами у розвитку раннього маніфесту преєклампсії, наявні дослідження щодо аналогічних змін їх рівнів за пізнього маніфесту преєклампсії. Зокрема відзначається суттєве зниження рівнів PIGF у жінок з цим варіантом захворювання, що свідчить на користь потреби подальшого дослідження ефективності даних маркерів. Серед таких досліджень слід відзначити проспективне мультицентрове дослідження з участю першороділей, яке встановило, що помірної прогностичної цінності можна досягнути шляхом поєднаного аналізу показників СерАТ та рівнів PIGF.

Помірна прогностична цінність встановлена і для аналізу індексу пульсації маткових судин разом з багатим на гістидин глікопротеїном (Histidine-rich glycoprotein – HRG), що володіє як ангіогенними, так і антиангіогенними властивостями. Висока прогностична цінність щодо розвитку пізнього маніфесту була досягнута шляхом оцінювання співвідношення sFlt-1/PIGF у III триместрі вагітності. Щодо аналізу комбінацій маркерів, то максимальною ефективністю характеризується поєднаний аналіз рівнів PAPP-A та співвідношення sFlt-1/PIGF у II триместрі (DR=87,5% при FPR = 5%) та комбінації рівнів співвідношення sFlt-1/PIGF у II та III триместрах (DR=87,5% при FPR = 10%). Аналіз показників індексу пульсації, СерАТ, рівнів медіани (MoM) PAPP-A та PIGF у I триместрі дозволив виявити 45,6% випадків пізнього маніфесту преєклампсії.

Інше дослідження виявило, що максимальною ефективною моделлю серед використаних включала дані анамнезу, показники СерАТ, доплерометрії (індекс пульсації), рівнів PIGF та sFlt-1 і характеризувалася DR 68,3% та 76,4% при 5% та 10% хібнопозитивних результатів відповідно (AUC: 0,87 [95%CI: 0,84–0,90]) [151–156].

Тим не менше у більш ранньому дослідженні [35] як доплерометричні параметри, так і показники біомаркерів не були прогностично цінними щодо розвитку пізнього маніфесту преєклампсії, про що свідчать наближені до 0,5 показники AUC (табл. 4).

Дослідження маркерів sEng, sFlt-1 та інгібіну А виявило наступні результати: показники чутливості та специфічності для першого із зазначених біомаркерів становили 63% та 57% відповідно, для другого – 64% та 56%. Комбінований аналіз рівнів sEng та інгібіну А дозволив отримати тест із чутливістю на рівні 61%, специфічністю – 61%. Інша прогностична модель із оцінюванням даних анамнезу, СерАТ, рівнів PAPP-A, ADAM-12 та PIGF характеризувалася рівнем виявлення у 49% для пізнього маніфесту (порівняно з 72% для раннього) [157–158].

Отже, на даному етапі не можна говорити про наявність визначеного алгоритму щодо прогнозування пізнього маніфесту преєклампсії. Це питання потребує подальших досліджень, у тому числі щодо патогенезу даного варіанта захворювання.

#### Позиція ключових профільних організацій щодо питання прогнозування преєклампсії

Опираючись на досвід провідних організацій та товариств [148, 159–163], були розглянуті зміни, які відбулися у директивних документах стосовно прогнозування преєклампсії. Починаючи зі «спільного» у розглянутих настановах, зазначено, що більшість з цих документів містять основний постулат – на сьогодні немає єдиного предиктивного тесту із задовільними прогностичними властивостями. Тим не менше конкретні пропозиції щодо використання певного тесту надаються NICE, яка опублікувала на своєму інтернет-ресурсі відповідне повідомлення [163]. Щоправда, мова йде про встановлення діагнозу у

жінок, у яких підозрюють наявність преєклампсії. При цьому зазначено, що визначати прогноз щодо розвитку преєклампсії можна на підставі поєднання аналізу показників біомаркерів та стандартного клінічного обстеження і подальшого спостереження за станом пацієнтки. Щодо самих біомаркерів, то рекомендовано до використання оцінювання рівня PlGF із застосуванням системи The Triage PlGF test від Alere International та співвідношення sFlt-1/PlGF із застосуванням системи Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio від Roche Diagnostics.

Перший показник регламентовано використовувати у терміні вагітності від 20 тиж до 34 тиж + 6 днів лише з метою виключення діагнозу (тобто діагностичне значення матиме лише виявлення показника на рівні 100 пг/мл та більше, що означатиме малий ризик розвитку преєклампсії, яка вимагатиме розродження у найближчі 14 днів – NPV= 98%). Використання результатів аналізу для підтвердження ймовірності подальшого розвитку преєклампсії, як зазначають дослідники, може призвести до необґрунтовано раннього розродження. Також зазначається, що позитивний тест (рівень PlGF 12 пг/мл та менше) свідчить про наявність патології плаценти, ведення якої на адекватному рівні забезпечується ретельним спостереженням за станом матері та плода згідно з наявними клінічними настановами. І тому доцільність тестування з метою підтвердження діагнозу є сумнівною, а також менш статистично обґрунтованою (PPV=70%).

Згідно з рекомендаціями, аналогічно слід використовувати і другий показник. Термін оптимального тестування також охоплює проміжок від 20 до 34 тиж + 6 днів гестації. При цьому прогностичне значення щодо достовірно низького ризику виникнення преєклампсії у найближчий тиждень від дати тестування матиме виявлення показника на рівні 38 пг/мл та більше (NPV= 99%). Так само не рекомендовано використовувати тест у якості підтверджувального, що пов'язано з низькою статистичною достовірністю такого результату (PPV=39%).

Щодо основного тексту протоколу, присвяченого гіпертензивним розладам під час вагітності, то зазначається, що єдиного тесту, який би дозволив передбачити розвиток преєклампсії у жінок із вперше виявленою гіпертензією під час вагітності, немає. Також відзначається і неефективність наявних біохімічних та гематологічних показників щодо оцінювання можливості прогресування хронічної гіпертензії до розвитку преєклампсії.

ACOG відзначає можливу користь від поєданого використання різних тестів, однак у той самий час зазначає, що жоден з біомаркерів не є затвердженим FDA до використання. Організація рекомендує лише детальне оцінювання анамнезу жінки, позаяк відсутність даних щодо зниження частоти випадків преєклампсії у результаті профілактичних заходів, проведених за результатами інших скринінгових тестів, не дозволяє впровадити на даному етапі їх у клінічну практику [164].

Товариство акушерів-гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC) також відзначає [165], що жоден з біомаркерів чи інструментальних тестів (доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу) не можуть бути рекомендовані рутинно жінкам категорій як низького, так і підвищеного ризику, доки не буде встановлено їхній вплив на наслідки вагітності. Тим не менше акцентується увага на ранньому виявленні клінічних факторів ризику з більш ретельним спостереженням та додатковим консультуванням таких жінок. Ще одна канадська організація – Асоціація акушерок Онтаріо – відзначає відсутність єдиного клінічного критерію та лабораторного тесту, який би відповідав основним параметрам скринінгового дослідження, і акцентує увагу на потребі подальших досліджень, у тому числі показника PAPP-A, низькі рівні якого повинні викликати підозру щодо можливого розвитку преєклампсії.

Міжнародна спільнота з вивчення гіпертензії вагітних (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) також наводить перелік факторів високого та менш високого ризику розвитку преєклампсії, серед яких інтервал між вагітностями більше п'яти років та короткий інтервал від початку статевого життя з партнером, що стане батьком дитини, до зачаття [166]. Зазначені також окремі серологічні маркери, але алгоритму щодо їхнього використання, як і рекомендацій щодо них у цілому, не надано. ISSHP резюмує про відсутність клінічно значущої прогностичної моделі щодо розвитку преєклампсії.

Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program у своїй новій публікації 2015 р. відзначає, що абсолютний ризик розвитку преєклампсії у жінки визначається наявністю чи відсутністю у неї тих чи інших факторів ризику розвитку захворювання, однак конкретного прогностичного алгоритму з включенням як клінічних, так і лабораторних маркерів немає. Використання доплерометрії регламентується лише для оцінювання стану плода.

Директиви ВООЗ (включно з оновленнями 2018 р.) не містять інформації щодо прогнозування розвитку преєклампсії [167].

Товариство акушерської медицини Австралії та Нової Зеландії (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand – SOMANZ) у своїх настановах відзначає дослідження, у яких використовували клінічні, біохімічні та інструментальні маркери підвищеного ризику розвитку захворювання, однак стверджує, що часто результати були суперечливими [148]. Також відзначається високий рівень хибнопозитивних результатів, що зумовлює зайву настороженість лікаря та пацієнтки. Особливу проблему вбачають і у неефективності маркерів, які зазвичай використовують для прогнозування раннього маніфесту преєклампсії, щодо пацієнток, у яких розвинеться пізній маніфест захворювання. Тим не менше рекомендованим залишається раннє виявлення клінічних маркерів підвищеного ризику розвитку захворювання, які слід визначити якомога раніше для проведення своєчасної медикаментозної та немедикаментозної профілактики.

Настанови PRECOG [168] також фокусуються на клінічних маркерах, рекомендуючи на базі їхньої оцінки коригувати індивідуальну програму антенатального моніторингу.

Директиви Німецької асоціації акушерства та гінекології (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) відзначають наявність досліджень, що продемонстрували високу ефективність поєданого використання клінічних, інструментальних та серологічних маркерів у I триместрі щодо раннього маніфесту преєклампсії, однак не рекомендують їхнє широке впровадження через значний вплив різних факторів, у тому числі і соціоекономічних та етнічних, на їхню ефективність [160]. Також вони відзначають низький рівень їхньої ефективності у прогнозуванні пізнього маніфесту преєклампсії. Щодо обстеження у II триместрі вагітності, то найкращим маркером з рівнем чутливості до 93% вони визнають визначення індексу пульсації окремо або у комбінації з виявленням діастолічного нотчінгу під час доплерометрії. При цьому наводять межове значення даного показника >1,6 (більше 95-го перцентилля), за якого при рівні хибнопозитивних результатів 5% рівень виявлення жінок, у яких у подальшому розвинувся ранній маніфест преєклампсії, становив 78%, а сумарно раннього і пізнього маніфесту захворювання – 42,8%. Окрім того, згадується і зазначене раніше співвідношення sFlt-1 / PlGF як таке, що має прогностичну цінність.

Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) зазначає, що доплерометрія маткових артерій після 20-го тижня гестації дозволяє виявити жінок з високим ризиком розвитку гестаційної гіпертензії, преєклампсії та ЗВУР [162]. Воно також відзначає, що рівень співвідношення зумовлює низький ризик розвитку преєклампсії у пацієнток з сумнівним діагнозом.

**Прогнозирование преэклампсии**

**Т.Г. Романенко, Т.Н. Игнатюк, О.Н. Сулименко, Н.В. Есип**

В статье приведен обзор современной литературы по прогнозированию преэклампсии. Гипертензивные расстройства во время беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Прогностическая модель – это альтернативная основа для клинической практики, для прогнозирования будущих результатов и принятия решений по их улучшению. Приведены данные относительно прогностической ценности и специфичности этих моделей для возможного их внедрения в практику. Проведен обзор практических рекомендаций основных мировых профильных организаций по использованию прогностических моделей.

**Ключевые слова:** преэклампсия, прогнозирование, беременность, материнская смертность, гипертензия, биохимические маркеры, доплерометрия сосудов маточно-плацентарного комплекса.

**Prediction preeclampsia**

**T.G. Romanenko, T.M. Ignatyk, O.M. Sulimenko, N.V. Yesyp**

One of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality around the world is hypertensive disorder during pregnancy. After diagnosis of severe preeclampsia it is necessary of accurate risk assessment and management for both T.the mother and the fetus at different times. The prognostic model is an alternative basis for clinical practice, for predicting patient's future outcomes and for making decisions to improve them. The article presents models based on the using of anamnestic, general clinical examination (blood pressure, proteinuria, doplerometry of vessels of the fetoplacental complex), serologic biomarkers both independently and in combination with other methods. Also, the predictive value and specificity of these models for their possible introduction into practice are presented. An overview of the practical recommendations of the main world profile organizations on the use of prognostic models.

**Key words:** preeclampsia, prediction, pregnancy, maternal mortality, hypertension.

**Сведения об авторах**

**Романенко Тамара Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

**Игнатюк Татьяна Николаевна** – Медицинский центр «ISIDA-IVF», отделение амбулаторной помощи № 2, 04210, г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 22

**Сулименко Ольга Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Есип Наталья Владимировна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

- Ozimek JA, Eddins RM, Greene N, Karagoyuzan D, Pak S, Wong M. Opportunities for improvement in care among women with severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:509.e501–506.
- Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration / I. Herraiz [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol 6, N 8. – P. 19009–19026.
- Friedman A.M. Prediction and prevention of ischemic placental disease / A.M. Friedman, K.L. Cleary // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 177–182.
- Williams Obstetrics, 24th ed. / F. Cunningham [et al.]. – New-York: McGraw-Hill, 2014.
- Александрова А.А. Геномные и постгеномные маркеры развития плаценты и плода/ А.А. Александрова, Л.В. Гутникова, Е.Г. Деревянчук. – Ростов на/Д: ЮФУ, 2011. – С. 46–48.
- Elective delivery at 340(/)7 to 366(/)7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension / J.R. Barton [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, N 1. – P. 44–45.
- Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health // *BJOG* : an international journal of obstetrics and gynecology. – 2014. – № 121. – P. 14–24.
- Scott H., Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2016. – № 36. – P. 45–56.
- Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 3:43-991.
- Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги в Україні «Гіпертензивні розлади під час вагітності».
- ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e44-e52.
- Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010 Feb;24(2):104-10.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy.*—London: RCOG Press, 2010.
- ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology.*—2015.— Vol. 126.— P. 25–27.
- Multicenters creening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations / O'Gorman [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.*—2017.— Vol. 49. – P. 756–760.
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001; 20(1):IX-XIV.
- Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. *BJOG* 1981; 88: 876– 881.
- Stegers EA, von Dadelszen P, Duvetkot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631–44.
- Wikström A-K, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nordén Lindeberg S, Olovsson M./ Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007.,109(6):1368–1374.
- Bauman A. The epidemiology of clinical tests. *Aust Prescr.* 1990;13:62-4.
- The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: an evidence-based guide to monitoring, prevention and management. Carlisle: The Global Library of Women's Medicine/ Magee LA, (ed.), von Dadelszen P, (ed.), Stones W, (ed.), Mathai M, (ed.). 2016.
- Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC.* 2009 Jan 20;19(4):203-11.
- ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241.
- Cunningham, F. Gary, et al. *Williams Obstetrics.* 24th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2014.
- Gasse C, Côté M, Chaillet N, Giguère Y, Blanchet G, Tétu A, Bujold E. First-trimester mean arterial blood pressure to predict the risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (1): S544–S545.
- Gallo D, Poon L, Fernandez M, Wright D, Nicolaides K. Prediction of Preeclampsia by Mean Arterial Pressure at 11–13 and 20–24 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(1):28–37.
- Gasse C, Boutin A, Coté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:178-182.
- Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women / T.A. Moore Simas [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2007.— Vol. 197, N 3.— P. 241–248.
- Association of inflammatory cytokines, lipid peroxidation end products and nitric oxide with the clinical severity and fetal outcome in preeclampsia in Indian women / L.K. Harris [et al.] // *Indian J. Clin. Biochem.*— 2014.— Vol. 29, N 2.— P. 139–144.
- Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in

- predicting preeclampsia: Systematic review and meta-analysis / J.S. Crossen [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 1117–1120.
32. Cote A, von Dadelszen P, Moutquin J, Ardillouze J, Magee LA. Microalbuminuria and the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Curr Hypertens Rev* 2010; 6(1):8–19.
33. Hafner E, Metznerbauer M, Stümpfen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta*. 2010 Sep;31(9):756–63.
34. Caruso A, Caforio L, Testa AC et al. Chronic hypertension in pregnancy: color Doppler investigation of uterine arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 1996; 24 : (2)141–53.
35. Matevosyan NR. Predictive accuracy of the first trimester Doppler scan: a meta-study. *Wien Med Wochenschr*. 2015 May; 165(9–10):199–209.
36. Crispi F, Llubra E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Mar;31(3):303–9.
37. Bolin M, Wikström A, Wiberg-Itzel E, Olsson A, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. *Am J Hypertens*. 2012;25(12):1305–1310.
38. Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12(2):78–88.
39. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 2000 Oct;96(4):559–64.
40. García B, Llubra E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, Fernández M, García-Hernández JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Pérez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun;47(6):680–9.
41. Kleinrouweler CE, Bossuyt PMM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramirez J, Ohkuchi A, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(3):257–267.
42. Caradeux J, Serra R, Nien J, Pérez-Sepulveda A, Schepeler M, Guerra F, et al. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. 2013 Aug;33(8):732–6.
43. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):279–285.
44. Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2014 Dec;31(12):1049–56.
45. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyl dopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One*. 2008 Jul 23;3(7):e2766.
46. Мурашко А.В. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии / А.В. Мурашко, Ш.М. Магомедова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 25–28.
47. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia/ C.J. Robinson. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195 (1): 255–259.
48. Redman C.W. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Placenta*. 2009;Suppl A:S.38–42.
49. Robinson C.J. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors / C.J Robinson, S.E Stringer // *J Cell Sci*. 2001; Vol. 114; (Pt 5): 853–865.
50. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Gynspan D, Hutcheon JA, Senger C, Burke O, Chan Y, Harding JE, Yockell-Lelièvre J, Hu Y, Chappell LC, Griffin MJ, Shennan AH, Magee LA, Gruslin A, von Dadelszen P. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016 Jun;42:1–8.
51. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350: 672–683.
52. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии / Т.Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 129–133.
53. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О.В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 64–70.
54. Poon L.C., Nicolaides K.H. «Early prediction of preeclampsia.» *Obstetrics and Gynecology International* (2014).
55. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. «Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers». *Fetal Diagn Ther*, 33(2013):8–15.
56. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5): 881–890.
57. Honigberg MC, Cantonwine DE, Thomas AM, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia. *J Perinatol*. 2016 Mar;36(3):172–7.
58. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(5):865–873.
59. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2121–31.
60. Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester Maternal Serum Levels of sFLT1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124684. Published 2015 Apr 23.
61. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the screening for pregnancy endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014;64(3):644–52.
62. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):183–91.
63. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martínez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):538–44.
64. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclampsia in overweight/obese pregnant women. *J Am Soc Hypertens*. 2013 Mar-Apr;7(2):137–48.
65. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest*. 2000 Apr;80(4):443–54.
66. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649–58.
67. Maynard S.E. Angiogenic factors and preeclampsia / S.E.Maynard, S.A.Karumanchi // *Semin Nephrol*. 2011; 31(1):33–4.
68. Mutter W.P. Molecular mechanisms of preeclampsia / W.P. Mutter, S.A.Karumanchi // *Microvas Res*. 2008; 75 (1): 1–8.
69. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol*. 2000 Feb;24(1):24–8.
70. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191: 1240–1246.
71. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E, EBM CONNECT Collaboration. 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. *BJOG*. 2012 Jun; 119(7):778–87.
72. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19–31 weeks of gestation. *Hypertens Res*. 2013 Dec;36(12):1073–80.
73. Аверкиева В.С. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии / В.С. Аверкиева, М.В. Лисянская // Лаборатория ЛПУ. Спецвыпуск. – 2016. – № 8. – С. 20–23.
74. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:507–18.
75. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verloren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy*. 2013 Nov;32(4):459–73.
76. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al.

- Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125:911-9.
76. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32:189-201.
77. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlohren [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.*—2012.— Vol. 206, N 1.— P. 58. e1-8.
78. Hund M, Allegranza D, Schoedel M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:324.
79. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13-22.
80. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion / H. Stepan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2008.— Vol. 198, N 2.— P. 175-176.
81. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia / R. Akolekar [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2008.— Vol. 32, N 6.— P. 732-739.
82. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):386-397.
83. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012; 59: 740-6.
84. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013;83:177-81.
85. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:1451-5.
86. Costantine MM, Cleary K, and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2013;121:349-53.
87. Cheifetz S, Bellón T, Calés C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, Letarte M. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992 Sep 25;267(27):19027-30.
88. Мурашко Л.Е. Оксид азота в генезе преэклампсии / Л.Е. Мурашко // *Акушерство и гинекология*. — 2009. — № 6. — С. 24–27.
89. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2856-69.
90. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction / H. Nishizawa [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.*—2011.— Vol. 9.— P. 107.
91. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternal-fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin2 / V.D. Winn [et al.] // *Endocrinology*.—2009.— Vol. 150.— P. 452-462.
92. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bhdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Selke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642-9.
93. Поздняков И.М. Уровень лептина, про- и антивоспалительных цитокинов при беременности, осложненной различными формами артериальной гипертензии/И.М. Поздняков, А.В. Ширинская // *Цитокины и воспаление*. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 75–79.
94. Robinson C.J. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia / C.J. Robinson, D.D. Johnson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; Vol. 197 (2), 174.e1-5.
95. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Apr;141(1):5-13.
96. Cluver CA, Walker SP, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Hiscop R, Hannan N, Tong S. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol. *BMJ Open*. 2015 Oct 28;5(10):e008211.
97. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol*. 2018;9:973.
98. Saleh L, Samantar R, Garredts IM, van den Meiracker AH, Visser W, Danser AHJ. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women With Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension*. 2017 Sep;70(3):594-600.
99. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia: From Diagnosis to Therapy. *Hypertension*. 2016 Jun;67(6):1072-9.
100. Характер изменений маркеров ангиогенеза при гестозе / И.С. Сидорова [и др.] // *Журнал Акушерство и гинекология*. — 2009.— № 3. — С. 38.
101. Celik H. Vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in normal pregnant women and pregnant women with pre-eclampsia / H. Celik, B. Avci, Y. Isik // *J. Obstet. Gynaecol.*— 2013.— Vol. 33.— P. 355-358.
102. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study / S. Masoura [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2014.— Vol. 175.— P. 119-123.
103. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications / X. Fan [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 2014.— Vol. 124.— P. 4941-4952.
104. Gillon TE, Pels A, von Dadelzen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014;9(12):e113715.
105. Zhang YG, Yang HL, Zhang YP, Ma QL, Long Y, Zheng ZX. Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio for early prediction of preeclampsia: A prospective multicenter study in China. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Oct;14:43-48.
106. Wong MK, Shawky SA, Aryasomayajula A, Green MA, Ewart T, Selvaganapathy PR, Raha S. Extracellular matrix surface regulates self-assembly of three-dimensional placental trophoblast spheroids. *PLoS One*. 2018 Jun 25;13(6):e0199632.
107. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // *Вестник новых медицинских технологий*.— 2011.— Т. 18, № 2.— С. 86-89.
108. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of preeclampsia / A. Prez-Seplveda [et al.] // *Prenat. Diagn.*— 2012.— Vol. 32, N 11.— P. 1053-1058.
109. Li W, Mata KM, Mazzuca MQ, Khalil RA. Altered matrix metalloproteinase-2 and-9 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy. *Biochemical pharmacology*. 2014; 89(3):370-385.
110. Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Núñez A, Medina-Bastidas D, Vadillo-Ortega F, Zaga-Clavellina V, Estrada-Gutierrez G. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 20;18(7).
111. Овчарова В.С. Молекулярные механизмы этиопатогенеза преэклампсии / В.С. Овчарова // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. — 2016. — № 4. — С. 129–134.
112. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Dec;15(12):786-801.
113. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H, Suzuki Y, Li YF, Takayama M. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*. 2003 Jan;24(1):53-64.
114. Plaks V, Rinkenberger J, Dai J, Flannery M, Sund M, Kanasaki K, Ni W, Kalluri R, Werb Z. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 2;110(27).
115. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets*. 2013 Mar;14(3):325-34.
116. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:87-165.
117. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy / A.C. Palei [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.*— 2012.— Vol. 92.— P. 217-221.
118. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant / N.M. Eleuterio [et al.] // *Pregnancy Hypertens.*— 2015.— Vol.5.— P. 205-208.
119. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: A longitudinal study / G. Karampas [et al.] // *Prenat. Diagn.*— 2014.— Vol. 34.— P. 726-733.
120. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy / M. Montagnana [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.*— 2009.— Vol.23.— P. 88-92.
121. Castro MM, Kandasamy AD, Youssef N, Schulz R. Matrix metalloproteinase inhibitor properties of tetraacyclines: therapeutic potential in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res*. 2011;64:551-60.
122. Castro MM, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Matrix metalloproteinases: targets for doxycycline to prevent the vascular alterations of hypertension. *Pharmacol Res*. 2011;64:567-72.
123. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41-55. 32.
124. Odibo AO. Pregnancy associated plasma protein-a (PAPP-A) and alpha-fetoprotein (AFP) associated with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):89-90.

125. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 42–48.
126. Bilagi A. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study / A. Bilagi, D.L. Burke // Prenat Diagn. – 2017. – Vol. 37, N 7. – P. 705–711.
127. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23–33.
128. Schneuer F, Nassar N, Khambalia A, Tasevski V, Ashton A, Morris J, et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: In-house study and systematic review. *Placenta.* 2012;33(9): 735–740.
129. Lai J., Pinas A., Poon L.C., Agathokleous M., Nicolaides K.H. «Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein A and free  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin at 30–33 weeks in the prediction of pre-eclampsia.» *Fetal Diagn Ther.* 33(2013):164–72.
130. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – a marker of early-onset preeclampsia. *Placenta.* 2013 Nov; 34(11):1059–65.
131. Kalkunte S, Navers T, Norris W, Banerjee P, Fazleabas A, Kuhn C, Jeschke U, Sharma S. Presence of non-functional hCG in preeclampsia and rescue of normal pregnancy by recombinant hCG. *Placenta.* 2010;31:A126
132. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, et al. First trimester maternal serum PIGF, free [beta]-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495.
133. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(12):1103–8.
134. Nicolaides K.H. A novel approach to first-trimester screening for early preeclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound / K.H. Nicolaides, R. Bindra, O.M. Turan, // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27 (1): 13–17.
135. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction / I. Chafetz, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197 (1): 35.e1–7.2.
136. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with preeclampsia / A.M. Pimentel [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2013. – Vol. 36, N 9. – P.783–788.
137. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of preeclampsia in women with a priori high risk / A. Khalil [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2009. – Vol. 29, N 8. – P. 781–789.
138. Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, Gerbaud P, Leguy MC, Muller F, et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E240–4.
139. Keikkala E, Koskinen S, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester serum placental growth factor and hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin are associated with pre-eclampsia: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Nov 25;16(1):378.
140. Keikkala E, Ranta JK, Vuorela P, Leinonen R, Laivuori H, Vaisanen S, et al. Serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin at 14–17 weeks of gestation does not predict preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34:699–705.
141. Nyren-Erickson EK, Jones JM, Srivastava DK, Mallik S. A disintegrin and metalloproteinase-12 (ADAM12): function, roles in disease progression, and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct;1830(10):4445–55.
142. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One.* 2013 May 22;8(5):e63546.
143. Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010 Oct;117(11):1384–9.
144. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C, Tang JJ, Liu X, Hai H, Jiang J, He J, Zhang DY, Ye F, Li Y. Serum protein marker panel for predicting preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Oct;14:279–285.
145. Protocol for the prospective validation study: “Screening programme for pre-eclampsia” (SPREE) / M.Y. Tan [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol.50, N 2. – P. 175–179.
146. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(8):497–506.
147. Costa Fda S, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011 Nov;33(11):367–75.
148. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, Paech M, Said JM. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Oct; 55(5):e1–29.
149. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010 Feb;24(2):104–10.
150. Lai J, Pinas A, Poon L, Agathokleous M, Nicolaides K. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free beta-Human Chorionic Gonadotrophin at 30–33 Weeks in the Prediction of Pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(3):164–172.
151. Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, Hassan SS, Kim CJ, Chaiworapongsa T. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(5):498–507.
152. Myers J, Kenny L, McCowan L, Chan E, Dekker G, Poston L, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG.* 2013;120(10):1215–1223.
153. Bolin M, Wikström A, Wibergltzel E, Olsson A, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1305–1310.
154. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, Farina A, Zanello M, Lee KJ, Cha DH. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan 20;14:35.
155. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):16–27.
156. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):183–91.
157. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3):266.e1–6.
158. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One.* 2013 May 22;8(5):e63546.
159. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014;9(12):e113715.
160. Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No.015/018, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(9):900–914.
161. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program (2010) Hypertensive disorders of pregnancy. Guideline No. MN10.13.V4-R15. Queensland health.
162. Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018 Sep 7;39(34):3165–3241.
163. National Institute for Health and Clinical Excellence. PIGF-based testing to help diagnose suspected preeclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1–2–3 test, and BRAHMS sFt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio. NICE diagnostics guidance [DG23]. 2016.
164. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep; 126(3):e25–7.
165. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014 Apr;4(2):105–45.
166. Tranquilli AL, Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W., Zeman G.G., Brown M.A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4:97–104.
167. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии / ВОЗ. – 2014. – 48 с.
168. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ.* 2005;330(7491):576–80.,

Статья поступила в редакцию 14.03.2019