

ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МУЦАЛХАНОВА ЮЛДУЗ СУЛТАНОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В РАННИЕ СРОКИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

научный руководитель:
д.м.н., профессор С.О. Дубровина

Ростов-на-Дону

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРЕЭКЛАМПСИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	22
1.1. Проблема преэклампсии. Классификация.....	22
1.2. Краткое представление об этиологии и патогенезе преэклампсии.....	27
1.3. Факторы риска развития преэклампсии.....	30
1.4. Прогностические маркеры развития преэклампсии.....	34
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП	49
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАРКЕРОВ КАК РАННИХ ПРЕДИКТОРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ	67
3.1. Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А.....	68
3.2. Содержание дезинтегрин и металлопротеиназы 12.....	68
3.3. Содержание ретинолсвязывающего протеина.....	69
3.4. Уровень цистатина С.....	69
3.5. Содержание хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ).....	70
3.6. Диагностическое значение маркеров преэклампсии.....	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	78
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Преэклампсия (ПЭ) до настоящего времени остается одним из грозных осложнений беременности. 3% беременных страдают от преэклампсии [128], являющейся второй ведущей причиной материнской смертности во всем мире [185, 268]. По результатам последнего анализа данных системы надзора центра по контролю за беременностью и профилактике заболеваний около 9% материнской смертности связано с преэклампсией и эклампсией [163].

Основное лечение преэклампсии – родоразрешение. ПЭ является одной из значимых причин индуцированных преждевременных родов и, как следствие, низкого веса плода при рождении. Исследования в данной области показывают, что при преэклампсии 6% из общего числа родов преждевременные, а 19% отмеченных случаев – преждевременные роды с патологией плода [287].

В научных исследованиях последних десятилетий приводятся доказательства в поддержку гипотезы существования двух клинических фенотипов преэклампсии в зависимости от дебюта заболевания: с ранним началом (до 34 недель) и поздним началом (после 34 недель) [110, 265]. Как известно, большинство случаев преэклампсии наблюдаются после 34 недели беременности, но заболеваемость и смертность выше при раннем начале заболевания [110, 251, 265]. Концепция раннего или позднего начала отображает различия в патофизиологии преэклампсии [304].

Ранняя преэклампсия характеризуется высокой частотой плацентарной недостаточности [224, 248, 280], аномальным доплером пупочной и маточных артерий [97, 104, 153, 172, 179, 215], аномальным ангиогенным/антиангиогенным профилем [79, 214, 277], ограничением роста плода [145, 204, 250].

Поздняя преэклампсия, как полагают, является результатом несоответствия между поступлением питательных веществ со стороны матери и метаболических потребностей плода в конце беременности [143]. При поздней преэклампсии обычно как плацента [101], так и плод [153, 154, 272, 323] имеют нормальный вес,

доплер маточных и пупочной артерий в ранние сроки беременности в большинстве случаев находится в пределах нормы [143]. Поздняя преэклампсия чаще встречается у пациенток с ожирением [138, 188, 306]. Данная градация характерна для отечественных ученых, однако в зарубежной литературе существует иное деление: на преждевременную преэклампсию (preterm-preeclampsia, < 37 недель) и преэклампсию ≥ 37 недель (term-preeclampsia) [128].

Степень разработанности темы. В последнюю декаду экстенсивные научные исследования уделяют много внимания скринингу преэклампсии с целью снижения распространенности заболевания путем фармакологического вмешательства в группе высокого риска [143] и минимизации неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с преэклампсией путем подходящего времени и места родоразрешения [128]. Традиционный подход к скринингу преэклампсии выявляет факторы риска на основании материнских демографических факторов и медицинской истории, но такой подход выявляет только 35% всех случаев преэклампсии и порядка 40% преждевременных случаев преэклампсии (до 37 недель) при ложноположительных результатах 10% [144]. В основе поиска предикторов преэклампсии лежит теорема Байеса, одна из основных теорем элементарной теории вероятностей [128, 130, 132, 301].

Усиленное изучение патогенеза данного заболевания способствовало выявлению новых биомаркеров развития преэклампсии. Аномальная плацентация с неправильной инвазией цитотрофобласта и неполным ремоделированием спиральных артерий, снабжающих плаценту, вызывает изменение циркуляции и последующий окислительный стресс в плаценте [103, 251]. Впоследствии аномальная плацентация и возрастающая ишемия плацентарной ткани могут спровоцировать выброс факторов эндотелиальной дисфункции в систему кровообращения, вызывающих эндотелиоз микроциркуляторного русла органов-мишеней. При этом нарушается баланс вазоактивных веществ, что приводит к развитию симптомокомплекса преэклампсии [171, 237, 282].

Попытки ученых на сегодняшний день сосредоточены на выявлении биомаркеров, коррелирующих с патофизиологическими изменениями, наблюдаемыми при раннем аномальном вторжении цитотрофобласта [80].

Для улучшения состояния здоровья матери и плода, а также углубления нашего понимания патофизиологии преэклампсии и определения терапевтических мишеней необходим поиск новых биомаркеров. Важно, чтобы в распоряжении врача было несколько биомаркеров, способных помочь в принятии решения о пролонгировании беременности при раннем начале развития преэклампсии. Несмотря на широкое обследование пациенток с преэклампсией с целью выявления ранних клинических предикторов, их использование в практике весьма ограничено. Поиск биохимических маркеров преэклампсии по-прежнему остается одной из важных научно-практических задач современного акушерства.

Цель исследования

Усовершенствовать раннее прогнозирование преэклампсии на основании изучения клиничко-анамнестических данных и биохимических маркеров.

Задачи исследования

1. Проанализировать клиничко-анамнестические данные пациенток с преэклампсией и без преэклампсии.
2. Сравнить данные пренатального скрининга первого триместра (ассоциированного с беременностью плацентарного белка А (РАРР-А)) и хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ)) у беременных с преэклампсией и без преэклампсии.
3. Определить уровни ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), дезинтегрин и металлопротеиназы 12 (ADAM12), а также цистатина С у пациенток с преэклампсией и без преэклампсии в сыворотке крови, взятой в сроке беременности 11-13 недель.
4. На основании полученных данных определить клиничческие и биохимические факторы раннего прогнозирования развития преэклампсии.

Новизна исследования

Впервые доказано, что для беременных с преэклампсией средней тяжести характерно повышение в сыворотке крови ретинол-связывающего белка 4 (RBP4) и дезинтегрин с металлопротеиназой 12 (ADAM12) в сроке 11-13 недель. При уровне ретинол-связывающего белка 44,36 ([34,95-48,52] мкг/мл, $p=0,0003$) прогноз развития изучаемой патологии обладает специфичностью 70% и чувствительностью 72%. При уровне дезинтегрин с металлопротеиназой 12, равном 1,79 ([0,93-2,30] нг/мл, $p=0,0001$), специфичность и чувствительность прогноза преэклампсии составляет 78% и 68%, соответственно.

Для раннего прогнозирования преэклампсии средней тяжести в целях профилактики преэклампсии и улучшения исходов беременности и родов разработана прогностическая модель на основании анализа среднего артериального давления и индекса массы тела с определением в сыворотке крови уровней ретинол-связывающего белка 4 (RBP4) и дезинтегрин с металлопротеиназой 12 (ADAM12). Доказано, что преэклампсию средней тяжести можно прогнозировать в 11-13 недель при наличии среднего артериального давления > 98 мм. рт. ст. и ИМТ $> 30,5$ кг/м² с указанием в анамнезе на преэклампсию при предыдущих беременностях, хроническую артериальную гипертензию и рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей. У женщин группы риска по клиническим данным при комбинированном определении сывороточных уровней дезинтегрин с металлопротеиназой (ADAM12) и ретинол-связывающего белка (RBP4) в 11-13 недель беременности и уровнях, соответственно, более 2,33 нг/мл и 87,90 мкг/мл прогноз развития поздней преэклампсии средней тяжести осуществляется с чувствительностью 87,5% [80,6-93,7%] и специфичностью 85,0% [81,3-89,1%].

Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнены ранние клинические маркеры развития преэклампсии средней тяжести.

Предложен новый алгоритм прогноза преэклампсии средней тяжести, основанный на определении в ранние сроки беременности среднего артериального давления, индекса массы тела, дезинтегрин с металлопротеиназой

(ADAM12) и ретинол-связывающего белка (RBP4), обладающий чувствительностью 87,5% и специфичностью 85,0%.

Разработанные прогностические критерии позволяют прогнозировать развитие преэклампсии средней тяжести на ранних сроках беременности, что дает возможность своевременно выделить когорту больных, угрожаемых по развитию этого осложнения течения беременности, для проведения профилактических мероприятий.

Методология и материалы исследования

Исследование проводилось в 2013-2017 годах на базе женской консультации ГБУ РД ЦГБ г. Кизилюрта и лаборатории НИИАП г. Ростов-на-Дону. План научной работы соответствует законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрен локально-этическим комитетом РостГМУ (протокол от 10.10.2013 № 14/13).

Исследование проводилось в несколько этапов.

I этап – анализ клинико-anamнестических показателей и данных гинекологического осмотра, а также забор крови у 645 беременных в сроке беременности 11-13 недель в рамках проведения генетического скрининга. Затем до родоразрешения осуществлялось проспективное наблюдение с целью установить факт наличия или отсутствия преэклампсии. После родов больные были разделены на группы:

I группа – 25 женщин с преэклампсией (согласно МКБ-10 и Федеральным клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 год)). У всех пациенток, включенных в исследование, преэклампсия была средней тяжести (артериальная гипертензия в сочетании с протеинурией в суточной моче, равной 0,3 г/л и более, либо в двух пробах мочи, взятых с интервалом в 6 часов) (МКБ 10 - O14.0)), развившаяся после 34 недель беременности (поздняя преэклампсия) [101, 103, 104, 280]. Случаев ранней преэклампсии, а также тяжелой степени в нашем исследовании за указанный период наблюдения выявлено не было.

Критерии включения на первоначальном этапе:

- возраст ≥ 18 лет,
- одноплодная беременность,
- живой эмбрион в сроке гестации 11-13 недель без каких-либо аномалий, выявленных на этом этапе,
- подписанное информированное согласие.

Во II-ую (контрольную) группу методом случайной выборки из 620 беременных без преэклампсии были включены 63 женщин.

Критерии исключения из исследования:

- многоплодная беременность,
- тяжелая соматическая патология, хронические заболевания в стадии декомпенсации (заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы с нарушением их функций),
- хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода (на окончательном этапе проспективного наблюдения),
- мертворождение.

II этап – определение биохимических маркеров:

- дезинтегрина и металлопротеиназы 12 (ADAM12),
- цистатина С,
- ретинолсвязывающего протеина 4 (RBP4),
- ассоциированного с беременностью плацентарного белка А (PAPP-A),
- хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ).

III этап – разработка модели прогноза преэклампсии на ранних сроках беременности.

Все женщины обследованы и получали терапию согласно приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и стандарта специализированной медицинской помощи при отеках, протеинурии, гипертензивных расстройствах во время беременности, родов и в послеродовом периоде (зарегистрирован в Минюсте России 26.02.2013, №27344).

Обследование включало:

- сбор анамнестических данных, семейного и индивидуального анамнеза беременной, изучение течения и исходов предыдущих беременностей,
- общеклиническое обследование, наружное и внутреннее акушерское обследование,
- клинико-лабораторное обследование,
- консультации терапевта, окулиста, кардиолога, невролога, уролога.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная «Карта обследования», в которую заносились результаты исследований и наблюдений из индивидуальной карты беременной и родильницы.

Результаты полученных данных позволили оценить общее состояние беременных, клинические параметры течения преэклампсии, степень ее тяжести, а также состояние различных органов и систем.

При постановке диагноза преэклампсии использовалась классификация с учетом клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [18].

Для решения поставленных в работе задач 88 женщинам (I и II группы) был проведен иммуноферментный анализ (ИФА).

Уровень дезинтегрина и металлопротеиназы 12 (ADAM12) в сыворотке крови пациентов определяли ИФА методом тест-системами Cloud-Clone Corp (США). Промывочный и рабочий буфер, растворы стандартов, контролей, конъюгатов готовили согласно инструкции к набору. В соответствующие лунки планшета, покрытые антителами к ADAM12 человека, вносили по 100 мкл растворов стандартов, контролей или разведенных исследуемых образцов. Накрывали планшет пленкой и инкубировали при 37⁰С в течение 1 часа. Удаляли жидкость из каждой лунки и не промывая добавляли во все лунки по 100 мкл рабочего раствора конъюгата А. Накрывали планшет пленкой и инкубировали в течение 1 часа при температуре 37⁰С. Промывали планшет трижды промывочным буфером на промывочном устройстве для микропланшетов TECANHYDROFLEXELISA (Австрия). Во все лунки планшета добавляли по 100

мкл рабочего раствора конъюгата. Накрывали планшет пленкой и инкубировали в течение 30 минут при температуре 37⁰С. Производили промывку, как описано выше. В каждую лунку вносили по 90 мкл раствора тетраметилбензидина (ТМБ) и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре, защищая от света. Останавливали цветную реакцию добавлением 50 мкл останавливающего раствора в каждую лунку. Результаты ИФА регистрировали и оценивали с помощью фотометра SUNRISETECAN (Австрия) при длине волны 450 нм.

В компьютерное обеспечение устройства вносили численные значения концентраций ADAM12 в стандартных растворах и получали после измерения концентрацию ADAM12 в исследуемых сыворотках пациентов в нг/мл.

Уровень цистатина С в сыворотке крови пациентов определяли методом ИФА тест-системами BioVendor (Чехия). Промывочный и рабочий буфер, растворы стандартов, контролей, конъюгатов готовили в соответствии с инструкцией к набору. Сыворотки пациентов и растворы стандартов предварительно разводили буфером для разведения в 400 раз. В соответствующие лунки планшета, покрытые поликлональными антителами к цистатину С человека, вносили по 100 мкл разведенных растворов стандартов, контролей или разведенных исследуемых образцов. Накрывали планшет пленкой и инкубировали при комнатной температуре и непрерывном встряхивании на шейкере ST 3 (Латвия) в течение 30 минут. Промывали планшет три раза промывочным буфером на промывочном аппарате для микропланшетов TECANHYDROFLEXELISA (Австрия). Во все лунки планшета вносили по 100 мкл раствора конъюгата. Накрывали планшет пленкой и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре и непрерывном встряхивании на шейкере ST3 (Латвия). Промывали планшет трижды промывочным буфером на промывочном устройстве для микропланшетов TECANHYDROFLEXELISA (Австрия). В каждую лунку вносили по 100 мкл раствора субстрата и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут, защищая от света. Останавливали цветную реакцию добавлением 100 мкл останавливающего раствора в каждую лунку.

Результаты ИФА регистрировали и оценивали с помощью фотометра SUNRISETECAN (Австрия) при длине волны 450 нм.

В компьютерное обеспечение прибора вносили численные значения концентраций цистатина С в стандартных растворах и получали после измерения концентрацию цистатина С в исследуемых сыворотках пациентов в нг/мл.

Уровень RBP4 в сыворотке крови пациентов определяли методом ИФА тест-системами AssayPro (США). Промывочный и рабочий буфер, растворы стандартов, контролей, конъюгатов готовили по инструкции к набору.

Сыворотки пациентов предварительно разводили буфером для разведения в 500 раз. В соответствующие лунки планшета, покрытые поликлональными антителами к RBP4 человека, вносили по 50 мкл растворов стандартов, контролей или разведенных исследуемых образцов. Накрывали планшет пленкой и инкубировали при 25⁰С в течение 2 часов. Промывали планшет четыре раза промывочным буфером на промывочном аппарате для микропланшетов TECANHYDROFLEXELISA (Австрия). Во все лунки вносили по 50 мкл раствора биотинового конъюгата. Накрывали планшет пленкой и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Промывали планшет четырехкратно промывочным буфером на промывочном устройстве для микропланшетов TECANHYDROFLEXELISA (Австрия). Во все лунки планшета вносили по 50 мкл стрептавидин-пероксидазного конъюгата. Накрывали планшет пленкой и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Проводили промывку, как описано выше. В каждую лунку вносили по 50 мкл раствора ТМБ и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, защищая от света. Останавливали цветную реакцию добавлением 50 мкл останавливающего раствора в каждую лунку. Результаты ИФА регистрировали и оценивали с помощью фотометра SUNRISETECAN (Австрия) при длине волны 450 нм. В компьютерное обеспечение прибора вносили численные значения концентраций RBP4 в стандартных растворах и получали после измерения концентрацию RBP4 в опытных образцах, умножали результаты на фактор разведения (500) и получали

уровень RBP4 в исследуемых сыворотках пациентов в нг/мл, затем переводили в мкг/мл делением на 1000.

Уровень свободной в-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови пациентов определяли методом иммунофлюоресцентного анализа, основанного на технике прямого сэндвич-метода, тест-системами DELFIA Perkin Elmer (Финляндия). Растворы стандартов, промывочный буфер, конъюгат готовили согласно инструкции к набору.

В соответствующие лунки планшета, покрытые моноклональными антителами к в-субъединице ХГЧ, вносили по 25 мкл стандартов или исследуемых сывороток пациентов. Затем во все лунки вносили по 200 мкл раствора, содержащего конъюгат антител к свободной в-субъединице ХГЧ, меченный самарием. Инкубировали планшет в течение 2,5 часов на шейкере DELFIA Plate Shake (Финляндия) при комнатной температуре и низкой скорости встряхивания. По окончании инкубации промывали лунки планшета шестикратно промывочным буфером на автоматическом промывочном устройстве DELFIA Plate Wash (Финляндия). Затем во все лунки добавляли по 200 мкл усиливающего раствора, инкубировали при тех же условиях в течение 5 минут. Проводили измерение флюоресцентных импульсов в лунках со стандартами и сыворотками пациентов и обсчет полученных результатов на автоматическом флюорометре 1420 Multilabel Counter VICTOR-2 Perkin Elmer (Финляндия) с помощью программного обеспечения Multi Calc Advanced, результаты выражали в нг/мл.

Уровень плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью, в сыворотке крови пациентов определяли методом иммунофлюоресцентного анализа, основанного на технике прямого сэндвич-метода, тест-системами DELFIA Perkin Elmer (Финляндия).

Растворы стандартов, промывочный буфер и конъюгаты готовили согласно инструкции к набору. Во все лунки планшета, покрытые стрептавидином, вносили по 100 мкл раствора конъюгата биотина с моноклональными антителами к PAPPA человека. Инкубировали планшет в течение 30 минут на шейкере DELFIA Plate Shake (Финляндия) при комнатной температуре и низкой скорости встряхивания.

Затем промывали лунки планшета двукратно промывочным буфером на автоматическом промывочном устройстве DELFIA Plate Wash (Финляндия). В соответствующие лунки планшета вносили по 50 мкл растворов стандартов или исследуемых сывороток пациентов, предварительно разведенных буфером для разведения в пропорции 1/4. Затем во все лунки вносили по 200 мкл раствора, содержащего конъюгат мышинных моноклональных антител к PAP-А, меченный европием. Инкубировали планшет в течение 2 часов на шейкере DELFIA Plate Shake (Финляндия) при комнатной температуре и низкой скорости встряхивания. По окончании инкубации промывали лунки планшета шестикратно промывочным буфером на автоматическом промывочном устройстве DELFIA Plate Wash (Финляндия). Затем во все лунки добавляли по 200 мкл усиливающего раствора, инкубировали при тех же условиях в течение 5 минут. Проводили измерение флуоресцентных импульсов в лунках со стандартами и сыворотками пациентов и обсчет полученных результатов на автоматическом флуорометре 1420 Multilabel Counter VICTOR -2 Perkin Elmer (Финляндия) с помощью программного обеспечения Multi Calc Advanced. С учетом фактора разведения (5) и коэффициента пересчета (1000) результаты выражали в МЕ/мл.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значимыми материнскими анамнестическими факторами развития преэклампсии средней тяжести являются рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, хронический эндометрит, артериальная гипертензия и преэклампсия при предшествующих беременностях.

2. Наиболее важными клиническими факторами, прогнозирующими преэклампсию средней тяжести, являются среднее артериальное давление и индекс массы тела (чувствительность данного метода составила 69,6%, специфичность 86,0%).

3. Цистатин С, ассоциированный с беременностью плацентарный белок А и хорионический гонадотропин человека, определяемые в сроке 11-13 недель беременности, не имеют статистически значимых различий у женщин с

преэклампсией средней тяжести и без преэклампсии ($p=0,160$, $0,269$ и $0,544$ соответственно).

4. Важными лабораторными маркерами для раннего прогноза преэклампсии средней тяжести являются ретинол-связывающий белок 4 и металлопротеиназа 12 (чувствительность метода $87,5\%$ и специфичность $85,0\%$).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Все данные, полученные в ходе исследования и анализа, были внесены в базу данных Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием в пакете программ Statistica версии 12.5, EXCEL 2010, MedCalc 15.8, SPSS24.002 и Deductor Studio Academic 5.3.088. Использовался критерий Фишера (φ) для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости заданных показателей. Кроме того, использовался непараметрический корреляционный анализ с применением критерия Спирмена.

Многочисленные биологические характеристики распределены не по нормальному закону [24]. В связи с тем, что многие биологические характеристики нормальному закону распределения не подчиняются, наиболее употребительными описательными статистиками в медицине следует считать медиану, размах или интерквартильную широту, а не среднее значение со стандартным отклонением.

Для всех количественных признаков в сравниваемых группах осуществлялась оценка медианы с определением 25% и 75% перцентилей (1 и 3 квартили). Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий. Проводился непараметрический корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена.

Обработка исходных данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5, EXCEL 2010, SPSS24.002, Med Calc 15.8 и Deductor Studio Academic 5.3.088.

Также применялся метод «Деревья решений», являющийся одним из лучших средств решения задачи и отнесения какого-либо объекта к одному из заранее известных классов.

Деревья решений (decision trees). Назначение и общая характеристика

Они решают не задачу так именуемого «учения без учителя», когда среди объектов в пространстве переменных компьютер отыскивает наибольшее скопление и называет их "кластерами", а задачу «учения с учителем». В качестве задачи выступает определенная исследователем зависимая переменная (Y), измеренная в ранговой, номинальной или интервальной шкале.

При помощи метода «деревья классификации», к примеру, можно узнать, при каком сочетании независимых переменных, зависимая переменная в большинстве случаев будет принимать одно значение, а при каком – другое.

Разделение вершины дерева осуществляется по значениям той независимой переменной, которая позволяет получить подгруппы, самые контрастные по распределению значений зависимой переменной. Так на верхнем уровне создаются две или более вершины первого уровня. Количество вершин складывается из категорий первого параметра, причем алгоритм может при необходимости соединить определенные категории, оптимизируя критерий построения дерева решений.

На следующем этапе для каждой вершины первого уровня отыскивается своя независимая переменная, являющаяся предиктором второго уровня. При помощи предикторов второго уровня создаются вершины последующих уровней, пока параметры построения дерева дают возможность строить это дерево.

Построение классификационного дерева

Наиболее распространены четыре метода построения дерева – CHAID, исчерпывающий (Exhaustive) CHAID, C&RT или QUEST.

Метод CHAID (Chi-Square Automatic Interaction Detection)– автоматический детектор взаимных связей на основе критерия χ^2 , разработанный в 1980 году. Этот метод является наиболее известным, а также быстро работающим многомерным статистическим методом построения деревьев решений. При этом методе для

того, чтобы получить оптимальное разделение, используется применяется χ^2 связи между категориальными переменными. В соответствии с данным методом каждая вершина дерева при необходимости может быть разбита на две и более вершины последующего уровня.

В случае если зависимая переменная будет являться интервальной, в методе применяется другой критерий оптимизации – F-критерий Фишера. Если в интервальной шкале определены какие-то независимые переменные, они автоматически преобразуются в ранговые, при этом количеством категорий можно управлять.

Сходным с CHAID, но более усовершенствованным методом является созданный в 1991 году исчерпывающий (Exhaustive) CHAID. Ценность этого метода в том, что при построении дерева будут проанализированы все возможные разбиения на последующих этапах алгоритма. Платой за более качественный анализ является более медленная работа.

Совершенно на другие идеи опирается метод C&RT (classification and regression trees – деревья классификации и регрессии), созданный в 1984 году. Данный метод основан не на статистических критериях различий, а на уменьшении в группах объектов, отнесенных к конечным вершинам дерева неоднородности. При этом "родительские" вершины дерева делятся только на две "дочерние" вершины следующего уровня.

Как и в двух предыдущих методах, в C&RT методе можно использовать как количественные, так и категориальные зависимые и независимые переменные. Поскольку в этом методе производится полный перебор, метод всегда находит наилучший вариант выбранного критерия. Но у этого решения есть своя особенность: оптимальным выбором чаще оказывается использование таких независимых переменных, у которых много категорий. Кроме этого, при большом числе независимых переменных с большим числом категорий в каждой алгоритм может работать довольно долго.

Метод QUEST (quick, unbiased, efficient statistical trees – быстрые, несмещенные, результативные статистические деревья) предназначен для

преодоления двух отмеченных недостатков вышеизложенного метода. При помощи этого статистического метода можно быстро и эффективно построить бинарные (как и в случае C&RT) деревья. Разработан в 1997 году. Однако этот метод можно применить только, если зависимая переменная измерена в номинальной шкале. Независимые же переменные могут быть любыми, в зависимости от типа той или иной переменной применяются различные статистические критерии.

Практика свидетельствует, что необходимого результата обычно удается достичь с помощью методов Exhaustive CHAID или C&RT.

При построении дерева решений производилась проверка достоверности модели и устойчивости полученного дерева. Суть ее состоит в том, чтобы построить классификационное дерево на одной части выборки, а проверять качество полученных результатов исследуемой переменной на другой (контрольной) части выборки (в нашем случае обучающая и контрольная выборка делились в отношении 70% к 30%).

Дерево состоит из узлов, изображаемых прямоугольниками, и ветвей, изображаемых отрезками, соединяющими узлы. Для удобства интерпретации полученных результатов, дерево решений изображают слева направо или сверху вниз. Самая первая (верхняя или левая) вершина именуется корнем или корневым узлом. Цепочка «корень - ветвь - вершина - ... – вершина» заканчивается вершиной, которую называют терминальным узлом или «листом» – конечным узлом, в котором рост дерева прекращается. Каждая внутренняя вершина дает две или более ветвей.

Независимые переменные, обуславливающие значение целевой переменной, записываются на ветках дерева, в узлах – значения целевой переменной.

Метод может быть использован для решения следующих задач:

- Классификация. Классифицирует объекты на основе их вероятности попадания в отдельную группу.
- Стратификация. Отбирает наблюдения в одну из нескольких групп в зависимости от риска.

- Прогноз. Устанавливает правила и использует их для того, чтобы спрогнозировать будущие события.
- Сокращение объема данных и выбор переменных. Осуществляет отбор полезных предикторов из большого набора переменных, для того чтобы использовать их в построении формальной параметрической модели.
- Идентификация взаимодействий. Выявляет взаимные связи, характерные лишь отдельным подгруппам, и определяет их в формальной параметрической модели.
- Объединение категорий и дискретизация непрерывных переменных. Осуществляет перекодировку категорий предиктора и непрерывных переменных с минимальным количеством потерянной информации.

Метод содержит весьма существенное преимущество. При этом методе не требуется от пользователя, чтобы были выбраны входные переменные (независимые переменные). На вход можно подать все существующие переменные, при этом алгоритм сам выберет самые значимые среди них, и только они будут применяться для построения дерева. Это значительно упрощает работу исследователю.

Независимые и зависимые переменные, используемые в методе деревьев решений, могут быть количественными, порядковыми и номинальными.

Результатом работы алгоритма представляется список иерархических правил, образующих дерево. Каждое правило – это интуитивно-понятная конструкция вида «Если..., то...». Для классификации объектов, которые не вошли в обучающее множество, можно также использовать дерево. Чтобы принять решение, к какой группе следует отнести некоторую ситуацию или объект, необходимо ответить на вопросы в узлах этого дерева, начиная с его корня. Вопросы выглядят так: «Значение параметра А больше В?». При положительном ответе выполняется переход к правому узлу следующего уровня. Затем снова идет вопрос, связанный с соответствующим узлом, и т. д.

ROC-анализ

ROC-кривая (receiver operator characteristic) – является кривой, которая используется для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении. Название исходит из систем обработки сигналов. Выделяют два класса ROC-кривой, первый называется классом с положительными исходами, второй – с отрицательными. ROC-кривая отражает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. В терминологии ROC-анализа первые называются истинно положительным, вторые – ложно отрицательным множеством. При этом подразумевается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который, мы будем получать то или иное разбиение на два класса. Этот параметр часто называют порогом или точкой отсечения (cut-off value). В зависимости от него будут производиться различные величины ошибок I и II рода.

Безупречная модель обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Однако на практике достичь этого весьма сложно, более того, невозможно одновременно увеличить и чувствительность, и специфичность модели. Компромисс возможно найти с помощью порога отсечения, т.к. пороговое значение влияет на соотношение Se и Sp . Можно говорить о задаче нахождения оптимального порога отсечения.

Порог отсечения необходим для того, чтобы использовать модель на практике: относить новые примеры к одному из двух классов. Для того чтобы определить оптимальный порог, нужно назначить критерий его определения, т.к. в разных задачах присутствует своя оптимальная стратегия. Критериями порога отсечения могут выступать:

- требование самой малой величины чувствительности (специфичности) модели; например, нужно обеспечить чувствительность теста не меньше 80%, в этом случае оптимальным порогом будет максимальная специфичность (чувствительность), которая достигается при 80% (или значение, близкое к нему) чувствительности (специфичности);

- требование максимальной суммарной специфичности и чувствительности модели;

- требование баланса между специфичностью и чувствительностью.

На основе контрольной и группы патологии строились таблицы 2x2 для оценки таких параметров как:

- чувствительность,
- специфичность,
- абсолютный риск в основной группе,
- абсолютный риск в контрольной группе,
- относительный риск,
- стандартная ошибка относительного риска,
- доверительные интервалы для стандартной ошибки,
- снижение относительного риска,
- разность рисков,
- отношение шансов,
- доверительные интервалы для отношения шансов.

Данные описывались согласно рекомендациям, изложенным в документе «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». Требования разрабатывает Международный комитет редакторов медицинских журналов.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ученом совете и проблемной комиссии ГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Основные положения диссертации представлены на научно-практических конференциях:

XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (Москва, 2015);

The 24th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (Амстердам, ноябрь 2016);

VIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, сентябрь 2016);

IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016);

II Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2016);

IX Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2016» (Сочи, 2016);

II Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Донские сезоны» (Ростов-на-Дону, 20-21 октября 2017);

BIT's 5th International Congress of Gynecology and Obstetrics. May 25-27, 2017, Prague, Czech Republic.

The 18 Word Congress Gynecological Endocrinology (7-10 March, Florence, Italy, 2018).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 7 тезисов докладов и сообщений.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология по нескольким областям:

1. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний.

2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРЕЭКЛАМПСИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Проблема преэклампсии. Классификация

Важной медико-социальной проблемой остается преэклампсия, являющаяся одной из главных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Каждый год в мире фиксируется около 8,5 миллионов случаев преэклампсии [51]. В Российской Федерации преэклампсия по разным данным встречается в 5-30% всех беременностей [49, 55]. С ней связаны более одной трети тяжелой акушерской патологии [84].

В различных странах в структуре материнской летальности преэклампсия и осложнения, связанные с ней, ежегодно занимают 2-4 места [15, 51]. В Российской Федерации с 2014 года ей отводится 2 место (она уступает только экстрагенитальной патологии) [15, 51].

Рост преэклампсии отмечен с 90-х годов, что возможно ассоциировано с увеличением ожирения [92]. В мире за последнее десятилетие материнская смертность от преэклампсии снизилась практически вдвое: с 110 000 в 1999 году до 60 000 в 2014 году. В России отчетливая тенденция выявлена к увеличению встречаемости тяжелых форм этого осложнения беременности: в 2011 году на 1000 родов зарегистрировано 27,14 случая, в 2012 году на 1000 родов – 30,28 случая [60, 116, 285].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в развитых странах на долю гипертензивных осложнений, ставших причиной материнской смертности, приходится около 30% всех случаев [6]. Вместе с преждевременной отслойкой плаценты, задержкой роста плода и недонашиванием беременности преэклампсия относится к «большим акушерским синдромам» (Great Obstetrical Syndromes), связанным с патологией плацентации [95, 170]. За более 75% материнской смертности отвечают четыре причины: преэклампсия, осложнения,

связанные с сепсисом, кровотечения и экстрагенитальные заболевания [52]. Таким образом, преэклампсия совместно с инфекционными осложнениями и акушерскими кровотечениями составляет «смертельную триаду», являющуюся основной причиной большего числа материнской смертности [329]. Стоит отметить, что преэклампсия остается одной из основных причин заболеваемости новорожденных (640-780‰) и перинатальной смертности (18-30‰) [5]. Кроме того, преэклампсия связана со стрессом и последующей послеродовой депрессией [147].

Лечебно-диагностические мероприятия при надлежащем исполнении разработанных и доказательно обоснованных клинических протоколов и рекомендаций могут предотвратить большинство случаев неблагоприятных исходов беременности, осложненной тяжелой преэклампсией [17, 156].

Согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 07.06.2016 г. [17], под термином «преэклампсия» понимают «мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся сочетанием артериальной гипертензии с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности» [146].

Во время беременности преэклампсия может приводить к таким грозным осложнениям для материнского организма, как острая почечная и печеночная недостаточность, отслойка сетчатки, отек зрительного нерва, отек легких, церебральные кровоизлияния, отслойка плаценты, HELLP-синдром и геморрагический шок [4, 29, 42, 44, 56, 256].

Для плода и новорожденного преэклампсия является причиной задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода, недоношенности, поражения центральной нервной системы, синдрома дыхательных расстройств, а в ряде случаев – внутриутробной гибели и мертворождения [7, 39, 73, 212, 256].

Большая часть существовавших ранее классификаций преэклампсии основывались на уровне протеинурии, артериальной гипертензии и выраженности

отеков (шкалы Виттлингера Г., Слепых А.С., Репиной М.А., Гоеске С. в модификации Савельевой Г.М.). Они не учитывали патологические изменения, происходящие в организме женщины при преэклампсии, а также степень тяжести соматических заболеваний [6, 15, 55]. Осложнение беременности, сопровождающееся классической триадой Цангемейстера (гипертония, протеинурия, отеки) или двумя из этих симптомов, именуется различными терминами (гестоз, гестационная гипертензия, преэклампсия, токсемия), что не позволяет определить частоту тяжелых форм преэклампсии [46, 50]. Согласно статистике, в медицинских учреждениях, использующих современную классификацию (клинические рекомендации 2016 года), частота тяжелых форм составляет около 33,4-40,5%, в лечебных заведениях, в которых используется классическая отечественная классификация, она составляет примерно 1,14-6% [15, 71].

Согласно МКБ-10, выявленные во время беременности и родов, а также в послеродовом периоде гипертензивные нарушения можно выделить в следующие группы:

➤ Хроническая артериальная гипертензия (существовавшая до беременности) (O10): гипертоническая болезнь (O10.0, O10.1, O10.2, O10.3), вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия (O10.4).

➤ Гестационная (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия (O10.3).

➤ Преэклампсия (O14) и эклампсия (O15):
○ преэклампсия: средней тяжести (O14.0), тяжелая (O14.1);
○ эклампсия (O15): во время беременности (O15.0), в родах (O15.1), в послеродовом периоде (O15.2) – ранняя послеродовая (первые 48 ч), поздняя послеродовая (в течение 28 суток после родов).

➤ Преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии (O11).

В Российской Федерации до последнего времени общепринятой была классификация С. Гоеске в модификации Г.М. Савельевой, связавшая

клинические формы заболевания (согласно с МКБ-10 пересмотра) с понятиями, принятыми в отечественном акушерстве: гестоз легкий, умеренный, тяжелый, преэклампсия, эклампсия [5, 15].

Нужно отметить, что критерии, вошедшие в эту классификацию, не всегда позволяли дать достоверную оценку степени тяжести преэклампсии. В ней не учитывались исходный уровень артериального давления (АД), характеристики, выражающие состояние функции печени, гемостаза, почек, головного мозга [57]. При этом иногда отмечалось частое расхождение клинической картины, инструментальных и лабораторных данных с истинной тяжестью состояния беременной, что могло в результате привести к несвоевременному оказанию помощи [57].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016) выделяют [17]:

- умеренную преэклампсию:
 - артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (САД) 140 мм рт. ст. и более или диастолическое артериальное давление (ДАД) 90 мм рт. ст. и более), развившаяся при сроке беременности более 20 недель гестации у женщины с нормальным АД в анамнезе;
 - протеинурия (0,3 г/л и более белка в 24 часовой пробе мочи / любая протеинурия, зафиксированная в разовой порции мочи) [17]
- тяжелую преэклампсию:
 - артериальная гипертензия: САД 160 и более мм рт. ст. и/или ДАД 110 и более мм рт. ст.;
 - протеинурия (5,0 г/л и более в 24 часовой пробе мочи и/или 3 г/л и более в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске);
 - церебральные нарушения (головная боль, рвота, «пелена и туман», «мелькание мушек», вплоть до потери зрения);

- боль в правом верхнем квадранте живота (интерстициальная ишемия вследствие нарушения кровообращения, перерастяжение капсулы печени) или эпигастрии;
- нарушение функции почек (повышение уровня креатинина более 90 мкмоль/л; олигурия менее 500 мл/сутки);
- острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром/отек легких;
- нарушение функции печени: повышение аспарагиновой аминотрансферазы, аланиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы;
- тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) и/или ее прогрессирование, отек диска зрительного нерва, суб- и декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность (нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока и/или синдром задержки роста плода 2-3 степеней);
- маловодие;
- HELLP-синдром;
- антенатальная гибель плода [14].

Несмотря на то, что преэклампсия обычно сопровождается протеинурией, Американский конгресс по акушерству и гинекологии (ACOG) в 2017 году объявил, что присутствие протеинурии для диагностики преэклампсии больше не требуется, поскольку появление белка в моче есть следствие заболевания, свидетельствующее о необратимости изменений. Повышенное кровяное давление, сопровождаемое другими признаками и симптомами, является достаточным для диагностики преэклампсии. Названные другие признаки также включены в новую терминологию, предложенную ACOG для выявления случаев преэклампсии. Процент женщин, у которых развивается преэклампсия без протеинурии, или у которых присутствует протеинурия без гипертензии, предшествующей преэклампсии, неясен. Определения этих нетипичных явлений противоречивы. Совсем немного исследований посвящено изучению данных клинических состояний [287].

1.2 Краткое представление об этиологии и патогенезе преэклампсии

Несмотря на огромное количество публикаций и исследований, этиологические факторы преэклампсии остаются до конца неизвестными, как и предикторы нарастания патологических изменений в жизненно важных органах и системах, ограничивая возможности лечения и прогнозирования развития преэклампсии.

Существует множество гипотез развития преэклампсии. Однако сложно распознать, какие механизмы возникновения и прогрессирования являются первичными. В качестве основы и первопричины формирования преэклампсии были изучены множество факторов:

- генетические [65, 104, 106, 114, 159, 184, 277, 319, 328];
- иммунологические [43, 199, 324];
- сосудистые [10, 70, 298, 305];
- гуморальные факторы [298].

Однако большая часть авторов сходны во мнении, что развитие гипертензивной патологии у беременных является результатом сочетания множества патогенетических факторов [18, 298].

В настоящее время считается, что течение преэклампсии проходит в две стадии [255]. Считается, что на первом этапе происходит неправильное развитие плаценты в результате дисфункциональной пролиферации, миграции и инвазии клеток цитотрофобласта, приводящее к уменьшению плацентарной перфузии и оксидантному стрессу ее тканей [102, 275]. На второй стадии развивается генерализованный системный воспалительный ответ [35, 198, 284]. При полноценном ремоделировании спиральных артерий плаценты происходит смена мышечно-эластических волокон фибриноидом и увеличение просвета артерий, что обеспечивает увеличение маточно-плацентарного кровотока в объеме, необходимом для физиологического течения беременности и развития плода [12]. Инвазии цитотрофобласта принадлежит ведущая роль в этом процессе [12, 31, 75]. Она влияет на преобразования частей спиральных артерий в первом триместре

гестации – эндометриальных, а во втором триместре – миометриальных [12, 31, 75].

Согласно данным современных исследований, патологический процесс в спиральных артериях, определяющий формирование преэклампсии, наступает значительно раньше (I и II триместры), чем отображается в клинической симптоматике в конце II и III триместрах [27, 63, 326].

Клинические симптомы преэклампсии возникают в результате развития эндотелиальной дисфункции в организме беременной вследствие вазоспазма, оксидантного стресса, гипоксически–ишемических изменений органов-мишеней [19, 22, 25, 53, 105, 307].

Повышенный пул цитокинов, воздействующий на эндотелиоциты, приводит к «окислительному взрыву» в клетках, ассоциируемых с нарушением функции систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты с постепенным истощением потенциала последней [39, 200].

Значимым фактором формирования эндотелиальной дисфункции является наличие окислительного стресса, оказывающего как прямое деструктивное влияние на эндотелиальные клетки, так и косвенное за счет изменений барьерной, антиагрегантной и вазодилататорной функций эндотелия [65, 70, 210]. Этот процесс проявляется увеличением в крови множества циркулирующих маркеров активации эндотелия: тромбксана A₂, эндотелина 1, клеток эндотелия, простациклина, фактора Виллебранда, фибронектина, эндотелиального релаксирующего фактора [19, 28, 70, 311, 320].

При инвазии в эндометрии изменяется структура внеклеточного матрикса, выделяются трансформирующий фактор роста (TGF) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) [36, 70]. Успешная имплантация обусловлена возможностью клеток трофобласта к расщеплению компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в которых принимают непосредственное участие матриксные металлопротеиназы (ММР), вырабатываемые многоядерными симпластами [208].

В отличие от физиологической беременности при преэклампсии увеличивается сопротивление децидуальной оболочки, способствующее подавлению процессов инвазии цитотрофобласта. В стенках спиральных артерий происходит лизис эластомышечных компонентов. Изменяется уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП-1, -2, -3 и -9), человеческих лимфоцитарных антигенов, плацентарного гормона лактогена, что обуславливает дисангиогенез [70, 306]. Первоначально формирующиеся в плаценте сосудистые нарушения генерализуются, гемодинамические изменения принимают системный характер. Поражение сосудистой системы плаценты приводит к повышению её проницаемости [36]. В состоянии гипоксии плацента выбрасывает в кровоток факторы, вызывающие глобальную эндотелиальную дисфункцию с системными проявлениями, – провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor α , TNF α), интерлейкины 1 и 6 (interleukin, IL-1 и 6), фактор роста плаценты (placental growth factor, PIGF), эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецепторы (растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1, (sFlt1) или эндоглин (soluble endoglin, Eng), плацентарный белок 13 (placental protein 13, PP-13) [2, 43, 137]. Значительные изменения в уровнях этих факторов отмечаются еще до развития клинических проявлений преэклампсии [97, 243, 288].

Генерализованный выброс цитотоксических факторов приводит к повреждению маточно-плацентарного комплекса, активации агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, а также срыву синтеза вазоактивных веществ – фактора Виллебранда, простациклина, тромбоксана A₂, фибронектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего фактора, которые принято рассматривать главными маркерами дисфункции эндотелия при преэклампсии [13].

1.3 Факторы риска развития преэклампсии

Основными анамнестическими и клиническими факторами риска развития преэклампсии являются хроническая патология почек, эндокринные заболевания, метаболический синдром, сосудистая патология, заболевания сердца, заболевание желудочно-кишечного тракта, возраст матери выше 35 лет, ожирение, многоплодная беременность, наличие преэклампсии в анамнезе, особенно в случаях сочетания с преждевременными родами и HELLP синдромом [23, 27].

HELLP синдром – опасное, редкое осложнение беременности, возникающее, как правило, в III триместре беременности, чаще в сроке 35 или более недель, характеризующееся быстрым нарастанием симптомов тошноты, рвоты, болей в правом подреберье и эпигастральной области, головной боли, отеков, гиперрефлексии. Название данной патологии исходит от первых букв трех основных характеристик синдрома: гемолиза (Hemolysis), повышения активности ферментов печени (Elevated Live renzymes) и тромбоцитопении (Low Platelet count). Способствуют данному синдрому отсутствие родов в анамнезе, старший репродуктивный возраст, сахарный диабет, преэклампсия в семье, многоплодная беременность, тромбофилия, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, длительный промежуток между беременностями [243].

Риск развития преэклампсии коррелирует с тяжестью соматического заболевания. Так, женщины с гипертонией в анамнезе имеют риск развития преэклампсии на 10-25% больше по сравнению с общей популяцией и на 31% при длительном течении гипертонии [193]. При гестационном сахарном диабете общий риск развития преэклампсии повышается на 21% [193]. При сахарном диабете в анамнезе продолжительностью менее 10 лет риск составляет 11-12%, среди женщин с более продолжительным диабетом увеличивается от 36 до 54% [193]. При незначительных нарушениях функции почек (креатинин сыворотки менее 1,5 мг/дл) риск преэклампсии повышается на 20-25%, а для беременных с тяжелой почечной недостаточностью более 50% [194]. Ожирение увеличивает общий риск преэклампсии примерно в 2-3 раза [194]. Также можно отметить, что

преэклампсия чаще встречается у беременных с аутоиммунными состояниями, такими как системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [194].

Еще более 300 лет назад обратили внимание на большую частоту встречаемости преэклампсии у первобеременных [115, 162]. В.М. Sibai и соавторами (2012) установили, что у первородящих частота преэклампсии варьировала от 4% до 11%, в то время как у рожавших женщин частота преэклампсии была ниже, хотя тоже варьировала в широких пределах [299]. У женщин с предстоящими повторными родами риск возникновения преэклампсии составляет всего 1,4-4% [244], однако у них повышается риск антенатальной гибели плода при ПЭ [91].

Развитию преэклампсии также подвержены женщины, имеющие преэклампсию в анамнезе [228].

Результаты анализа мультицентровых исследований в качестве факторов риска выделяют семейный характер наследования данной патологии [213, 258, 261].

Растущее количество доказательств решительно поддерживают связь между преэклампсией и распространенными метаболическими осложнениями, такими как ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение концентрации свободных жирных кислот и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности [216].

Несмотря на убедительные доказательства связи между метаболическими осложнениями и преэклампсией, механизм, с помощью которого избыточная жировая ткань оказывает вредное воздействие и предрасполагает беременных к развитию преэклампсии, остается неизвестным [216].

Повышенный риск развития преэклампсии присутствует как у европейских, так и у афроамериканских женщин [264]. Однако черная раса является более значительным фактором риска, чем возраст первородящей или наличие данной патологии в семейном анамнезе [150]. В Соединенных Штатах М. Tanaka с соавторами обнаружили при преэклампсии заметные расхождения по этнической

принадлежности [260, 270]. Смертность, связанная с преэклампсией, в четыре раза выше среди чернокожих [107].

Фактором риска развития преэклампсии также является многоплодная беременность. Так, у женщин с двойней частота преэклампсии выше в 2,5 раза, достигая 6-31% [254].

Активно исследуются вопросы, посвященные вкладу отцовского генотипа в возникновение преэклампсии [63, 139, 243, 273]. Считается, что преэклампсия является результатом отсутствия иммунологической толерантности матери к антигенным детерминантам плода, связанным с отцовскими генами. В пользу значительной роли антигенов отца говорит увеличение риска развития преэклампсии в следующих ситуациях:

- смена партнера непосредственно перед наступлением настоящей беременности;
- незначительный промежуток между первым половым контактом и наступлением беременности (недостаточная экспозиция со спермой партнера);
- ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение), инсеминация донорской спермой (плод полуаллогенный) или донация яйцеклетки (плод полностью аллогенный для матери), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов;
- барьерные способы контрацепции вплоть до наступления беременности (недостаточная экспозиция со спермой партнера);
- развитие тяжелых форм преэклампсии, эклампсии у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера в анамнезе [54].

Кроме того, в последние годы отмечается тенденция роста количества женщин группы высокого риска в отношении формирования преэклампсии и эклампсии после ЭКО, в особенности при донации половых клеток и после гиперстимуляции яичников [60].

В Великобритании Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) установил критерии оценки высокого риска развития преэклампсии. К факторам высокого риска относятся: гипертензия при предыдущих беременностях,

хроническая почечная патология, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. К факторам умеренного риска причисляются: первая беременность, возраст 40 лет и более, интервал между беременностями более 10 лет, индекс массы тела при первом визите ≥ 35 кг/м², указания на наличие преэклампсии в семейном анамнезе [236]. К материнским факторам также относят курение и расовую принадлежность. В США согласно Американскому колледжу акушерства и гинекологии (ACOG) рассмотрение медицинской истории для оценки факторов риска в настоящее время – наилучший и единственный рекомендуемый скрининговый подход для преэклампсии. Факторами риска являются: первая беременность, возраст более 40 лет, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², зачатие путем ЭКО, преэклампсия при предшествующих беременностях, наличие преэклампсии в семейном анамнезе, хроническая гипертензия, хронические заболевания почек, сахарный диабет, системная красная волчанка или тромбоэмболия [82]. Согласно NICE, всем беременным высокого риска должны быть назначены низкие дозы аспирина. По рекомендациям ACOG использование аспирина рекомендовано для женщин с преэклампсией, отмеченной дважды при предыдущих беременностях, или при одной преэклампсии в анамнезе с родоразрешением до 34 недель гестации [90]. Однако эффективность скрининга по материнским факторам согласно NICE составляет 41% для преэклампсии в сроке < 32 недель, 39% при преэклампсии в сроке < 37 недель и 34% в случаях преэклампсии в сроке ≥ 37 недель. При использовании скрининга, рекомендованного ACOG, преэклампсия до 32 недель определяется в 94%, до 37 недель – в 90% и при сроке более 37 недель - в 89%. Но ложноположительные результаты составляют 64,2%. Таким образом, в случаях с рекомендациями ACOG порядка двух-трех частей популяции классифицируются как позитивные при скрининге [234].

Таким образом, поскольку преэклампсия не может быть предупреждена на основании только данных анализа предшествующего акушерского анамнеза [123], значительное количество научных работ сфокусировано на идентификации

женщин высокого риска по развитию преэклампсии с помощью биомаркеров. Это позволит осуществить более интенсивное наблюдение групп высокого риска, выполнять профилактические вмешательства, своевременную диагностику и лечение [144].

1.4 Прогностические маркеры развития преэклампсии

Существует убеждение, что исследование факторов, принимающих важное участие в развитии преэклампсии, позволит предсказать тяжесть и степень патологических изменений. Малодоступным на сегодняшний день является непосредственное изучение структур эндотелия, который одним из первых подвергается повреждению в процессе развития преэклампсии [58]. Проблема состоит в том, что мета-анализов для оценки биомаркеров, прогнозирующих преэклампсию, недостаточно. Сложно сравнить исследования отдельных биомаркеров. Для доплерометрии проведен анализ 11 результатов исследования. Согласно полученным данным, доплер маточных артерий в первом триместре гестации обладает высокой специфичностью и низкой чувствительностью в качестве предиктора ранней преэклампсии (43122 женщины) [169].

Ряд авторов показали, что сочетание маркеров увеличивают достоверность тестов в прогнозировании преэклампсии. Например, комбинация патологии маточных артерий при доплеровском исследовании и изменения концентрации циркулирующих ангиогенных факторов во втором триместре гестации показали лучшую прогностическую ценность в отношении развития преэклампсии по сравнению с отдельным доплеровским тестом или ангиогенными факторами [98, 253].

F. Crispi с соавторами выявили, что при объединении фактора роста плаценты (ФРП, англ. PIGF) в сыворотке крови во втором триместре и среднего пульсационного индекса маточной артерии можно получить тесты с 90% чувствительностью и 95% специфичностью для раннего распознавания начала преэклампсии или синдрома ЗВУР. В то же время в отношении позднего начала

преэклампсии чувствительность данного теста составила 11% [252]. Сочетание соотношения исследуемых во втором триместре гестации sFlt1, PlGF и нарушения доплера маточных артерий улучшили достоверность прогнозирования преэклампсии [98]. В подгруппе беременных с патологическими показателями доплеровского исследования артерий матки во втором триместре (23 недели) sFlt1 был повышен. PlGF был ниже у женщин с развивающейся преэклампсией или ЗВУР [98]. В сроке 11-13 недель исследование уровня sFlt1 не улучшает предсказание преэклампсии с использованием только материнских факторов [225].

Компания Рош в период с декабря 2010 года по январь 2014 года провела прогнозирование краткосрочного результата у беременных с подозрением на преэклампсию с помощью ангиогенных биомаркеров sFlt-1/PlGF (PROGNOSIS), в котором были получены доказательства того, что соотношение sFlt-1/PlGF может быть использовано для кратковременного прогноза преэклампсии [317]. В этом исследовании, проводимого в 30 медицинских учреждениях 14 стран мира, были обследованы более 1270 беременных. Благодаря данному мультицентровому исследованию было доказано, что соотношение sFlt-1/PlGF предназначено для использования в качестве помощи в краткосрочном прогнозировании преэклампсии у беременных с подозрением на преэклампсию в сочетании с другими диагностическими и клиническими данными. В данном случае удалось подтвердить предполагаемый диагноз посредством определения sFlt-1/PlGF индекса. Увеличение sFlt-1/PlGF индекса в два раза за короткий срок указывает на тяжесть заболевания и подчеркивает правильность решения о завершении беременности путем кесарева сечения. Подобных примеров того, как своевременное определение ангиогенных факторов способствовало благополучному исходу беременности, на сегодня насчитывается немало [1, 317].

Существует мнение, что при сочетании исследования sFlt1 и sEng с доплером маточных артерий во втором триместре гестации можно спрогнозировать раннее начало преэклампсии со 100% чувствительностью и 93% специфичностью [121]. Есть данные, что сывороточный PlGF на 11-14 неделях в

сочетании с пульсационным индексом маточных артерий прогнозирует преэклампсию на 90% (с ложным положительным результатом 10%) [221].

Комбинированный скрининг с использованием материнских факторов и сывороточного ХГЧ улучшает предсказание преэклампсии, основанное только на материнских факторах, для ранней преэклампсии, но не для преэклампсии после 37 недель [217].

В 2016 году учеными из Гонконга и Великобритании была предложена скрининговая программа по преэклампсии, включающая в себя мини-комбинированный тест (материнские факторы, MAP, PAPP-A) и комбинированный тест (материнские факторы, среднее артериальное давление, пульсационный индекс маточных артерий, сывороточный плацентарный фактор роста и PAPP-A). Было показано, что для преэклампсии до 37 недель и всех случаев преэклампсии комбинированный тест и мини-комбинированный тест имеют предсказательную ценность 75% и 55%, 60% и 50%, соответственно [267]. Значимым ограничением метода является невозможность повсеместно использовать доплерометрическое исследование. Поэтому результаты предложенного протокола, по мнению авторов, не могут быть широко применены в практике. Следовательно, мини-комбинированный тест рассматривается как альтернативный инструмент скрининга, позволяющий использовать существующие параметры с минимальными требованиями для дальнейшего обследования при наличии факторов риска. Авторы утверждают, что потенциальные полезные новые биомаркеры, идентифицированные в будущем, могут быть легко интегрированы в этот алгоритм [267].

Но уже следующий анализ предложенного скрининга отверг некоторые позиции предложенного протокола. Проспективный скрининг 35948 беременных в 11-13 недель выполнен для создания алгоритма подсчета риска преэклампсии. Комбинированный скрининг материнских факторов, среднего артериального давления, пульсационного индекса маточных артерий и сывороточного плацентарного фактора роста достиг верификации преэклампсии при родах < 32 недель, < 37 недель и \geq 37 недель с 89%, 75% и 47%, соответственно, при

ложноположительных результатах 10% [234]. Ограничение исследования заключается в том, что эффективность скрининга по модели, полученной и протестированной с использованием одного и того же набора данных, может быть завышена. Безусловно, оценка каждого биомаркера в комбинации с материнскими факторами превосходит по сравнению со скринингом на основе только материнских факторов. Но данный вариант скрининга имеет лучшую предсказательную ценность для ранней, но не поздней преэклампсии. При этом поздняя преэклампсия встречается значительно чаще, чем ранняя [234].

На сегодняшний день многочисленные исследования показывают, что различные гемодинамические состояния отвечают за развитие ранней или поздней преэклампсии. Так, поздняя преэклампсия чаще встречается у пациентов с низким общим сосудистым сопротивлением, высоким ИМТ и сердечным выбросом. При ранней преэклампсии наблюдается повышенное сосудистое сопротивление и меньший ИМТ [143]. Определено, что при ИМТ более 30 кг/м² частота встречаемости преэклампсии возрастает в 5,3 раз по сравнению с беременными с нормальным весом [263, 314].

I. Cetin с соавторами в своем исследовании показали, что даже небольшие изменения АД являются маркером развития преэклампсии [97]. Женщины, у которых впоследствии развивается преэклампсия, имеют более высокое САД и среднее артериальное давление (МАР) до наступления клинических симптомов преэклампсии [105].

С 2008 года проводился мета-анализ, который включал более 60000 женщин, в том числе 3300 случаев преэклампсии. Он показал, что МАР (mean arterial pressure) лучше прогнозирует преэклампсию в первом или втором триместре, чем систолическое или диастолическое давление [81].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных цинк-зависимых протеиназ, гидролизующих различные компоненты внеклеточного матрикса [30, 76]. Эти ферменты классифицируются на коллагеназы, стромелизины, желатиназы, матрилизины, мембраносвязанные ММП и неклассифицированные ММП в соответствии с их специфическим субстратом

[76]. На сегодняшний день появляется все больше подтверждений тому, что изменение активности MMP ведет к нарушению инвазии трофобласта [208]. Установлено, что большую роль в обеспечении процессов расширения сосудов при имплантации играют изменения уровня экспрессии MMP (особенно MMP-2) у женщин с преэклампсией по сравнению с нормально протекающей беременностью [36]. Эти данные доказаны клиническими исследованиями, в которых подробно показаны циркулирующие уровни MMP и их эндогенные ингибиторы у женщин с гипертонией, вызванной беременностью [36].

Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2, желатиназа А) экспрессируется в мезенхимальных клетках в период развития и репарации ткани, а также синтезируется моноцитами, макрофагами и нейтрофилами [227]. MMP-2 является основным коллагенолитическим ферментом в артерии пуповины [87]. В литературе имеются указания на то, что уровни MMP-2 в плазме повышаются при преэклампсии [103].

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9, желатиназа В) секретируется в качестве профермента массой 92 кДа. Источниками ее являются макрофаги, моноциты, лейкоциты и фибробласты [226]. В некоторых научных исследованиях наблюдалось увеличение циркулирующих MMP-9 у женщин с преэклампсией по сравнению с нормально протекающей беременностью [103, 245]. Значительное увеличение ее концентрации может быть обнаружено в первом и третьем триместре беременности [218]. Однако другие исследования показали снижение концентрации MMP-9 в сыворотке крови при преэклампсии [157].

Очевидно, что роль MMPs в патогенезе преэклампсии является несомненной. Теоретической основой для разработки новых методов прогнозирования и диагностики преэклампсии может служить изучение изменения концентрации MMPs [76].

Фактор роста эндотелия сосудов (сосудисто-эндотелиальный фактор роста, СЭФР, VEGF) – это гомодимерный, сильно гликозилированный белок с молекулярной массой 46-48 кДа [10]. Выделяют пять изоформ VEGF, обладающих сходной биологической активностью, но существенно отличающихся по

биологической доступности (VEGF – А, В, С, D и E) [174]. Наиболее изученным является VEGF, единственный специфический митоген эндотелиальных клеток, стимулирующий их увеличение, пролиферацию, миграцию и протеолитическую способность, повышающий проницаемость сосудов во многих тканях, а также способствующий ангиогенезу и васкулогенезу [93]. VEGF значим при физиологическом росте сосудистой сети стромы ворсин и плаценты за счет регуляции инвазивных свойств цитотрофобласта [69]. Одной из основных функций VEGF в плаценте на поздних сроках гестации является обеспечение повышенной жизнеспособности клеток эндотелия и стабилизация сосудистого русла. Н. Celik с соавторами показали увеличение циркулирующего VEGF при преэклампсии [112], в то время как S. Masoura с соавторами указывают на снижение или отсутствие изменений концентрации VEGF [109]. Следует отметить, что VEGF стимулирует образование sFlt-1 в плаценте человека посредством действия на VEGF-2 [152]. Уровень VEGF зависит от уровня sFlt-1 и регулируется по средствам обратной связи. Дисрегуляция этого механизма обратной связи может играть роль в патогенезе преэклампсии [152].

РАРР-А – большой, высоко гликозилированный белок, за выработку которого отвечает трофобласт. Инсулиноподобные факторы роста модулируют РАРР-А. РАРР-А используется в повседневной практике в качестве биомаркера синдрома Дауна. Но он может быть использован и как маркер задержки роста плода [102].

По данным многих авторов, материнские сывороточные уровни PIGF и РАРР-А – два наиболее изученных биохимических маркера, показавшие обещающие результаты в раннем предсказании преэклампсии [166, 179, 247].

Исследование А. Bilagi с соавторами, включавшее 12592 женщины показало, что изменение концентрации РАРР-А является прогностическим фактором для преэклампсии [107].

РР-13 – это маркер, прогнозирующий не только преэклампсию, но и ЗВУР плода. РР-13 относится к семейству галектин, представляет собой 32-kDa димерный белок, который секретируется в плаценте в большом количестве. Есть

предположение, что РР-13 участвует в процессе имплантации плаценты и ремоделировании материнских сосудов, хотя точная роль его не ясна [172]. После родов было отмечено, что в плаценте снижен выброс цитоплазматического белка трофобласта у пациенток с преэклампсией по сравнению с неосложненной беременностью [241]. Однако в сыворотке крови пациенток, у которых развивалась преэклампсия, концентрация РР-13 увеличивалась, несмотря на уменьшение его выработки плацентой. Возможно, выделение РР-13 в материнскую кровь происходит из-за расширения синцитиотрофобластической мембраны [241]. Снижение концентрации РР-13 в сыворотке крови в первом триместре прогнозирует преэклампсию [165] как у беременных с умеренным и с низким уровнем риска [200], так у беременных высокого риска [161]. Низкий уровень РР-13 в первом триместре беременности в целом может лучше прогнозировать раннее начало тяжелого течения преэклампсии, если он объединен с другими маркерами [161]. Сочетание RAPP-A с доплерометрией маточных артерий и РР-13 являются одними из самых многообещающих. В исследовании R. Akolekar с соавторами изучались данные параметры на 11-13 неделях беременности в 208 случаях преэклампсии (в том числе 48 случаев с ранней преэклампсией) и 416 случаев контрольной группы [222]. Уровни РР-13 были значительно снижены в случаях ранней, но не поздней преэклампсии (MoM-0,83 и MoM-0,96). При объединении РР-13 с доплером маточных артерий либо RAPP-A отмечалось лишь незначительное улучшение прогноза. Есть еще одно убеждение, что сочетание факторов риска матери, пульсационного индекса маточных артерий, MAP, сывороточной концентрации RAPP-A, фактора некроза опухоли (ФНО), РР-13 и фетального гемоглобина в 11-13 недель беременности также может быть полезным для выявления беременности с угрозой развития преэклампсии [169, 135]. Использование РР-13 в настоящее время с или без других маркеров является дискуссионным.

Эндоглин (sEng) является корцептором для трансформирующих факторов роста $\beta 1$ и $\beta 3$ (ТФР, англ. TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 3$) на клеточной мембране клеток эндотелия и синцитиотрофобласта. Эндоглин участвует в регуляции основных

клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию, апоптоз, адгезию, организацию цитоскелета и ремоделирование внеклеточного матрикса [332]. Растворимая изоформа эндоглина связывает циркулирующий TGF-бета, поскольку содержит TGF-бета-связывающий домен. TGF-бета является проангиогенной молекулой, но при повышенном уровне sEng он утрачивает свои свойства и инактивируется. sEng может играть большую роль в развитии дисфункции эндотелия и в патогенезе преэклампсии [133]. Было показано, что sEng увеличивается при преэклампсии [126, 296], причем уровень sEng коррелирует с тяжестью заболевания и снижается после родов [300].

Ингибин А и активин А относятся к гликопротеидным гормонам. Основным источником этих циркулирующих белков является плацента, концентрация их увеличивается в третьем триместре беременности при физиологических беременностях. Активин А стимулирует секрецию ХГЧ (хорионический гонадотропин человеческий), в то же время ХГЧ приводит к увеличению продукции ингибина А [303]. В различных исследованиях было показано, что по сравнению с беременными с нормальным АД, у женщин с преэклампсией повышается концентрация активина А и/или ингибина А в сыворотке крови [211, 240].

Ангиогенный белок sFlt1, также называемый рецептор-1 фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-R1), был рекомендован в 2003 году как возможный фактор эндотелиальной дисфункции при преэклампсии [303]. Нескольким исследовательским группам удалось доказать, что за несколько недель до появления первых клинических симптомов в крови беременных наблюдается значительное повышение концентрации sFlt-1 одновременно со снижением PlGF [1]. В крови беременных наблюдается значительное повышение концентрации sFlt-1 одновременно со снижением PlGF [1]. В обзоре 12-ой Бергмайерской конференции, проводимой под эгидой Международной федерации клинической химии (IFCC), представлены данные поведения ангиогенных факторов при преэклампсии. Выявлено, что на момент возникновения клинических проявлений преэклампсии уровни sFlt-1 повышены по сравнению с беременными, имеющими

нормальное АД. У женщин, склонных к преэклампсии, уровни sFlt1 повышаются в течение всей беременности, но значительное различие обнаруживается за 5–6 недель до выявления гипертензии и протеинурии [1]. Измененные уровни ангиогенных белков не только ценны, как тесты диагностики преэклампсии, но они также дают возможность оценивать риск неблагоприятных исходов беременности, связанных с преэклампсией. Ангиогенные факторы помимо ранней доклинической диагностики преэклампсии могут оказаться полезными в проведении дифференциальной диагностики преэклампсии с другими сосудистыми расстройствами беременности (гестационная и хроническая гипертензия) [1].

На сегодняшний день наблюдается повышенный интерес к применению подоцитов как возможных прогностических маркеров преэклампсии. В эксперименте на мышах было выявлено, что, когда одна аллель VEGF удаляется в подоцитах, в почках развиваются патологические процессы, характерные для преэклампсии [243]. W.D. Garovic с соавторами, в исследованиях на людях, показали, что при биопсии почек у пациентов с преэклампсией выделение специфического для подоцитов белка снижено [174]. Кроме того, они могут быть обнаружены в моче у таких пациентов [321]. Впоследствии К. Aita с соавторами обнаружили подоцитурию у пациентов с преэклампсией на 35 недели гестации и на 4 день после родов, но не на 1 месяце после родов. По мнению авторов, этот период после нарушений, вызванных преэклампсией, ведет к полному восстановлению функции почек. Также они отмечали, что у 9 из 45 нормотензивных женщин на 4-й день после родов была обнаружена подоцитурия, что означает либо то, что подоцитурия не является специфической для преэклампсии, либо то, что она может также определяться и у здоровых женщин [83, 242]. Несмотря на первоначальный энтузиазм, метод по определению подоцитурии остается слабым диагностическим критерием из-за трудной изоляции подоцитов.

В последнее время особое внимание уделяется микроРНК (как возможному предиктору преэклампсии на ранних сроках). МикроРНК – это класс нуклеоидных

коротких последовательностей РНК, которые не участвуют в синтезе белка. МикроРНК играют роль в механизме посттранскрипционной экспрессии генов, связываясь со специфическими участками матричных РНК в цитоплазме и обеспечивая репрессию трансляции или деградацию транскриптов мишеней [310, 77, 209]. МикроРНК могут регулировать до 60% генома человека [310]. Фактически микроРНК представляют собой важные эпигенетические механизмы регуляции, способные управлять сложными процессами, такими как рост клеток, дифференцировка, стресс-реакция и ремоделирование тканей, что при определенных условиях может играть ключевую роль во многих болезненных состояниях [149], включая гестационные расстройства [266], в том числе преэклампсию [141, 203, 231].

В 2012 году Wu с соавторами обнаружили повышение 15 дифференцированных экспрессируемых микроРНК в сыворотке женщин с тяжелой преэклампсией: miR-425, miR-130a, miR-26a, miR-574-5p, miR-151-3p, miR-181a, miR-130b, miR-30d, miR-145, miR-103, miR-221, miR-342-3p и miR-24, в то время как miR-144 и miR-16 были понижены [212]. В исследование Uga с соавторами обнаружено 19 дифференцированных экспрессированных микроРНК женщин с тяжелой преэклампсии: 12 из них были увеличены (miR-32, miR-1233, miR-215, miR-650, miR-520a, miR-210, miR-518b, miR-193a-3p, miR-25, miR-204, miR-296-5p и miR-152), а 7 были подавлены (miR-156, miR-335, miR-204, miR-668, miR-144, miR-376a и miR-126) [303].

Лептин – представляет собой белок, состоящий из 167 аминокислот, относящийся к цитокинам и имеющий общую молекулярную массу 16 КДа и [21]. Лептин играет важную роль в нескольких физиологических процессах, включая размножение, ангиогенез, воспаление и регуляцию эндокринной и иммунной функций [232]. Основным источником лептина является жировая ткань, но во время беременности лептин также продуцируется плацентой [21]. При нормальной беременности экспрессия плацентарного лептина увеличивается по сравнению с небеременными и поддерживает имплантацию, выработку гонадотропина человека, рост плаценты и митогенез [175]. Таким образом,

дисрегуляция уровня лептина может указывать на гестационные осложнения или приводить к ним. По данным ряда авторов, уровень лептина повышается при преэклампсии по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности [118, 297]. Таким образом, лептин может быть потенциальным биомаркером для прогнозирования преэклампсии и выступать как инструмент скрининга на ранних сроках гестации. Тем не менее, дополнительные исследования необходимы для оценки его клинической пользы.

Дезинтегрин и MMP 12 (a Disintegrin and Metalloproteinase – MMP) является цинкзависимой мембраносвязанной протеазой, представителем семейства ADAM, группы белков, принимающих участие в межклеточных взаимодействиях при оплодотворении, мио- и нейrogenезе. Для гена, кодирующего ADAM, свойственен альтернативный сплайсинг, в результате которого образуются 2 формы белка: длинная мембраносвязанная и короткая растворимая [26]. Недавние исследования выявили ассоциацию между повышенным уровнем ADAM12 и преэклампсией [301].

Цистатин С – исследованный маркер для функции почек [198]. Цистатин С – негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост-гамма глобулину, впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи [8]. Цистатин С с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, полностью метаболизируется в почках, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, не секретируется проксимальными почечными канальцами [8]. Плацентарная экспрессия цистатина С увеличивается при развитии преэклампсии, что может приводить к повышенному уровню цистатина С в плазме крови при преэклампсии [196, 271].

Ретинолсвязывающий протеин 4 (RBP4) вместе с RAPP-A вовлечен в процесс формирования плаценты, а его альтерация и дисфункция могут играть роль в развитии преэклампсии [248]. Жировая ткань – наибольший источник RBP4, его повышение характерно для воспалительного статуса, что может быть сопряжено с регуляцией иммунного ответа, ассоциированного с патогенезом

преэклампсии [280]. Повышение концентрации RBP4 также сопряжено со связанными с ожирением заболеваниями, включая дислипидемию, инсулинорезистентность и гипертензию [294]. В двух научных работах RBP4 в первом триместре беременности с последующим развитием преэклампсии был существенно выше по сравнению с нормотензивной беременностью [89, 162]. Исследование RBP4 было проведено совместно с изучением PAPP-A. При этом сывороточный уровень PAPP-A в такой же период беременности был в значительной степени ниже в группе с последующей преэклампсией [155, 162]. Таким образом, по мнению этих авторов, PAPP-A считается доступным для исследования маркером преэклампсии в первом триместре беременности в связи с его частым использованием в скрининге трисомии, а RBP4 – один из наиболее многообещающих маркеров для исследования в плане прогноза преэклампсии [166]. Тем не менее, делать окончательные выводы в отношении PAPP-A и RBP4 рано. Сам по себе уровень PAPP-A обладает низкой чувствительностью и дает ложноположительные результаты [166]. RBP4 также имеет низкую чувствительность для прогноза преэклампсии как самостоятельный маркер [162]. Кроме того, есть данные, отрицающие предсказательную ценность RBP4 для преэклампсии, хотя представленное исследование было малочисленным (36 человек) и проводилось на фоне начала ПЭ после 30 недель [262]. Но и по другим данным в сроки 11-13 недель различия выявлено не было [224].

Чемерин – сравнительно недавно обнаруженный адипокин, который участвует в патогенезе ожирения и воспаления [182, 309]. Было показано, что его уровень может резко возрастать в первом триместре беременности при последующей преэклампсии [88, 113, 291, 292]. В частности, Q.L. Ху с соавторами в своем исследовании показали, что уровень сывороточного чемерина $> 183,5$ нг/мл предсказывает преэклампсию с чувствительностью 87,8% и специфичностью 75,7% (AUC (Area Under the Curve (площадь под кривой)) – 0,845, 95% ДИ (доверительный интервал) – 0,811-0,875) [280].

Резистин – новый пептидный гормон с молекулярной массой 12,5 кДа, секретируемый адипоцитами. Резистин также известен как «секреторный фактор,

полученный из адипоцитов» (ADSF), связан со многими аспектами метаболического синдрома, главным образом, с ожирением, резистентностью к инсулину и гиперлипидемией [279]. Резистин не является тканеспецифическим белком, за секрецию этого протеина отвечают макрофаги, нейтрофилы, плацента и жировая ткань [84]. Seol с соавторами продемонстрировали, что уровни резистина в сыворотке был значительно выше у женщин с преэклампсией [266]. Однако исследования последних лет показывают, что концентрация резистина может быть не только увеличена, а также уменьшена или не изменена при преэклампсии, поэтому роль резистина в ПЭ требует дальнейшего изучения [223].

Адипонектин – это выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок, обладающий инсулинсенсбилизирующими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами и участвующий в патогенезе ожирения. Экспрессия адипонектина встречается исключительно в жировой ткани [85]. Многочисленные исследования последних лет показывают повышения адипонектина у женщин с преэклампсией [86, 119, 293].

Современная литература помимо вышеперечисленных маркеров выделяет также висфатин как маркер эндотелиальной дисфункции [325]. Висфатин – недавно обнаруженный адипокин 52 кДа, вовлеченный в регуляцию гемостаза глюкозы [189]. Висфатин – еще один адипокин, который повышается при преэклампсии примерно в 2 раза, по данным исследования M. Fasshauer и его коллег [293], и в 1,5 раза в исследовании E. Adali и соавторов [186]. Однако W. Hu с соавторами в своем исследовании обнаружили значительно более низкую концентрацию висфатина при преэклампсии [295]. Более того, было показано, что беременные с тяжелой преэклампсией имели значительно более низкую концентрацию висфатина в сыворотке крови, чем те, у которых была умеренная преэклампсия [295].

В заключение необходимо отметить, что биомаркеры, определяемые в сыворотке материнской крови, связаны сильнее всего с ранними и более тяжелыми вариантами преэклампсии. В то же время они не обладают достаточной чувствительностью или специфичностью, чтобы быть самостоятельно клинически

полезными. Тем не менее, есть надежда, что с помощью углубленного изучения природы ранней и поздней преэклампсии возможно построить лучшие прогностические модели, которые касаются различных проявлений этих болезненных состояний, и выявить женщин с высоким риском для проспективного клинического испытания, одновременной разработки лучших профилактических стратегий. В данный момент, несмотря на десятки изученных маркеров, ни один не удовлетворил определение Всемирной Организации Здравоохранения по отбору биомаркеров, которые либо прогнозируют, либо диагностируют преэклампсию. Мы все еще должны рассчитывать на традиционные факторы риска, согласующиеся с клиническими параметрами, лабораторными и ультразвуковыми исследованиями.

Имеются данные, что у беременных группы высокого риска развития данной патологии необходима ее комплексная профилактика с использованием:

- препаратов кальция в дозе 500-600 мг/сутки в непрерывном режиме до конца беременности и во время лактации,
- в непрерывном режиме низких доз ацетилсалициловой кислоты (75-150 мг/сутки) с 12 до 36 недель гестации,
- медицинского озона (№5 2 курса на сроках 12-14 и 20-24 недели, экспозиция 30 мин., 4-5 ступеней насыщения озона) [69].

На сегодняшний день любые новые технологии, разработанные для открытия биомаркеров, тяжело применить на практике в связи с их высокой стоимостью. Есть еще много работы, которую необходимо проделать в попытке изменить эпидемиологию этого заболевания на мировом уровне [243].

Резюме. Анализ данных литературы по проблеме преэклампсии приводит к убеждению, что основной тенденцией на сегодняшний день в этом вопросе является определение различных клинических и биохимических прогностических маркеров развития этой патологии. Перспективным направлением научных исследований считается изучение раннего имплантационного периода с целью определения биомаркеров, способных на ранних сроках беременности предсказать развитие преэклампсии и предсказать тяжесть ее течения. Результаты

современных исследований свидетельствуют о том, что лучшей предсказательной ценностью обладает сочетание клинических данных и биохимических параметров. Однако на сегодняшний день поиск как клинических данных, так и лучших по своей предсказательной ценности биомаркеров продолжается, оставаясь одной из главных тенденцией научных исследований в акушерстве и гинекологии, учитывая тяжесть этого грозного осложнения беременности.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

На первом этапе забор крови производился у 645 беременных в сроке 11-13 недель в рамках проведения генетического скрининга. Затем осуществлялось проспективное наблюдение с целью установить факт наличия или отсутствия преэклампсии. После родов больные были разделены на группы. В первую (основную) группу вошли 25 пациенток с преэклампсией средней тяжести, развившейся после 34-й недели беременности. Нужно отметить, что за период наблюдения не отмечено ни одного случая ранней и/или тяжелой преэклампсии. Во вторую группу (сравнения) методом случайной выборки из 640 женщин без преэклампсии включены 63 женщины.

Возраст исследуемых пациенток варьировал от 18 до 43 лет. Средний возраст женщин с преэклампсией средней тяжести (I группа) составил 30,2 [24,3-35,4] лет и был достоверно выше, чем у беременных из группы контроля - 28,4 [24,6-32,7] лет ($p=0,001$).

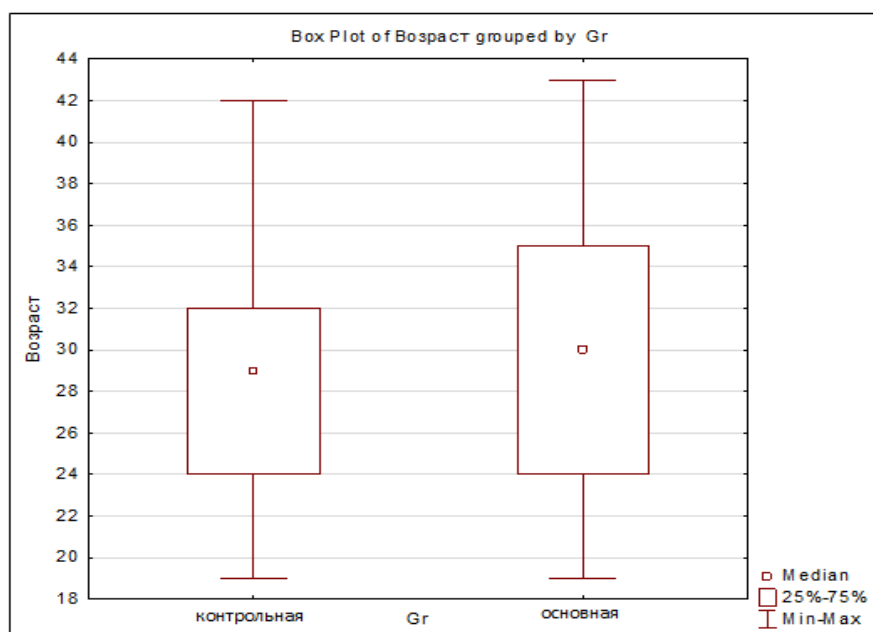


Рисунок 1. Распределение возраста пациенток в исследуемых группах

При анализе росто-весовых показателей в обследованных группах выявлено, что индекс массы тела (ИМТ) при постановке на учет у пациенток с

преэклампсией средней тяжести значительно выше, чем у женщин из контрольной группы (29,1 [24,2-34,2] кг/м² против 25,2 [22,3-27,5] кг/м²; p=0,0001) (Рис.2).

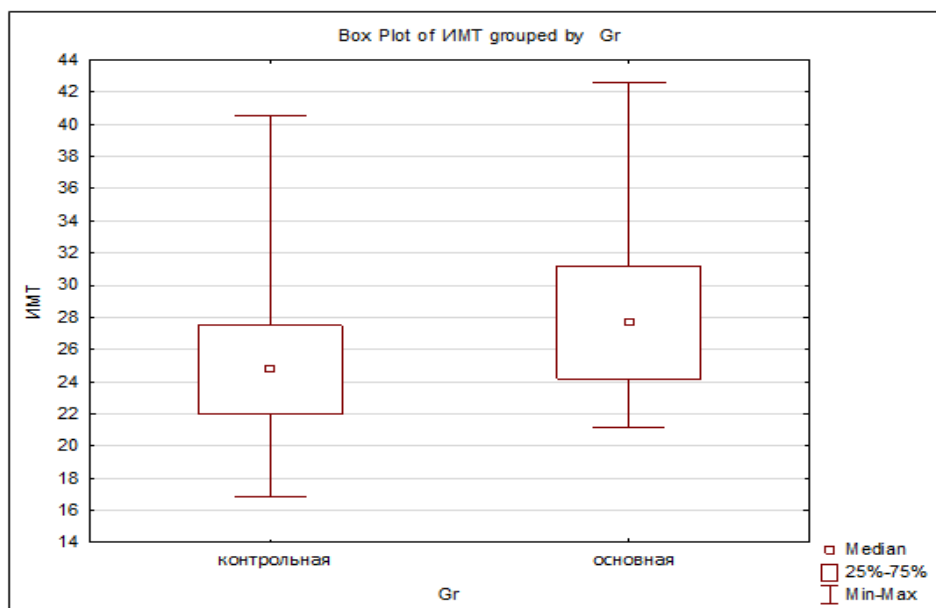


Рисунок 2. Распределение ИМТ в исследуемых группах

Более высокую общую прибавку веса (ОПВ) достоверно чаще имели беременные основной группы по сравнению с группой контроля (12,2 кг [10,0-17,0] против 10,1 кг [7,1-14,0]; p=0,045) (Рис.3).

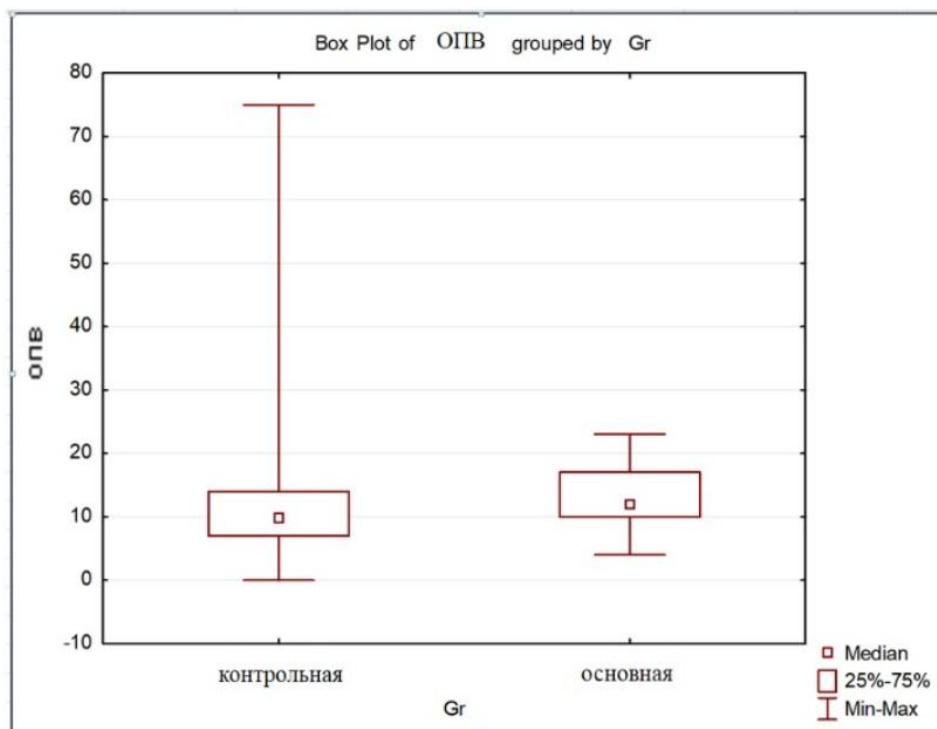


Рисунок 3. Прибавка массы тела в исследуемых группах

При изучении анамнеза выявлено, что большинство обследованных женщин были повторно беременными как в группе контроля, так и в группе с преэклампсией (49 (78%) против 20 (80%); $p=0,578$). (Табл.1). Число первобеременных также не отличалось между группами (14 (22%) против 5 (20%); $p=0,688$) (Табл.1).

Таблица 1 – Паритет беременностей

Паритет	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Первобеременные	5 (20%)	14 (22%)	0,688
Повторнобеременные	20 (80%)	49 (78%)	0,578

Указание на предшествующую преэклампсию значимо выше у женщин из I группы ($p=0,009$) (Табл.2). У 4 (16%) беременных с преэклампсией в анамнезе встречался хронический эндометрит, что достоверно чаще, чем в группе контроля ($p=0,0001$) (Табл.2). Невынашивание беременности в анамнезе наблюдалось у 7 (28%) беременных из I группы и 21 (33%) – второй ($p>0,05$) (Табл.2).

Таблица 2 – Акушерско-гинекологический анамнез беременных

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Преэклампсия в анамнезе	5 (20%)	2 (3%)	0,009
Хронический эндометрит	4 (16%)	2 (4%)	0,0001
Невынашивание беременности	7 (28%)	21 (33%)	0,216

Анализ встречаемости экстрагенитальной патологии выявил значимые отличия по наличию в анамнезе рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (6 (24%) против 8 (13%); $p=0,010$) и артериальной гипертензии (10 (40%)

против 8 (13%); $p=0,0001$) у пациенток I группы (Табл.3).

Таблица 3 – Характеристика экстрагенитальной патологии обследуемых групп

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей	6 (24%)	8 (13%)	0,010
Артериальная гипертензия	10 (40%)	8 (13%)	0,0001

Сравнительный анализ MAP (mean arterial pressure – среднее артериальное давление), которое рассчитывается по формуле: $(2\text{ДАД (диастолическое артериальное давление)} + \text{САД (систолическое артериальное давление)})/3$, выявил значимо более высокие цифры у беременных с преэклампсией 84,3 [75,7-93,4] мм.рт.ст., чем у женщин из контрольной группы – 78,2 [73,4-83,2] мм.рт.ст. ($p=0,008$) (Рис. 4).

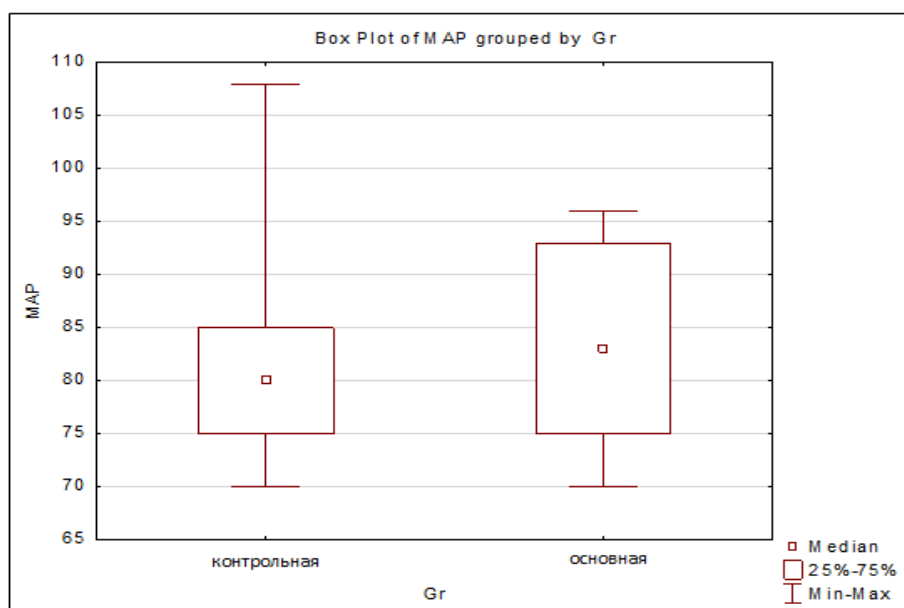


Рисунок 4. Распределение MAP в исследуемых группах.

Процент беременных с анемией не отличался между группами (12 (48%) против 32 (51%); $p=0,297$) (Рис. 5).

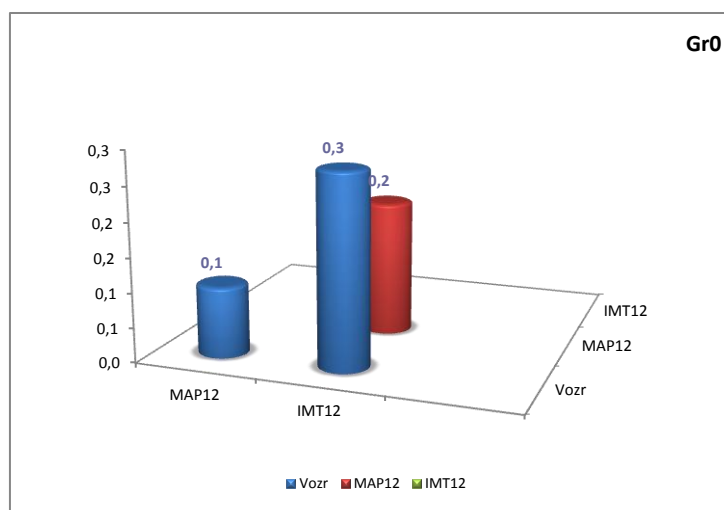


Рисунок 5. Анемия у исследуемых женщин

При изучении анамнеза выявлено, что частота искусственных абортов (2 (8%) против 6 (10%); $p=0,47$) и самопроизвольных выкидышей (3 (13%) против 6 (10%); $p=0,72$) в сроке до 12 недель статистически значимо не отличалась между группами (Табл.4). Поздние репродуктивные потери до 20 недель, антенатальная гибель плода и преждевременные роды в анамнезе не были отмечены ни в одной группе.

Таблица 4 – Репродуктивный анамнез обследованных женщин

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Искусственный аборт	2 (8%)	6 (10%)	0,47
Самопроизвольный выкидыш	3 (13%)	6 (10%)	0,72
Внематочная беременность	2 (8%)	4 (6%)	0,08

При анализе течения беременности в первом триместре (Табл. 5) у обследованных женщин отмечено, что частота раннего токсикоза статистически значимо не различалась между группами (13 (51%) против 31 (49%); $p=0,76$). Частота регистрации случаев ретрохориальной гематомы по данным УЗИ на ранних сроках гестации статистически не различалась между группами ($p>0,05$).

Таблица 5 – Течение беременности у обследованных женщин в I триместре

	Группы женщин (число наблюдений и %)	P

	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Ранний токсикоз	13(51%)	31(49%)	0,76
Угроза прерывания в I триместре	12 (48%)	13 (21%)	0,91
Ретрохориальная гематома	2 (8%)	4 (6%)	0,45

Во втором триместре (Табл. 6) угроза прерывания беременности значимо чаще встречалась у пациенток с преэклампсией – 8 (32%), в группе контроля это осложнение беременности было зарегистрировано у 13 (21%) пациенток ($p=0,010$). Истмико-цервикальная недостаточность встречалась с одинаковой частотой в обследованных группах (1 (4%) против 1 (2%); $p=0,85$). По данным УЗИ синдром задержки роста плода в группе с преэклампсией отмечен у 1 (4%) пациенток, в контрольной группе – 1 (2%) ($p=0,85$) (Табл. 6).

Таблица 6 – Течение беременности у обследованных женщин во II триместре

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Угроза прерывания в II триместре	8 (32%)	4 (6%)	0,01
ИЦН	1 (4%)	1 (2%)	0,85
СЗРП 1 степени	1 (4%)	1 (2%)	0,85

Течение беременности в третьем триместре осложнилось угрозой преждевременных родов у 4 (16%) пациенток в группе с преэклампсией, а в группе контроля – у 3 (5%) ($p<0,05$).

Предлежание плаценты и низкая плацентация в третьем триместре не отмечены у женщин из контрольной группы и у пациенток с преэклампсией.

Структура осложнений родов представлена в таблице 7. Количество преждевременных родов в группе с преэклампсией было значимо выше ($p<0,05$) и объясняется прогрессирующим течением ПЭ, что требовало досрочного родоразрешения. Следует отметить, что ни в одном случае не было допущено

антенатальной гибели плода, все были живорожденными. Неонатальная смертность в I группе и II группах зарегистрирована не была.

Таблица 7 – Структура осложнений родов в обследованных группах

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Преждевременные роды (общее)	7(28%)	1(3%)	0,02
Несвоевременное излитие околоплодных вод	10(40%)	24(38%)	0,73
Акушерские кровотечения	3(12%)	1(3%)	0,04
Острая гипоксия плода	2(8%)	3(9%)	0,32
Ручное обследование полости матки	1(4%)	1(3%)	0,79

Течение родов является конечным и определяющим фактором, влияющим на состояние новорожденного, анализ особенностей течения родов для оценки состояния новорожденного представляет большой интерес. Данные о способах родоразрешения исследуемой когорты представлены в таблице 8. Частота оперативного родоразрешения была диагностирована значительно чаще у беременных с преэклампсией – 14 (56%), чем у женщин без преэклампсии – 9(14%) ($p < 0,05$) (Табл. 8).

Таблица 8 – Способы родоразрешения обследованных женщин

	Группы женщин (число наблюдений и %)		P	
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)		
Роды через естественные родовые пути	11(44%)	54(86%)	0,04	
Кесарево сечение	Плановое	2(8%)	7(12%)	0,05
	Экстренное	12(46%)	2(2%)	0,02
	Всего	14(56%)	9(14%)	0,04

Структура показаний к операции кесарева сечения представлена в таблице 9. Основными показаниями к плановой операции кесарева сечения у пациенток с преэклампсией стали сочетание преэклампсии с экстрагенитальной патологией, рубцом на матке после операции кесарева сечения, при экстренном

родоразрешении – отсутствие эффекта от терапии преэклампсии и острая гипоксия плода. В контрольной группе основной причиной оперативных родов являлись сочетанные показания.

Таблица 9 – Показания к кесареву сечению у обследованных пациенток

Показания к операции	Группы женщин (число наблюдений и %)		Р
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Рубец на матке	1 (4%)	3 (6%)	0,06
Экстрагенитальная патология	1 (4%)	2 (3%)	0,09
Неправильное положение плода	0	2 (3%)	
Преэклампсия средней тяжести, отсутствие эффекта от терапии	9 (36%)	0	
Острая гипоксия плода	2 (8%)	3 (4%)	0,04
ПОНРП	1 (4%)	0	

В результате исследования установлено, что объем кровопотери в родах через естественные родовые пути у беременных с преэклампсией оказался значимо выше (369,85 мл [334,05-405,65]), чем у группы контроля (268,93 мл [236,53-375,32], $p=0,01$). Кровопотеря при операции кесарева сечения в группе с преэклампсией была значимо выше (864,45 мл [805,39-887,28]), чем в группе контроля (712,73 мл [703,69-779,68], $p=0,01$).

При анализе антропометрических данных новорожденных средняя масса тела новорожденных в I группе составила 3121 [3071-3248] грамм и 3308 [3000-3330] грамм во II-ой группе ($p>0,05$). Оценка по шкале Апгар на 1 минуте в I группе составила 6,7 [6,5-7,3] баллов, на 5 минуте - 7,6 [7,4-8,3], в группе контроля на 1 минуте – 7,6 [7,4-8,3] баллов, на 5 минуте – 8,2 [7,9-8,5] (Табл.10).

Таблица 10 – Клиническая характеристика новорожденных

Исход беременности	Группы женщин (число наблюдений и %)		Р
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Масса плода, грамм	3121 [3071-3248]	3308 [3000-3330]	0,06

Исход беременности	Группы женщин (число наблюдений и %)		P
	I группа (n = 25)	II группа (n = 63)	
Рост плода, см	50,14 [48,3-52,2]	50,24 [48,4-52,1]	0,84
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	6,7 [6,5-7,3]	7,6 [7,4-8,3]	0,03
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	7,6 [7,4-8,2]	8,2 [7,9-8,5]	0,04

Послеродовый период у большинства рожениц контрольной группы протекал без осложнений. Обращает на себя внимания достоверное увеличение частоты послеродовых осложнений при нарастании тяжести преэклампсии. Только у женщин с преэклампсией отмечалось наличие раннего послеродового кровотечения – 4 (16%), в группе контроля данное осложнение родов не встречалось. У 1 (4%) роженицы I группы послеродовой период осложнился гематометрой, у 1 (4%) – послеродовым эндометритом. Анемия после родов встречалась у 12 (48%) беременных с преэклампсией, что было значимо чаще, чем в группе контроля, где анемия выявлялась лишь у 14 (22,5%) беременных ($p < 0,05$).

Все пациентки были выписаны домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации. Койко-день лечения в послеродовом периоде у беременных с ПЭ средней тяжести составил $8,34 \pm 0,37$ дня, что значимо больше по сравнению с роженицами с группы контроля, у которых койко-день составил $4,23 \pm 0,56$ дня.

В проведенном нами исследовании в группе женщин с преэклампсией была выявлена прямая корреляционная связь между возрастом с МАР (0,3) и ИМТ (0,4) (Рис. 6). Кроме того, установлена прямая связь МАР с ИМТ (0,3) (Рис.6).

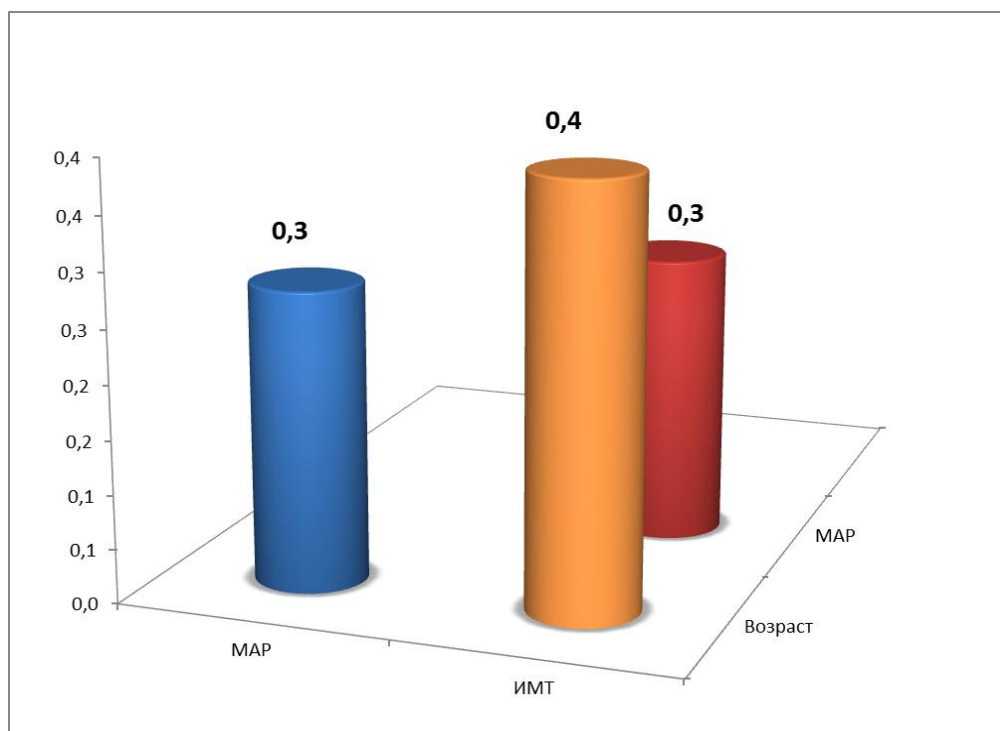


Рисунок 6. Корреляционная связь в группе с преэклампсией

На основании значений возраста, МАР и ИМТ была построена ROC-кривая (Рис. 7).

При анализе данных ROC-кривой по возрасту мы получили точку разделения 27,5 лет (специфичность 58%, чувствительность 62%). Площадь ROC-кривой составила $0,626 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,547-0,705), $p=0,001$ (Рис. 7).

Анализируя данные ROC кривой ИМТ и МАР, мы получили точку разделения для ИМТ 24,5 (специфичность 65%, чувствительность 63%). Площадь ROC-кривой составила $0,702 \pm 0,038$ (95% ДИ 0,628-0,776), $p=0,0001$ (Рис. 7). Точка разделения МАР 80,5 (специфичность 65%, чувствительность 61%). Площадь ROC-кривой составила $0,692 \pm 0,039$ (95% ДИ 0,615-0,769), $p=0,0001$ (Рис.7).

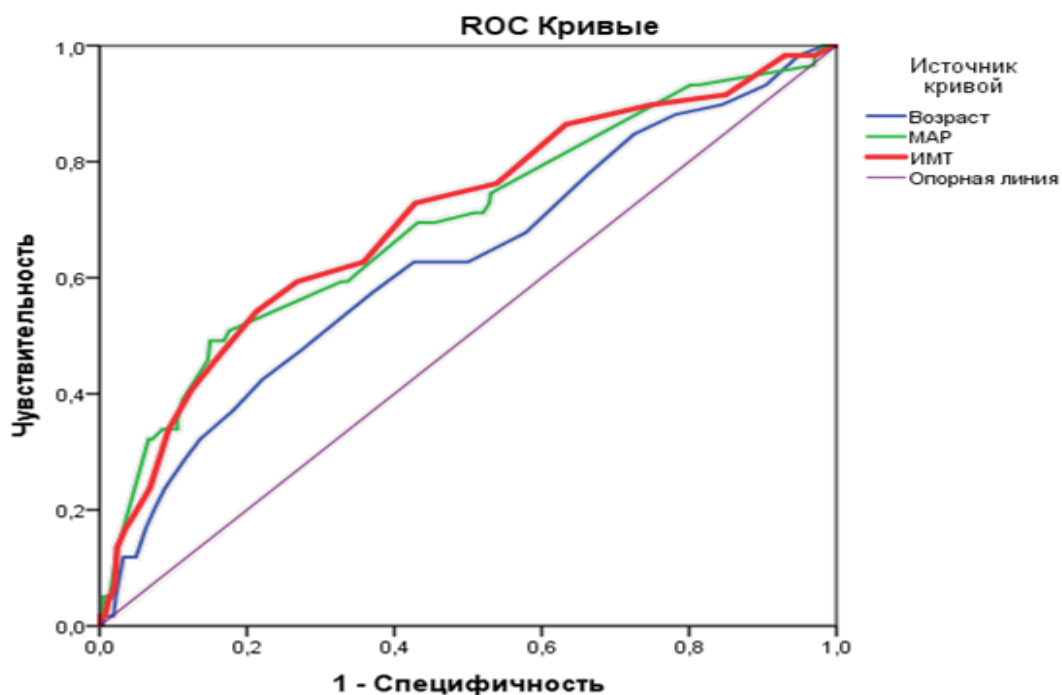


Рисунок 7. Кривая ROC для показателей возраста, ИМТ, МАР

Нами построена ROC кривая, отображающая показатели комбинированного определения МАР и PAPP-A для оценки эффективности раннего прогнозирования преэклампсии. Чувствительность при 10% ложнопозитивных результатах составила 44% (Рис.8).

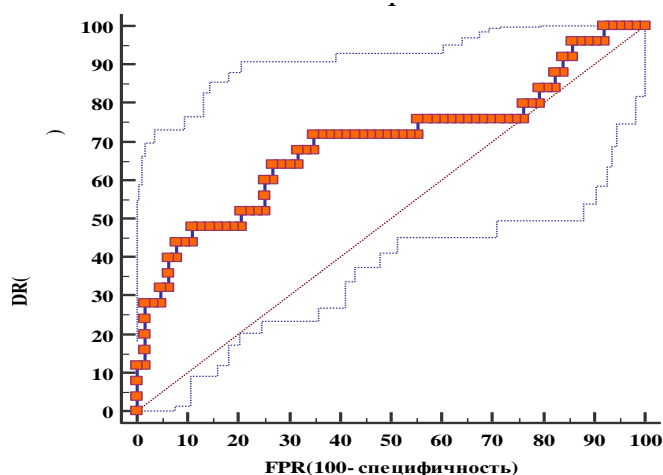


Рисунок 8. ROC-кривая по показателям PAPP-A и МАР

В дальнейшем для решения поставленных теоретических и практических задач нами был выполнен анализ деревьев решений. Используя метод «Деревья решений» к исходящему потоку возрасту, ИМТ, МАР. Мы получили 5 групп правил, разделяющих исходный поток на группу пациенток с преэклампсией и без (Рис. 9).

- { ИМТ $\leq 30,45$ кг/м²
- { МАР $> 82,5$ мм.рт.ст. I правило – пациентки с преэклампсией
- { ИМТ $> 30,45$ кг/м²
- { МАР ≤ 98 мм.рт.ст. II правило – пациентки с преэклампсией
- { ИМТ $> 30,45$ кг/м²
- { МАР > 98 мм.рт.ст. III правило – пациентки с преэклампсией
- { ИМТ $\leq 30,45$ кг/м²
- { МАР $\leq 85,5$ мм.рт.ст. IV правило – пациентки без преэклампсии
- { ИМТ ≤ 20 кг/м²
- { МАР $> 85,5$ мм.рт.ст. V правило – пациентки без преэклампсии

Gr

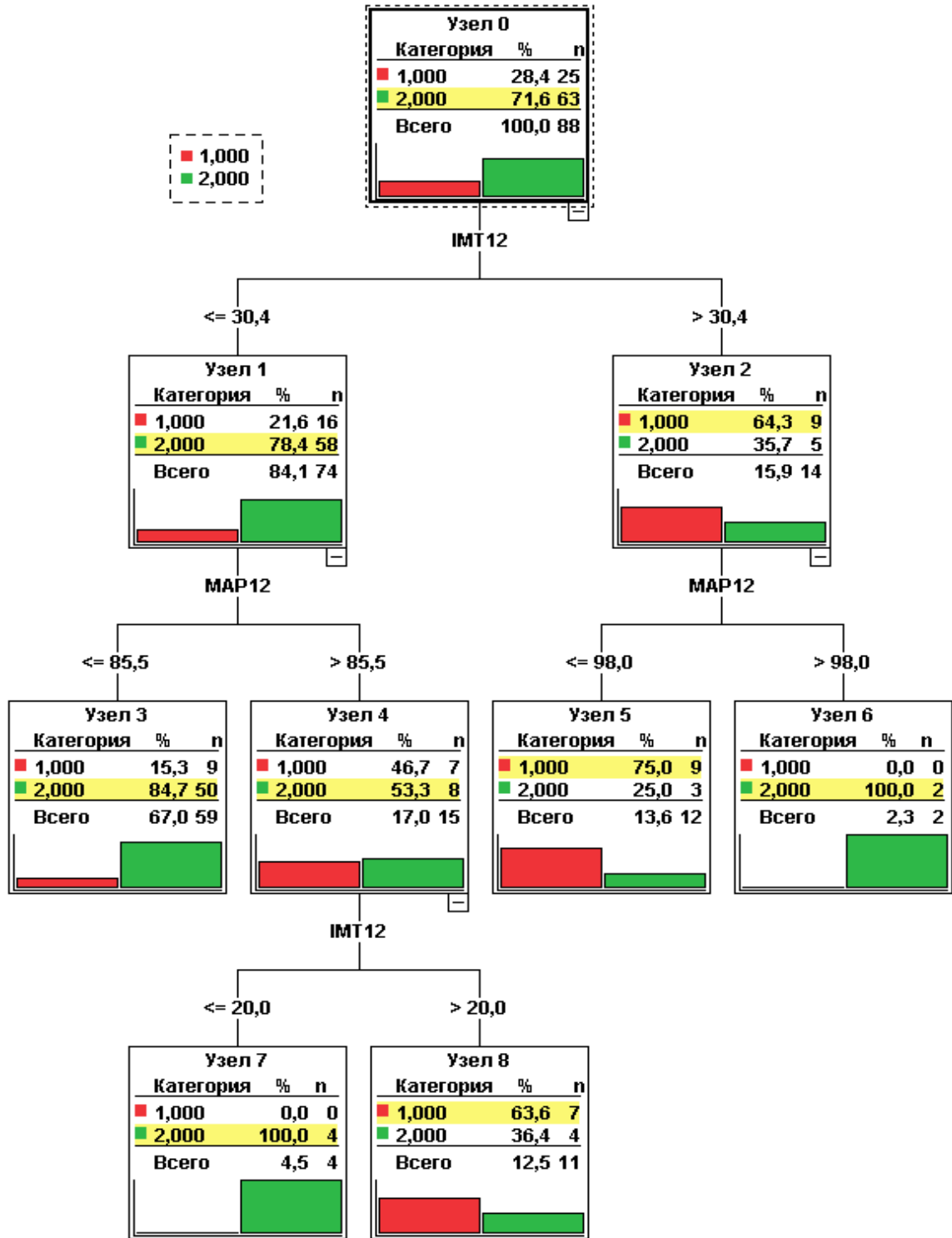


Рисунок 9. Дерево классификации

Таким образом, ИМТ (Рис. 10) – это фактор, наиболее значимый для прогноза развития преэклампсии. Данному фактору соответствует наибольшее значение критерия значимости ($\chi^2=0,076$) (Табл.11), и, как следствие, именно этот фактор проверяется в корневом узле дерева. Чувствительность данного метода составила 69,6% [64,7-75,7%], специфичность 86,1% [81,6-90,3%] (Табл.12). Значимость данного метода представлена в таблице 13.

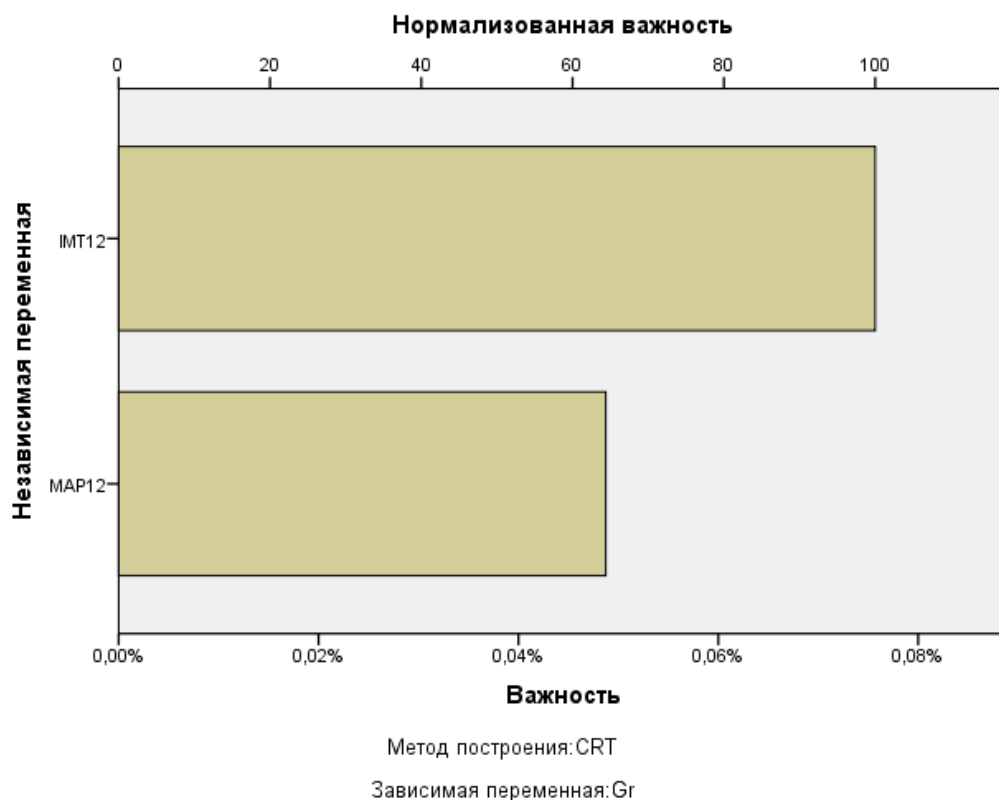


Рисунок 10. Важность независимой переменной

Таблица 11 – Важность независимой переменной

Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность
ИМТ	0,076	100,0%
МАР	0,049	64,4%

Таблица 12 – Эпидемиологические характеристики метода деревьев решений.

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,640
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,111
Относительный риск (RR)	5,760
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,387
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,700
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	12,289
Снижение относительного риска (RRR)	4,760
Разность рисков (RD)	0,529
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,891
Чувствительность (Se)	0,696
Специфичность (Sp)	0,862
Шанс найти фактор риска в основной группе	1,778
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,125
Отношение шансов (ОШ)	14,222
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,578
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	4,579
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	44,172

Таблица 13 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	25,933	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	23,266	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	24,484	$p < 0,01$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	$p < 0,05$

Была выявлена сильная взаимосвязь между группой признаков (МАР, ИМТ) с одной стороны и подгруппами с преэклампсией и условно здоровых с другой стороны (Табл. 14).

Таблица 14 – Критерии оценки силы взаимосвязи между фактором риска (МАР, ИМТ) и исходом для выделенных клинических групп

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ	0,543	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,477	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,675	сильная

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

Резюме. Анализ клинико-анамнестических данных позволил выделить ряд характеристик, существенно отличающих больных с преэклампсией средней тяжести от контрольной группы, среди них: наличие преэклампсии, хронической инфекции мочевыводящих путей и артериальной гипертензии в анамнезе, высокие значения ИМТ в начале беременности, цифры МАР в ранние сроки беременности, осложнения течения настоящей беременности, такие как угроза прерывания беременности. Течение беременности при поздней преэклампсии средней тяжести характеризуется увеличением частоты кесарева сечения - 14 (56%) ($p=0,010$), из них 11 (44%) экстренное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести преэклампсии и отсутствием эффекта от проводимой терапии. Анемия после родов встречается у беременных с преэклампсией значительно чаще, чем в группе контроля.

Для всех изучаемых количественных признаков в сравниваемых группах осуществлялась оценка медианы с определением 25% и 75% перцентилей (1-3 квартили). Для сравнения межгрупповых различий клинических и биохимических количественных переменных использовали непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок. Кроме того, для решения задачи классификации (отнесения какого-либо объекта к одному из заранее известных классов) и генерирования правил дискриминации нами был использован метод «Дерева решений». Он показал, что МАР и ИМТ во время беременности могут быть важными клиническими предикторами преэклампсии в отличие от остальных клинических и анамнестических параметров. Однако данные, полученные только при анализе клинических параметров, весьма условны. В связи с этим, основной упор нашей работы был направлен на поиск биохимических маркеров, обладающих наиболее точными предикторными свойствами.

У пациенток основной группы была отмечена высокая частота (48%) угрозы прерывания беременности в ранние сроки. Терапия проводилась согласно регламентирующим документам, указанным в предыдущей главе. По данным M.R. Zainul Rashid [78], гестационная гипертензия у беременных после ЭКО (фактор

развития преэклампсии) при использовании дидрогестерона до 16 недели беременности развилась в 1,7% по сравнению с 12,9% практически здоровых беременных, не использующих гестагены, в группе контроля. Однако в зарегистрированных показаниях к дидрогестерону нет профилактики преэклампсии, поэтому мы не проводили анализ использования дидрогестерона у пациенток этой группы с целью доказательства его эффективности.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАРКЕРОВ КАК ПРЕДИКТОРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Проведен анализ концентрации PAPP-A, ADAM12, RBP4, β -ХГЧ и цистатина С в венозной крови обследуемых групп как возможных предикторов преэклампсии (Табл.15).

Таблица 15 – Биохимические показатели у беременных выделенных групп

Наименование биомаркера, ед. Измерения	Группы женщин		P
	I группа (n=25)	II группа (n=63)	
PAPP-A (МЕ/мл)	1,92 [0,80-2,82]	2,26 [1,14-3,84]	0,269
ADAM12 (нг/мл)	1,79 [0,93-2,30]	0,84 [0,48-1,29]	0,0001
Цистатин С (нг/мл)	524,26 [425,44-576,33]	535,50 [484,62-626,04]	0,160
RBP4 (мкг/мл)	44,36 [34,95-48,52]	32,53 [25,81- 36,29]	0,0003
ХГЧ (нг/мл)	38,98 [17,60-46,50]	30,20 [21,60-60,30]	0,544

Обозначение: p–уровень значимости различий между группами, в скобках указан межквартильный размах

3.1. Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А

Проведённый анализ концентрации PAPP-A в периферической венозной крови у женщин исследуемых групп показал, что у беременных с преэклампсией средней тяжести PAPP-A не имел статистически значимых различий по сравнению с пациентками контрольной группы ($p=0,269$) (Рис.11; Табл.15).

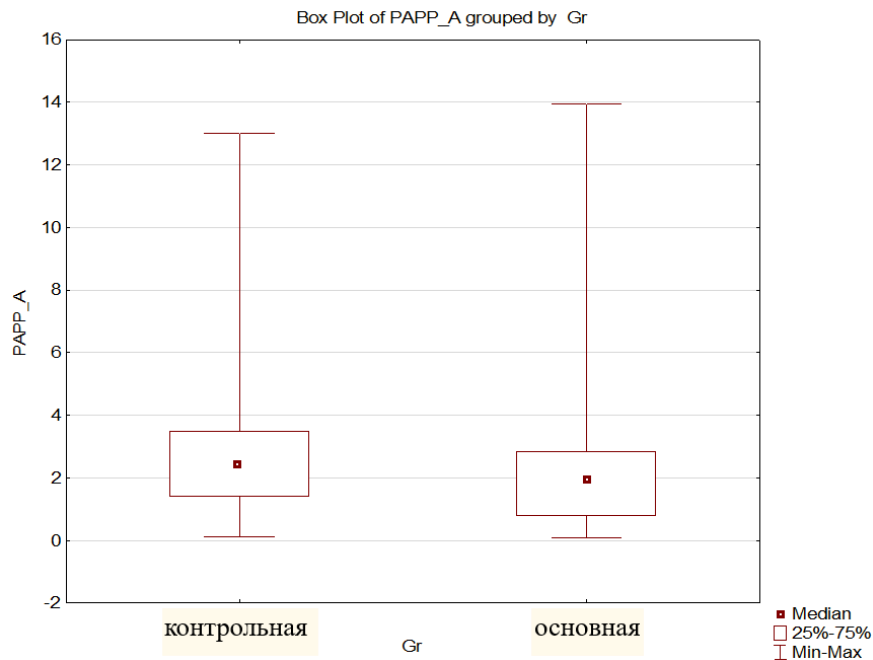


Рисунок 11. Распределение PAPP-A в исследуемых группах

3.2. Содержание дезинтегрин и металлопротеиназы 12

Уровень ADAM12 у женщин с преэклампсией средней тяжести был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$) (Рис.12; Табл.15).

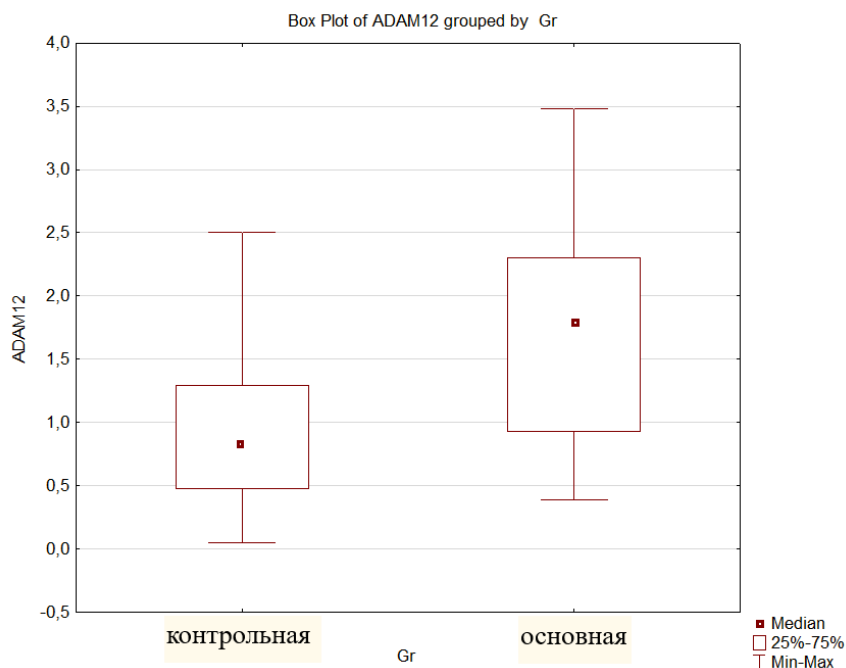


Рисунок 12. Распределение ADAM12 в исследуемых группах

3.3. Содержание ретинолсвязывающего протеина 4

Исследование содержания RBP4 выявило, что все женщины с преэклампсией средней тяжести отличались более высоким уровнем данного показателя (44,36 [34,95-48,52] мкг/мл) от контрольной группы (32,53 [25,81-36,29] мкг/мл) (Рис.13; Табл.15).

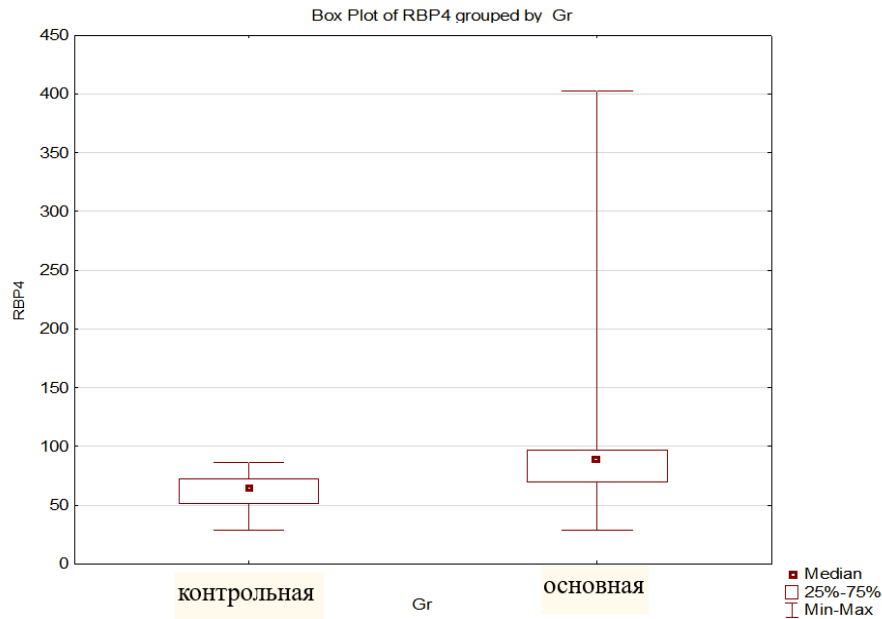


Рисунок 13. Распределение RBP4 в исследуемых группах

3.4. Уровень цистатина С

Проведен анализ уровня цистатина С в венозной крови, по результатам которого выявлено, что содержание данного показателя у женщин основной группы с преэклампсией средней тяжести не имел значимых отличий от группы контроля ($p=0,160$) (Рис. 14, Табл. 15).

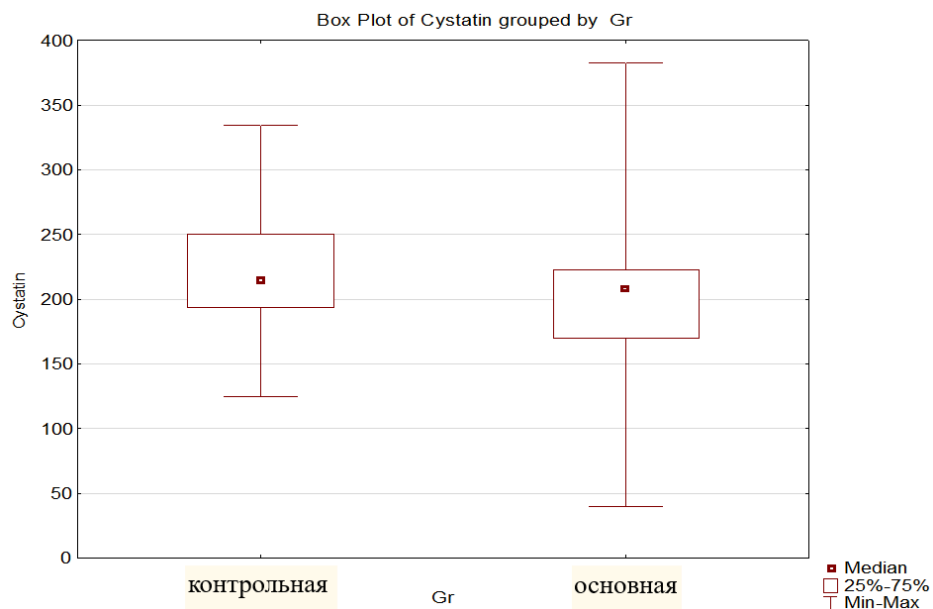
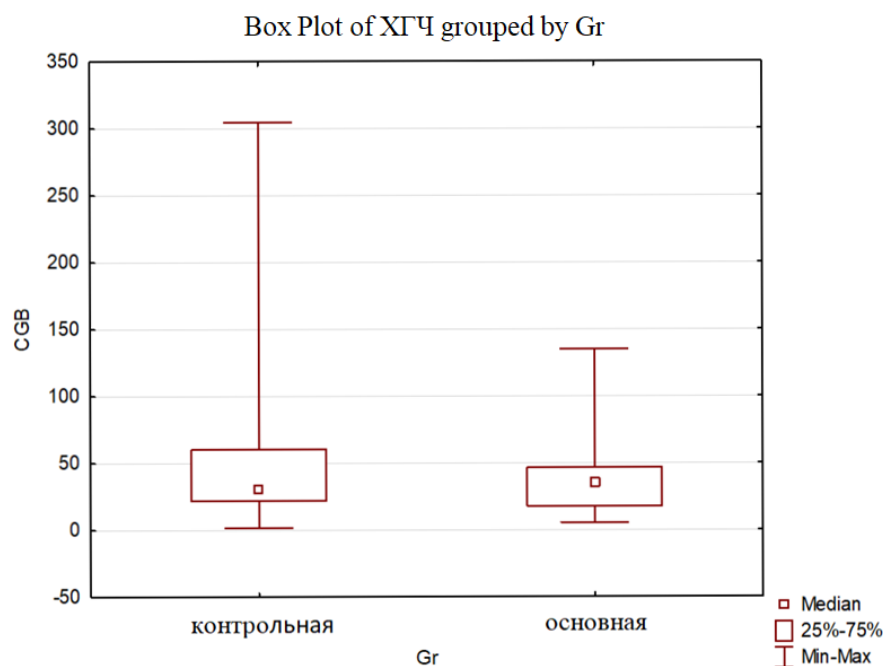


Рисунок 14. Распределение цистатин С в исследуемых группах

3.5. Содержание хорионического гонадотропина человека

Проведенный анализ уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) не выявил статистически значимых различий между группами ($p=0,544$) (Рис.15, Табл.15).



3.6. Диагностическое значение маркеров преэклампсии

Таблица 16 – Корреляционная связь между содержанием ADAM12 и RBP4 в венозной крови у беременных обследованных групп

Группы женщин			
I группа (n = 25)		II группа (n = 63)	
	RBP4		RBP4
ADAM12	0,4	ADAM12	0,4
		Цистатин С	0,5

Для каждого исследуемого маркера в группе с преэклампсией средней тяжести проводился корреляционный анализ, по данным которого выявили статистически значимую ($p=0,05$) связь средней силы (коэффициент корреляции Спирмена = 0,4) между ADAM12 и RBP4 (Рис.16) (Табл.16).

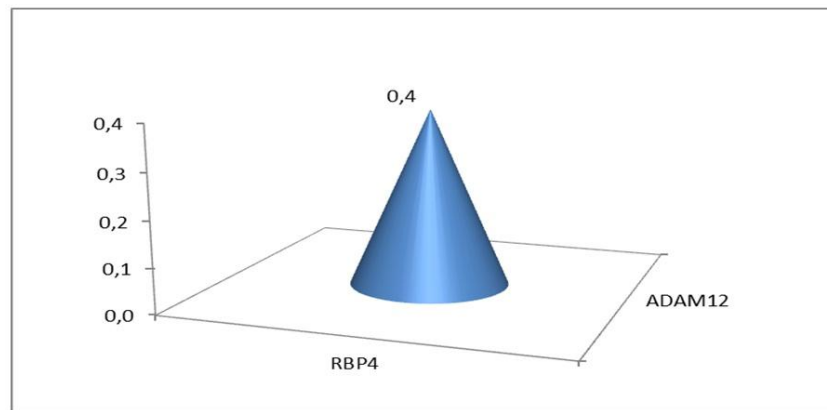


Рисунок 16. Корреляционная связь между содержанием ADAM12 и RBP4 в венозной крови у беременных с преэклампсией

В группе контроля значимая связь была обнаружена между ADAM12 и RBP4 ($p=0,4$) и между цистатином С и RBP 4 (Рис.17) (Табл.16).

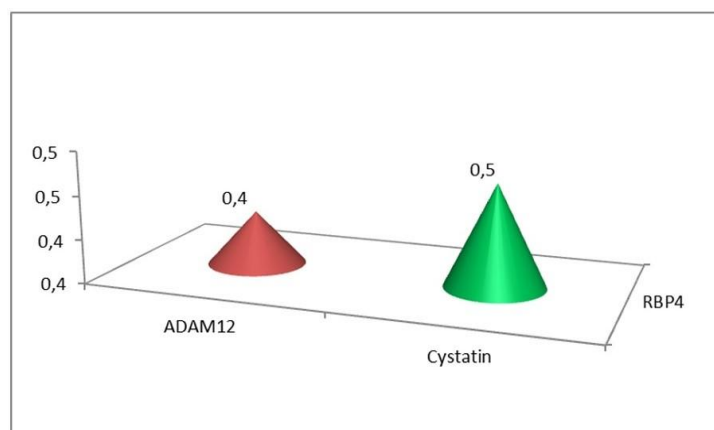


Рисунок 17. Корреляционная связь между содержанием RBP4, ADAM 12 и цистатином С в венозной крови у беременных контрольной группы

Выявленные нами изменения маркеров ADAM12 и RBP4 позволили предположить, что эти различия могут быть диагностически значимыми для раннего прогнозирования преэклампсии средней тяжести. Для выявления наиболее точных, чувствительных и специфичных показателей был проведен ROC-анализ, по результатам которого определены оптимальные точки разделения.

На рисунке 18 представлена ROC-кривая по показателю ADAM12: площадь под кривой составила $0,758 \pm 0,058$ с 95% ДИ (0,644-0,872); точкой разделения оказалось значение 1,35 нг/мл (специфичность 78%, чувствительность 68%), $p=0,0001$. ROC-кривая по показателю RBP4: площадь под кривой составила

$0,810 \pm 0,061$ с 95% ДИ (0,690-0,930); точка разделения – 70,2 мкг/мл (специфичность – 70%, чувствительность – 72%), $p=0,0001$ (Рис.18).

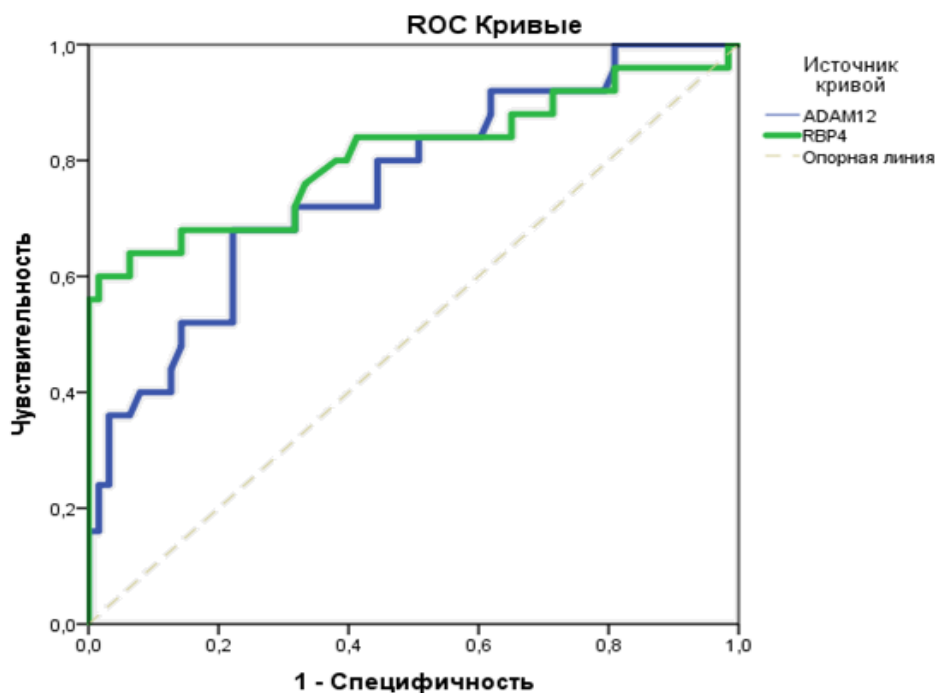


Рисунок 18. ROC-кривая по показателям ADAM12, RBP4

В дальнейшем для решения поставленных теоретических и практических задач нами был выполнен анализ деревьев решений. Используя метод «Дерева решений» к входящему потоку пациенток по ИФА анализу, мы получили 3 группы правил, разделяющих исходный поток на группу пациенток с преэклампсией и без (Рис.19,20).

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{RBP4} \leq 87,90 \text{ мкг/мл} \\ \text{ADAM12} \leq 2,33 \text{ нг/мл} \end{array} \right. \quad \text{I правило: беременные без преэклампсии}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{RBP4} \leq 87,90 \text{ мкг/мл} \\ \text{ADAM12} > 2,33 \text{ нг/мл} \end{array} \right. \quad \text{II правило: беременные с преэклампсией}$$

$$\text{RBP4} > 87,90 \text{ мкг/мл} \quad \text{III правило: беременные с преэклампсией}$$

Обучающая выборка

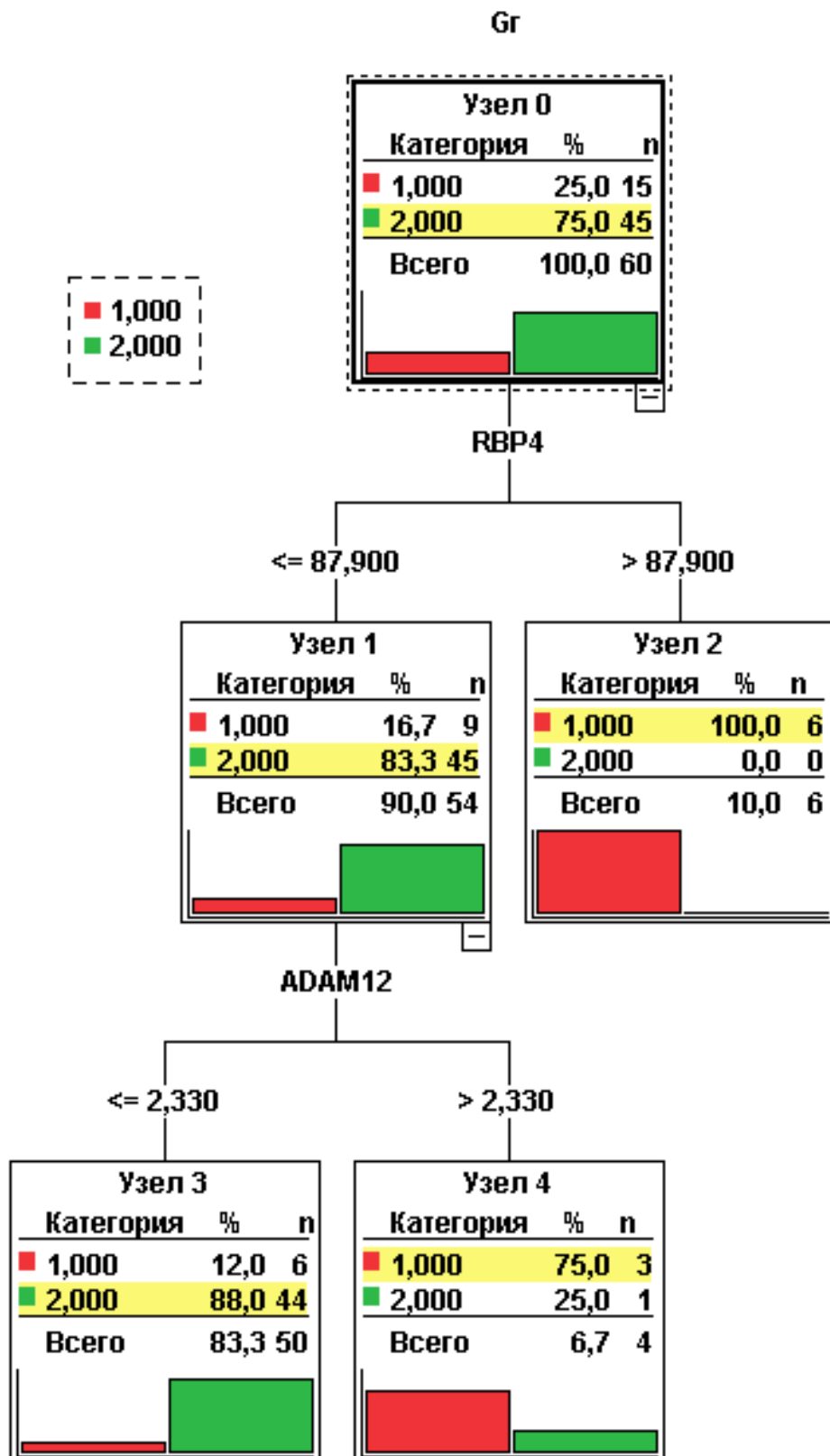


Рисунок 19. Дерево классификации

Контрольная выборка

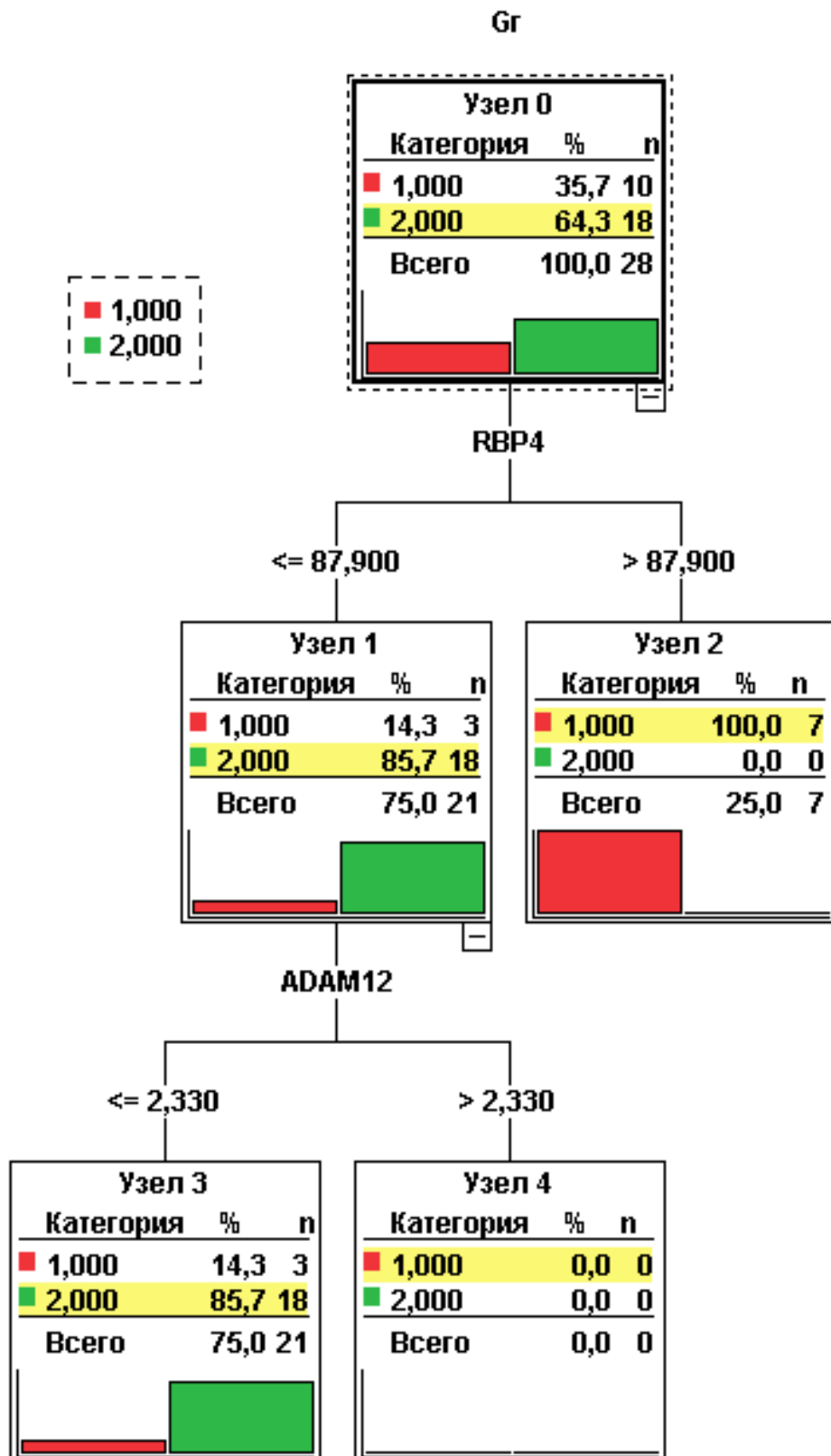


Рисунок 20. Дерево классификации

Согласно рисунку 21, RBP4 – фактор, оказывающий наиболее сильное влияние на развитие преэклампсии ($\chi^2 = 16,437$) (Табл.17), и, как следствие, значение именно этого фактора проверяется в корневом узле дерева.

Чувствительность данного метода для основной группы составила 87,5% [80,6%-93,7%] и специфичность 85% [81,3%-89,1%] (Табл.18). Значимость биохимических параметров данного метода представлена в таблице 19.

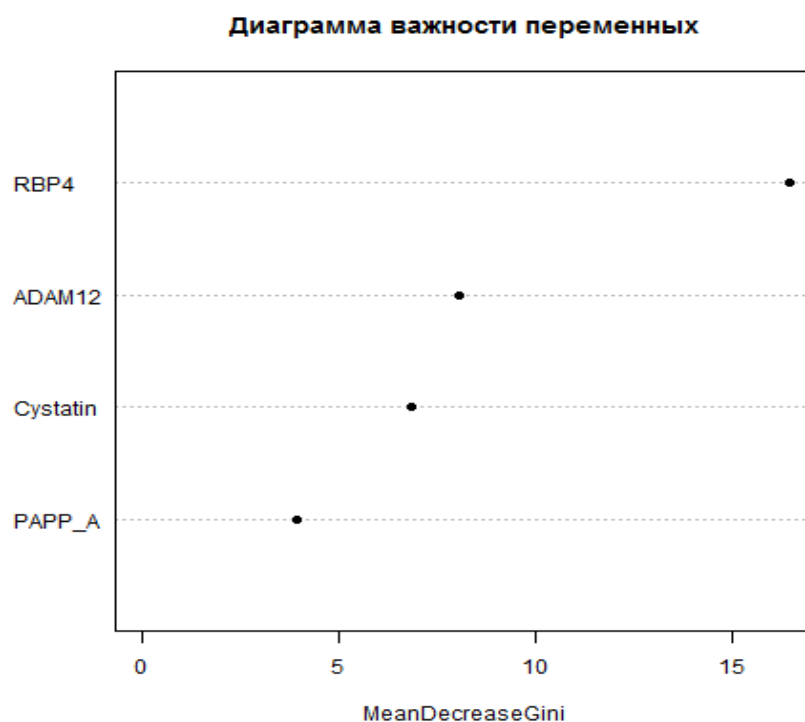


Рисунок 21. Важность независимых переменных

Таблица 17 – Важность независимой переменной

Независимая Переменная	Уменьшение неоднородности узлов	Нормализованная важность
RBP4	16,437	100,0%
ADAM12	8,048	49,0%
Цистатин С	6,867	41,8%
PAPP-A	3,931	23,9%

Таблица 18 – Эпидемиологические характеристики метода деревьев решений.

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,700
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,056
Относительный риск (RR)	12,600
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,994
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,797
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	88,342
Снижение относительного риска (RRR)	11,600
Разность рисков (RD)	0,644
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,552
Чувствительность (Se)	0,875
Специфичность (Sp)	0,850
Шанс найти фактор риска в основной группе	2,333
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,059
Отношение шансов (ОШ)	39,667
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,239
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3,498
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	449,82

Таблица 19 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	13,082	p<0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	10,115	p<0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	13,562	p<0,01
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,0007	p<0,05

Минимальное значение ожидаемого явления - 1,75

Была выявлена сильная взаимосвязь между группой признаков (RBP4, ADAM 12) с одной стороны и подгруппами с преэклампсией и условно здоровых с другой стороны (Табл. 20).

Таблица 20 – Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф	0,684	сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,564	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,798	очень сильная

** - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea&Parker*

Резюме. Изучение различных предикторов позволило подтвердить значимость и информативность таких биохимических маркеров преэклампсии, как RBP4 и ADAM12. Подтверждением этому явилось определение статистически значимых различий по указанным параметрам в группе больных с преэклампсией средней тяжести по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что в проводимой нами научной работе не была выявлена диагностическая значимость PAPP-A, β -ХГЧ и цистатина С как ранних предикторов поздней преэклампсии средней тяжести.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из наиболее грозных осложнений гестационного периода является преэклампсия. На сегодняшний день все мировое научное сообщество с особым вниманием изучает ранние сроки гестационного процесса, так как нарушение механизмов его регуляции рассматривается как исходная точка возможного наступления преэклампсии [12, 37, 67, 331]. Проводимые в последние годы исследования существенно изменили имеющиеся представления о механизмах и времени формирования преэклампсии [16, 62, 187]. Во всем мире преэклампсия и связанные с ней состояния являются одними из основных причин материнской смертности [249, 297], составляя более 60 000 случаев в год [140].

К сожалению, развитие науки и наличие значительных достижений в изучении этиологии, патогенеза и разработке методов профилактики не повлияло серьезным образом на снижение частоты преэклампсии [50]. Нерешённость большинства этиопатогенетических вопросов преэклампсии, разноречивость принципов диагностики и лечения беременных с различными гипертензивными нарушениями приводят к отсутствию единого системного подхода к тактике ведения пациенток с указанной патологией [47].

При нормальном развитии плаценты, начиная с конца первого триместра (10-12 недель), цитотрофобласт проникает в материнские спиральные артериолы и трансформирует их из сосудов с сопротивлением малого калибра в сосуды высокого калибра. Перестройка сосудов происходит до 18-20 недели беременности. Во время сосудистой инвазии цитотрофобласт дифференцируются от эпителиального фенотипа до эндотелиального фенотипа – процесс, известный как псевдоваскулогенез [59, 108, 176]. В основе патогенеза преэклампсии лежат следующие представления: инвазивный цитотрофобласт не может трансформировать эпителиальный фенотип в фенотип эндотелия, что приводит к нарушению маточно-плацентарной циркуляции, а затем нарушению плацентарной перфузии [176].

Далее в силу аномальной плацентации и недостаточной перфузии в плаценте высвобождаются факторы, вызывающие распространенную эндотелиальную дисфункцию и синдром системного воспалительного ответа [107, 287, 315].

Тем не менее, несмотря на многочисленные исследования, недостаток понимания патогенеза преэклампсии значительно ограничивает разработку достоверных ранних прогностических методов. Ни один тест, существующий в настоящее время, не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью, для обеспечения ранней диагностики и выявления факторов риска развития преэклампсии [17].

Безусловно, доплерометрическое исследование пульсационного индекса маточных артерий в совокупности с биомаркерами предлагается как высокоэффективный скрининг на территории Великобритании. Однако сонография требует специфического навыка для выполнения этого исследования и уверенность в квалифицированной трактовке результатов [312]. Следовательно, выбор теста для скрининга в конечном счете будет зависеть не только от эффективности, но и от возможности реализации и экономических расходов на здоровье. Коэффициент полезного действия различных методов по прогнозу преждевременной преэклампсии (до 37 недель) при 10% ложнопозитивных результатах составляет 50% при использовании анализа только материнских факторов, 60% в сочетании с мини комбинированным тестом, 65% вместе с биохимическим тестом, 70% - с биофизическим тестом и 75% в совокупности с тройным комбинированным тестом [128].

Все вышеуказанное позволило нам поставить следующую цель исследования: снижение частоты и тяжести преэклампсии путем усовершенствования методов ее раннего прогнозирования и профилактики на основании клинико-лабораторного, инструментального обследования. Задача исследования заключалась в том, чтобы определить отдельные факторы или группу факторов, определяющих, кто из беременных на ранних сроках гестации имеет высокий риск развития преэклампсии. Таким образом, диссертационная

работа была нацелена на поиск маркеров, являющихся сравнительно доступными и экономически эффективными для прогнозирования преэклампсии в ранние сроки беременности.

В проведенном нами исследовании в соответствии с поставленными задачами на первом этапе выполнен забор крови 645 беременным в 11-13 недель беременности. Затем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентками с целью установить факт наличия или отсутствия преэклампсии. У всех пациенток, включенных в исследование, развилась преэклампсия средней тяжести после 34-й недели беременности. На втором этапе после родов беременные были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия у них преэклампсии. В первую группу вошли 25 пациенток с преэклампсией средней тяжести, во вторую группу методом случайной выборки из 640 женщин без преэклампсии включены 63 беременные.

Возраст беременных, вошедших в наше исследование, варьировал от 18 до 43 лет. Средний возраст женщин с преэклампсией средней тяжести по сравнению с контрольной группой был значимо выше 30 ± 7 лет ($p=0,001$). Данные ROC-кривой по возрасту составили: AUC $0,626 \pm 0,040$ (95% ДИ $0,547-0,705$), специфичность 58%, чувствительность 62%. В группе с преэклампсией средней тяжести чаще встречались беременные возрастной категории старше 35 лет по сравнению с группой контроля. Так, согласно клиническим рекомендациям 2016 года, женщины старше 35 лет находятся в группе повышенного риска развития преэклампсии [17]. В Пекине было проведено исследование по оценке влияния возраста матери на беременность. Методом ретроспективного анализа у 14970 женщин с одноплодной беременностью было показано, что беременные старше 30 лет значительно чаще имели более высокий риск преэклампсии (ОШ=1,292, 95% ДИ: 1,007-1,659), кесарева сечение (ОШ =1,373, 95% ДИ: 1,268-1,486) и послеродовых кровотечений (ОШ=1,224, 95% ДИ: 1,048-1,429) [327].

Как известно, наличие преэклампсии в анамнезе является одним из важнейших факторов развития преэклампсии при настоящей беременности [17]. В нашем исследовании у 5 (20%) беременных из I группы выявлена преэклампсия в

анамнезе, тогда как в группе контроля только 2 (3%) ($p=0,009$). Группа авторов во главе с Emily Bartsch провели в 2016 году систематический обзор и метаанализ когортных исследований из базы данных PubMed и Embase за 2000-2015 годы. В данной работе проанализированы 92 когортных исследования. Общее количество вошедших в исследования составило 25 356 688 беременных разных стран, у которых оценивали риски преэклампсии на сроках беременности ≤ 16 недель. Исследованием выявлено, что у пациентов с предшествующей преэклампсией наибольший общий относительный риск ее развития (8,4, 95% ДИ 7,1-9,9) [122].

Несмотря на то, что по данным литературы первая беременность считается значимым фактором риска преэклампсии [17], в нашем исследовании первобеременные встречались в группе с преэклампсией средней тяжести и без преэклампсии с равной частотой (5 (20%) против 14 (22%), $p=0,688$).

В настоящее время в первом триместре беременности ряд клинических параметров рассматривают как вероятные маркеры преэклампсии [17]. В ходе нашей работы было выявлено, что ИМТ в ранние сроки беременности в группе с преэклампсией составлял $29,1 \text{ кг/м}^2$, тогда как у пациенток из контрольной группы $25,2 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,0001$). Данные ROC - кривой для ИМТ составили: AUC $0,702 \pm 0,038$ (95% ДИ 0,628-0,776), специфичность 65%, чувствительность 63%. В частности, D.Wright и J. Zhang считают ИМТ независимым фактором риска развития преэклампсии [321, 331]. Проводимое в США исследование, в котором приняли участие 159072 беременных, выявило, что фактором риска развития преэклампсии является не только ожирение с ИМТ $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$, но и избыточный вес женщины с ИМТ= $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$. Последний значительно увеличивает риск развития преэклампсии по сравнению с женщинами с ИМТ, равным $20,0 \text{ кг/м}^2$ [192].

По данным литературы, у пациенток с артериальной гипертензией в анамнезе увеличивается риск развития преэклампсии [43]. В проведенном нами исследовании беременные с артериальной гипертензией встречались значимо чаще в I группе, чем в группе контроля (10 (40%) против 8 (13%); $p=0,0001$). В когортном исследовании А.М. Panaitescu с соавторами была показана связь между

артериальной гипертензией в анамнезе и преэклампсией (ОР 1,79, 95% ДИ, 1,52-2,11) [187].

Одной из задач нашего исследования явилось изучение роли среднего артериального давления (mean arterial pressure, MAP) у беременных на момент постановки на диспансерный учет. Показатели MAP были достоверно выше у женщин с преэклампсией (84,3 [75,7-93,4] мм. рт. ст.), чем в группе контроля (78,2 [73,4-83,2] мм. рт. ст., $p=0,0082$). Данные ROC кривой для MAP составили: AUC $0,692\pm 0,039$ (95% ДИ 0,615-0,769), специфичность 65%, чувствительность 61%. По результатам исследования 17383 беременных D. Gallos соавторами также доказали эффективность скрининга преэклампсии с помощью MAP [249].

При анализе способствующей патологии в нашей работе отмечено, что рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей в анамнезе встречался значительно чаще у пациенток с преэклампсией в сравнении с контрольной группой (6 (24%) против 8 (13%); $p=0,010$). Результаты нашего исследования сопоставимы с мнением S. Iacobelli с соавторами. Последними было проведено исследование на острове Реюньон, продолжающееся 15 лет (период 2001-2015 годы, 62230 беременностей). Оно показало, что наличие отягощенного соматического анамнеза не только по артериальной гипертензии, но и по заболеванию почек является фактором риска преэклампсии [181].

Считается, что срыву адаптации организма при беременности наряду с соматическими заболеваниями способствует гинекологическая патология [14, 70]. По результатам собственных данных, хронический эндометрит в анамнезе имел место в группе с преэклампсией средней тяжести у 4 (16%) беременных, в контрольной группе – у 2 (4%) ($p=0,0001$).

В структуре осложнений настоящей беременности выявлена высокая частота угрозы прерывания беременности в группе женщин с преэклампсией средней тяжести (12 (48%) против 13 (21%); $p=0,010$). По данным литературы, угроза прерывания беременности в I триместре ассоциируется с патологическим течением гестационного процесса более чем в половине случаев, так как прогрессирование беременности у этих пациенток происходит изначально на

неблагоприятном фоне и сопровождается нарушением инвазии хориона [9, 33, 45, 48, 61].

На сегодняшний день единственным методом лечения преэклампсии является досрочное родоразрешение, требующее немедленной интенсивной терапии новорожденных [22, 256, 330]. Анализ исходов беременности при преэклампсии показал частоту оперативного родоразрешения, составляющую 70,7% [72]. Полученные нами собственные результаты подтверждает эти данные (14 (56%) против 9 (14%); $p=0,008$).

Исходя из анализа клинических данных пациенток с преэклампсией средней тяжести и без преэклампсии, можно сделать вывод, что комбинация характеристик, включающих возраст матери, ИМТ, МАР, преэклампсию, рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей и АГ в анамнезе на ранних сроках беременности (11-13 недель), может играть прогностическую роль в отношении развития преэклампсии. Преимущество данного скрининга состоит в отсутствии дополнительных затрат на обследование, несложно в проведении, не требует дополнительного времени врача и финансовых затрат. С помощью предложенных характеристик врачи могут оценивать риск развития преэклампсии и принимать решения о целесообразности определения дополнительных маркеров.

В своем исследовании мы определили, насколько эффективен мини комбинированный тест (сочетание МАР и PAPP-A), рекомендованный NICE [231]. Коэффициент полезного действия по прогнозу преэклампсии, развивающейся после 34 недель беременности, при 10% ложнопозитивных результатах составил 44% (95% ДИ 20-80), что сопоставимо с мнением авторов и подтверждает низкую прогностическую ценность данного метода.

Для создания более точной формулы прогнозирования преэклампсии средней тяжести, развивающейся после 34-й недели беременности, было построено дерево решений к исходящему потоку клинических данных. Было показано, что значение ИМТ – это критерий, который можно считать самым информативным показателем. Данному фактору соответствовало наибольшее

значение критерия значимости ($\chi^2=0,076$) и, как следствие, в корневом узле дерева проверялся именно этот фактор. С помощью данного метода было выявлено, что при значении МАР > 98 мм. рт. ст. и ИМТ > 30,5 кг/м² можно прогнозировать преэклампсию с чувствительностью данного метода 69,6% и специфичностью 86% при отношении шансов ОШ=14,2 [4,579-44,172]. Логичным обоснованием нашим выводам является то, что МАР зависит от других характеристик, наиболее важными из которых являются вес матери и наличие хронической гипертензии [229].

Выявление женщин из групп высокого риска должно быть основано не только на определении клинико-инструментальных характеристик, но и на измерении маркеров, которые обладают большей чувствительностью и специфичностью. Усилия ученых направлены на разработку многомерных моделей прогнозирования преэклампсии [167]. Главный упор нашей работы был сделан на поиске ранних биохимических маркеров преэклампсии. Для определения ранних предикторов преэклампсии нами был проведен анализ ретинол-связывающего протеина 4 (RBP4), ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A), β -ХГЧ, цистатина С, дезинтегрин и металлопротеиназы 12 (ADAM12) у женщин исследуемых групп в сроке гестации 11-13 недель. Выбор маркеров был основан на литературных данных.

Секретируемые адипоцитами факторы, называемые адипокинами, могут играть важную роль в патогенезе преэклампсии из-за их роли в развитии резистентности к инсулину, метаболизме липидов, атеросклерозе и системном воспалительном ответе [232]. Одним из адипокинов является RBP4 – специфический белок, связывающий ретинол в крови, стабилизирующий и растворяющий гидрофобные молекулы ретиноидов в интра- и экстрацеллюлярном пространстве [20]. Ранее X. Shangguan и P. Mendola с соавторами выявили увеличение уровня RBP4 при преэклампсии ($p=0,022$). Кроме того, авторы пришли к убеждению, что концентрация RBP4 значительно выше у беременных с тяжелой формой преэклампсией ($p=0,046$) [89, 289].

Н. Stephan с соавторами не подтвердили значение RBP4 для раннего прогнозирования преэклампсии. В указанном исследовании уровни RBP4 значимо не различались у пациенток с последующей преэклампсией и без таковой [262]. Это расхождение авторы объясняли тем, что все пациенты в их исследовании были с нормальной массой тела [290].

Согласно полученным нами данным, у пациентов с преэклампсией средней тяжести была значимо более высокая концентрация RBP4 параметра в сыворотке крови по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью (44,36 [34,95-48,52] мкг/м против 32,53 [25,81-36,29] мкг/м; $p=0,0003$). Данные ROC-кривой по показателю RBP4 составили: AUC $0,810\pm 0,061$ с 95% ДИ (0,690-0,930), специфичность – 70%, чувствительность – 72%. Таким образом, полученные нами данные подтверждают значимость RBP4 как раннего прогностического маркера преэклампсии средней тяжести.

На сегодняшний день потенциальным маркером преэклампсии может рассматриваться PAPP-A, который относится к надсемейству цинк-зависимых металлопротеаз. Он используется в качестве биохимического маркера хромосомных аномалий, особенно у пациентов с синдромом Дауна. Исследования показали, что PAPP-A может прогнозировать неблагоприятные результаты беременности, такие как преэклампсия, ЗВУР, невынашивание, преждевременные роды и мертворождение [220].

Однако данные, полученные в недавнем канадском исследовании, охватившем 10710 женщин, отрицают прогностическую ценность PAPP-A у пациенток с последующей преэклампсией [286].

Результаты наших исследований подтвердили, что у женщин с преэклампсией сывороточные уровни PAPP-A не отличались значимым повышением по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью (1,92 [0,80-2,82] МЕ/мл против 2,26 [1,14-3,84] МЕ/мл; $p=0,269$).

Наше исследование значимости PAPP-A является далеко не уникальным в плане значимости в прогнозе преэклампсии. Так, последние данные,

опубликованные в 2017 году, также не подтверждают диагностической значимости PAPP-A в прогнозе преэклампсии [234].

β -ХГЧ представляет собой специфический для беременности гормон, который продуцируется клетками трофобласта [124]. Было показано, что β -ХГЧ регулирует многие процессы, связанные с ростом плода, дифференцировкой трофобласта, различные аспекты плацентации, а также ангиогенез и васкулогенез матки [124, 125, 177].

Клинические исследования последних лет показывают, что β -ХГЧ связан с неблагоприятными исходами беременности, низкая концентрация β -ХГЧ в первом триместре беременности, а также высокие концентрации β -ХГЧ во втором триместре отмечались у беременных с преэклампсией [94, 160, 269].

По мнению А. Wright с соавторами (2016) [219], определение β -ХГЧ в 19-24 и 30-34 недели улучшает предсказание преждевременной преэклампсии, основанное на материнских факторах, на 10%, но не является предиктором для преэклампсии после 37 недель.

Результаты проведенного нами исследования согласуются с мнением А. Wright с соавторами об отсутствии значимых изменений уровня β -ХГЧ в I триместре беременности у пациенток с преэклампсией средней тяжести (38,98 [17,60-46,50] нг/мл против 30,20 [21,60-60,30] нг/мл; $p=0,544$).

В собственном исследовании мы также определяли концентрацию ADAM12, который участвует в расщеплении белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста [155]. Последние влияют на взаимодействие в межклеточных пространствах между зародышевым трофобластом и материнскими децидуальными клетками при развитии плаценты и ее функционировании и тем самым вносят свой вклад в механизмы регуляции формирования полноценной сосудистой системы хориона [5].

В предшествующем исследовании Е. Matwejew с соавторами выявили повышенные уровни ADAM12 у женщин с преэклампсией по сравнению с группой контроля [215].

Результаты проведенного нами исследования подтвердили значение ADAM12 как возможного раннего маркера развития поздней преэклампсии средней тяжести (1,79 [0,93-2,30] нг/мл против 0,84 [0,48-1,29] нг/мл; $p=0,0001$). Данные ROC-кривой по показателю ADAM12: AUC $0,758 \pm 0,058$ с 95% ДИ (0,644-0,872), специфичность 78%, чувствительность 68%.

Цистатин С – белок, принадлежащий ко второй группе генетического семейства цистатинов [32]. Ранее доказано, что повышение цистатина С при преэклампсии [196] не зависит от возраста, пола, расы, этнической принадлежности, мышечной массы и диеты [197]. Kate Bramham с соавторами производили забор крови на 14-17, 18-23, 27-31 неделях беременности. Авторами не отмечено повышение цистатина С в I и II триместре, однако он был значительно выше в начале третьего триместра у пациенток с преэклампсией [289]. Исследование A. Larsson с соавторами продемонстрировало тенденцию к увеличению цистатина С с 17-й недели беременности у пациенток с преэклампсией [278]. Наши собственные данные согласуются с мнением цитированных выше исследователей об отсутствии значимых изменений уровня цистатина С в I триместре беременности у пациенток с поздней преэклампсией средней тяжести (524,26 [425,44-576,33] нг/мл против 535,50 [484,62-626,04] нг/мл; $p=0,160$). Таким образом, рассматривать цистатин С как ранний маркер преэклампсии, с нашей точки зрения, нецелесообразно.

Как и для клинических данных, нами было построено дерево решений к исходящему потоку маркеров, которое показало 3 группы правил. Исходя из полученных данных, RBP4 – критерий, который можно считать самым информативным маркером. Данному фактору соответствует наибольшее значение критерия значимости ($\chi^2 = 16,437$).

Основные классифицирующие правила «Дерева решений», согласно которому желательно использовать комбинацию двух параметров – RBP4 и ADAM12. Так при концентрации $RBP4 > 87,90$ мкг/мл и $ADAM12 > 2,33$ нг/мл беременных следует относить в группу высокого риска по развитию преэклампсии. Прогноз преэклампсии при данном методе осуществляется с

чувствительностью 87,5% и специфичностью 85% при отношении шансов ОШ=39,667 [3,498-49,83].

Недостатком нашего исследования было малое количество случаев. Для подтверждения приемлемости наших результатов в клинической практике, безусловно, требуется большее количество рандомизированных исследований. Раннее выявление женщин с наибольшей вероятностью развития преэклампсии потенциально важно, как минимум, по двум причинам. Во-первых, женщины с повышенным риском будут под более тщательным наблюдением, при появлении серьезных признаков заболевания им будет предоставлена своевременная помощь для улучшения рисков отрицательных последствий здоровья матери и плода [304]. Во-вторых, назначение низких доз аспирина женщинам высокого риска с первого триместра беременности снижает частоту преэклампсии и вероятность серьезных осложнений, таких как преждевременные роды и ЗВУР плода. По данным литературы, аспирин – пока единственный доказанный препарат для профилактики преэклампсии, хотя он не имеет зарегистрированного показания [190, 206]. Клинический протокол 2016 года рекомендует в группе риска развития преэклампсии назначение аспирина в дозе 75-162 мг в день, начиная с 12 недели до родов (A-1a) [17], отмечая, что аспирин улучшает глубину плацентации и кровоток в спиральных артериях матки [17]. Мы вправе ожидать в дальнейшем изменение инструкции к препарату. В своем исследовании мы не проводили профилактику аспирином, так как исследование начато в 2013 году, а протокол датируется 2016 годом. Но наиболее важным моментом является то, что аспирин, начатый до 16 недель беременности, уменьшает нарушения глубокой плацентации у женщин с высоким риском нарушений плацентации и поэтому редуцирует только ранние и тяжелые формы преэклампсии с равной степенью, как и синдром задержки развития плода. С другой стороны, поздние и умеренные формы преэклампсии являются осложнениями иных патологических процессов, которые могут приводить к другим материнским синдромам [165, 276]. Поэтому оптимальный подход для предсказания и предупреждения преждевременной и

тяжелой форм преэклампсии, скорее всего, должны быть иными, чем для преэклампсии после 34 недель и умеренных форм заболевания [315].

Наше исследование имеет главное ограничение – малое количество наблюдений. При подтверждении полученных результатов на большем количестве исследований можно рекомендовать использование данных биомаркеров в сочетании с материнскими демографическими данными и данными истории болезни для прогнозирования поздней преэклампсии средней тяжести в проведении профилактических мероприятий.

Немаловажным камнем преткновения не в отношении нашей работы, а в принципе для дальнейшего исследования предикторов преэклампсии является расхождение между зарубежной классификацией преэклампсии на преждевременную до 37 недель и после 37 недель в отличие от принятой отечественными учеными на раннюю (до 34 недель) и позднюю (после 34 недель). Унифицирование классификации позволит совместными усилиями быстрее достигнуть результатов в поиске предикторов преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота поздней преэклампсии средней тяжести составляет 3,6% по результатам данного исследования.

Течение беременности при поздней преэклампсии средней тяжести характеризуется увеличением частоты кесарева сечения (56%), из них в 44% выполняется экстренное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести преэклампсии и отсутствием эффекта от проводимой терапии. У женщин с преэклампсией отмечается увеличение объема кровопотери, ранних послеродовых кровотечений (16%) и послеродовой анемии (48 %). Новорожденные от матерей с преэклампсией имеют низкую оценку по шкале Апгар.

Эффективность комбинированного минитеста, рекомендованного NICE, при 10% ложнопозитивных результатов составляет 44%, что подтверждает низкую прогностическую ценность данного метода для поздней преэклампсии средней тяжести.

Преэклампсию средней тяжести можно прогнозировать в 11-13 недель при наличии МАР > 98 мм. рт. ст. и ИМТ > 30,5 кг/м² с указанием в анамнезе на преэклампсию при предыдущих беременностях, хроническую артериальную гипертензию и рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей. В этом случае беременные могут быть отнесены к группе риска по клиническим критериям с чувствительностью 69,6% [64,7%-75,7%] и специфичностью 86,1% [81,6%-90,3%].

Для прогнозирования поздней преэклампсии средней тяжести с чувствительностью 87,5% [80,6%-93,7%] и специфичностью 85,0% [81,3%-89,1%] женщинам высокого риска по клиническим признакам показано определение дезинтегрин-связывающего протеина 4.

Внедрение предложенного способа прогнозирования позволяет выявить группы высокого риска по развитию преэклампсии средней тяжести, вести коррекцию веса, следить за общей прибавкой веса и цифрами АД, своевременно назначать гипотензивную терапию, решать вопрос госпитализации для снижения частоты перинатальных осложнений.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Наиболее значимыми прогностическими факторами преэклампсии средней тяжести являются артериальная гипертензия, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, преэклампсия при предшествующих беременностях. При среднем артериальном давлении 84,3 мм.рт.ст. ([75,7-93,4], $p=0,008$) и индексе массы тела 29,1 кг/м² ([24,2-34,3], $p=0,0001$) чувствительность прогноза преэклампсии средней тяжести составляет 69,6% [64,7-75,7%], специфичность - 86,1% [81,6-90,3%].

2. Течение беременности у пациенток с преэклампсией средней тяжести характеризуется высокой частотой угрозы прерывания во II (32%, $p=0,01$) и III (48%, $p=0,010$) триместрах, преобладанием оперативного родоразрешения (56%, $p=0,010$) по экстренным показаниям (44%, $p=0,020$). Послеродовый период осложняется анемией (48%, $p<0,05$), ранними послеродовыми кровотечениями (16%).

3. Цистатин С, ассоциированный с беременностью плацентарный белок А и хорионический гонадотропин человека, определяемые в сроке 11-13 недель беременности, не являются ранними маркерами преэклампсии ($p=0,160$, 0,269 и 0,544, соответственно).

4. Биохимическими маркерами развития преэклампсии средней тяжести являются ретинол-связывающий белок (RBP4) (44,36 [34,95-48,52] мкг/мл, $p=0,0003$) и дезинтегрин с металлопротеиназой (ADAM12) (1,79 [0,93-2,30] нг/мл, $p=0,0001$), определяемые в 11-13 недель беременности. Прогноз развития ПЭ при исследовании RBP4 обладает специфичностью – 70% и чувствительностью – 72%, дезинтегрин с металлопротеиназой 12, соответственно, 78% и 68%.

5. Прогностическая ценность дезинтегрин с металлопротеиназой 12 и ретинол-связывающего белка 4 увеличивается при использовании их комбинации. При их уровнях в сыворотке крови в 11-13 недель беременности более 2,33 нг/мл и 87,90 мкг/мл, соответственно, прогноз преэклампсии средней тяжести осуществляется с чувствительностью 87,5% [80,6-93,7%] и специфичностью 85,0% [81,3-89,1%].

Практические рекомендации

1. Преэклампсию средней тяжести можно прогнозировать в 11-13 недель при наличии MAP > 98 мм. рт. ст. и ИМТ > 30,5 кг/м² с указанием в анамнезе на преэклампсию при предыдущих беременностях, хроническую артериальную гипертензию и рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей. В этом случае беременных следует отнести к группе риска по клиническим критериям.

2. Женщинам из группы риска по клиническим критериям необходимо определять концентрацию RBP4 и ADAM12. Уровни RBP4 более 87,90 мкг/мл и ADAM12 более 2,33 нг/мл свидетельствуют о высокой вероятности развития преэклампсии средней тяжести. Таким женщинам показано наблюдение терапевта с целью контроля давления и коррекции гипертензии, а также контроль прибавки веса во время беременности, что в совокупности позволит снизить риск развития преэклампсии средней тяжести.

Список сокращений и условных обозначений

- АД – артериальное давление
- ГБУ РД ЦГБ – Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Центральная городская больница»
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- МАР – среднее артериальное давление, mean arterial pressure
- микроРНК – малые некодирующие молекулы РНК
- МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней десятого пересмотра
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- НИИАП – Научно исследовательский институт акушерства и педиатрии.
- ОПВ – общая прибавка веса
- ОШ – отношение шансов
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РостГМУ – Ростовский государственный медицинский университет
- РФ – Российская федерация
- САД – систолическое артериальное давление
- СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
- ТМБ – тетраметилбензидин
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ФРП – фактор роста плаценты
- ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- ACOG – Американская ассоциация акушеров-гинекологов
- ADAM12 – дезинтегрин и металлопротеиназа 12

ADSF – секреторный фактор, полученный из адипоцитов

AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой)

HELLP-синдром – Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets – Гемолиз, Повышенный уровень печеночных ферментов и пониженное количество тромбоцитов

IL – интерлейкин

miR – малые некодирующие молекулы РНК

PAPP-A – ассоциированный с беременностью плацентарный белок А

PIGF – фактор роста плаценты

PP-13 – плацентарный белок-13

RBP4 – ретинолсвязывающий протеин 4

ROC – Receiver Operator Characteristic

sEng – эндоглин

sFlt1 – растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1

TGF – трансформирующий фактор роста

TNF α – tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли)

VEGF – эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкиева, В.С. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии / В.С. Аверкиева, М.В. Лисянская // Лаборатория ЛПУ. Спецвыпуск.– 2016.– № 8.– С. 20-23.
2. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. –М.: МЕДпресс-информ, 2008.– 264 с.
3. Акушерство / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
4. Акушерство: национальное рук-во/ под ред. Г.М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского.– 2-е изд., перераб. и доп.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.– 1088 с.
5. Александрова, А.А.Геномные и постгеномные маркеры развития плаценты и плода/ А.А. Александрова, Л.В. Гутникова, Е.Г. Деревянчук. – Ростовн/Д: ЮФУ, 2011.– С. 46-48.
6. Анализ причин материнской смертности: рук-во для врачей / под ред. А.П. Милованова.– М., 2008.– 228 с.
7. Андросова, О.В.Клинико-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии во время беременности / О.В. Андросова, В.А. Аксененко, А.А. Дубовой // Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2012.– № 4.– С. 91-92.
8. Вельков, В.В. Цистатин С - новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Ч. 3. / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011.– № 5.– С. 31-37.
9. Воднева, Д.Н. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии / Д.Н. Воднева, Р.Г. Шмаков, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология.– 2013.– № 11.– С. 9-12.
10. Волкова, Е.В. Гипертензивные расстройства у беременных: дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечению: автореф. дис д-ра мед.наук: 14.01.01 / Волкова Елена Вячеславовна. – М, 2013. – 46 с.
11. Гриневич, В.Н. Оценка трансформации спиральных артерий в первом

триместре беременности при помощи морфологического индекса гестационной перестройки / В.Н. Гриневич, Ф.Г. Забозлаев // *Мать и дитя: материалы XI Всерос. науч. форума.* – М., 2010. – С. 52.

12. Джабиева, А.А. Исходы беременности и родов у женщин с угрозой прерывания в I триместре / А.А. Джабиева, А.В. Джабиев, И.М. Ордянец // *Вестник РУДН. Сер. Медицина.* – 2012. – № 6. – С. 66-77.

13. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власова [и др.]; под ред. П.А. Лебедева; Самар. гос. мед.ун-т. – Самара: Офорт, 2010. – 192 с.

14. Долгушина, В.Ф. Внутриматочная инфекция у беременных с различными формами инфекционной патологии влагалища и шейки матки / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко // *Практическая медицина.* – 2016. – № 1 (93). – С. 68-71.

15. Дубовой, А.А. Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса: дисс... канд. мед. наук / А.А. Дубовой. – Ставрополь, 2016.

16. Закурина, А.Н. Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели / А.Н. Закурина, Д.Э. Коржевский, Н.Г. Павлова // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2010. – Т. LIX, Вып.5. – С. 51-55.

17. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. – М., 2016. – 72 с.

18. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4 е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.

19. Комилова, М.С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2015. – № 6. – С. 18-23.

20. Косыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А.В. Косыгина // *Ожирение и метаболизм.* – 2011. – № 1. – С. 32-39.

21. Крючкова, О.Н. Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения / О.Н. Крючкова, Д. Шахбазиди // *Крымский терапевтический журнал.* – 2012. –

№1 (18).– С. 33-36.

22. Кузнецов, В.П. Тактика ведения беременных с преэклампсией, осложненной нарушением метаболической функции печени и синдромом эндогенной интоксикации: автореф. дис.... д-ра мед.наук / Кузнецов Вадим Петрович.– М., 2015.– 52 с.

23. Курочка, М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М.П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал.– 2013.–Т. 9, № 2.– С. 230-234.

24. Ланг,Т.А. Как описывать статистику в медицине / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практ. мед., 2011. – 480 с.

25. Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Л.В. Орджоникидзе, Н.В. Ванько // Акушерство и гинекология.– 2012.– № 1.– С. 23-27.

26. Макаров, О.В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Л.С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2012.– № 1.– С. 35-42.

27. Макаров, О.В.Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия у беременных: рук-во для врачей / О.В. Макаров, О.Н. Ткачев, Е.В. Волкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.– 131 с.

28. Макулова, М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза / М.В. Меркулова // Журнал акушерства и женских болезней.– 2014.– № 6.– С. 44-54.

29. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности / Т.Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции.– 2012.– № 3.– С. 83-87.

30. 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.

31. Медведев, Б.И.Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.Л. Сашенков// Акушерство и

гинекология.– 2013.– № 5.– С. 30-35.

32. Михалева, Л.Л. Цистатин С – Надежный биохимический индикатор нарушения фильтрационной функции почек у детей / Л.Л. Михалева, М.Л. Золотавина, В.В. Хаблюк // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 74-77.

33. Мозговая, Е.В. Новые решения вопросов гестоза: современная классификация и комплекс профилактических мер для беременных группы риска / Е.В. Мозговая, М.С. Зайнуллина // Журнал акушерства и женских болезней.– 2008.– Т. LVII, Вып.4.– С. 3-14.

34. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. –2014.– №6.– С. 14-19.

35. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В.Г. Левченко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2010.– Т. 10, № 3.– С. 21-25.

36. Овчарова, В.С Молекулярные механизмы этиопатогенеза преэклампсии / В.С. Овчарова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2016– №4. –С.129-134.

37. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью / И.М. Ордянц, А.В. Джабиев, А.А. Джабиева, Т.В. Смирнова // Вестник РУДН. Сер. Медицина.– 2012.– № 6.– С. 193-197.

38. Перфилова, В.Н. Роль эндотелиальных биологически активных веществ в прогнозировании развития и оценке степени тяжести преэклампсии / В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н. Тюренков // Акушерство и гинекология.– 2013.– № 11.– С.24-29.

39. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции / В.А. Петрухин, В.М. Гурьева, Т.В. Павлова, А.В. Ртищева // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2011.– № 5.– С. 81-84.

40. Погорелова, Т.Н. Роль процессов деструкции и окислительной модификации белков в развитии преэклампсии / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 10-13.
41. Посисеева, Л.В. Иммуные механизмы развития гестоза / Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова. – Иваново: ОАО Изд-во «Иваново», 2008. – 240 с.
42. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М.П. Шувалова [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 81-87.
43. Преэклампсия: рук-во / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 566 с.
44. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году / И.С. Сидорова, О.С. Филиппов, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 11-18.
45. Пролиферативная и миграционная активность клеток трофобласта при преэклампсии / К.Н. Фураева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 49-55.
46. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
47. Разгуляева, Н.Ф. Лечебно-диагностическая тактика и фармакоэпидемиология антигипертензивных лекарственных средств при артериальной гипертензии у беременных: дис. ... канд. мед. наук / Н.Ф. Разгуляева. – М., 2007. – 150 с.
48. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: StatusPraesens, 2009. – 448 с.
49. Савельева, Г.М. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
50. Савельева, Г.М. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 880 с.

51. Сидорова И.С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология.* –2014.– № 6. – С. 4-9.
52. Сидорова, И.С. Гестоз и материнская смертность / И.С. Сидорова, О.В. Зайратьянц, Н.А. Никитина// *Акушерство и гинекология.*– 2008.– № 2.– С. 13-15.
53. Сидорова, И.С. Клинико-диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом / И.С. Сидорова, Н.Б. Зарубенко, О.И. Гурина // *Российский вестник акушера.– гинеколога.*– 2010.– Т. 10, № 6.– С. 9-13.
54. Сидорова, И.С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Российский вестник акушера-гинеколога.*– 2014.– № 14(5).– С. 44-49.
55. Сидорова, И.С. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Status Praesens. Акушерство, гинекология, бесплодный брак.*– 2013.– № 2 (13).– С. 17- 24.
56. Сидорова, И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России / И.С. Сидорова // *Российский вестник акушера-гинеколога.*– 2015.– №.15.– С.4-9.
57. Сидорова, И.С. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология.*– 2013.– № 5.– С. 10-16.
58. Солоницын, А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения степени тяжести гестоза: автореф. дис. ... канд. мед.наук / А.Н. Солоницын. – М., 2008. – 24 с.
59. Сравнительная оценка концентрации sVEGF-R1 и sVEcadherin в сыворотке крови беременных и их продукции тканью плаценты / О.И. Степанова [и др.] // *Молекулярная медицина.*– 2010.– № 2.– С. 43-47.
60. Стародубов, В.И. Репродуктивные проблемы демографического

развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова. –М: ИД «Менеджер здравоохранения», 2012.

61. Стрижаков, А.Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2012.– Т.11, № 5.– С. 5-12.

62. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология.– 2012.– № 1.– С. 128-136.

63. Сухих, Г.Т.Преэклампсия: рук-во / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко, Л.В. Ванько. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.– 576 с.

64. Сундюкова, Е.Г. Преэклампсия: особенности патогенеза, клиничко - лабораторная характеристика, прогнозирование, профилактика: дис. ... д-ра мед.наук. - Челябинск, 2017.– 301 с.

65. Торчинов, А.М. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии / А.М. Торчинов [и др.] // Проблемы репродукции.– 2014.– Т. 20, № 4.– С. 7-10.

66. Фактор роста эндотелия сосудов – клинически значимый показатель при злокачественных новообразованиях / Е.С. Герштейн, Д.Н. Кушлинский, Л.В. Адамян, Н.А. Огнерубов // Вестник ТГУ.– 2014.– Т. 19, № 1.– С. 10-20.

67. Фомина М.П. 3D-доплерометрия плацентарного кровотока в прогнозировании синдрома задержки роста плода / М.П. Фомина // Журнал акушерства и женских болезней. –2013.– Т. LXII, Вып. 2.– С. 160-165.

68. Халфорд-Князева, И.П. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Халфорд-Князева Инесса Павловна. – М., 2013. – 16 с.

69. Характер изменений маркеров ангиогенеза. при гестозе / И.С. Сидорова [и др.] // Журнал Акушерство и гинекология.– 2009.– №3.– С. 38.

70. Хлипунова, Д.А. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных: дис. ... канд. мед.наук / Д.А. Хлипунова.– Иваново, 2015.– 129 с.

71. Шалина, Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р.И. Шалина // *Акушерство и гинекология.*– 2007.– № 5.– С. 27-33.
72. Шахбазова, Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н.А. Шахбазова // *Акушерство и гинекология.*– 2015.– № 2.– С. 20-26.
73. Шахбазова, Н.А. Состояние новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами / Н.А. Шахбазова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* –2014.– № 5.– С. 36-38.
74. Широкова, В.И. О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году: метод.письмо Мин. здрав. и соц. развития РФ / В.И. Широкова, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева. –М., 2011.– 40 с.
75. Шлейсснер, Э. Гипертензивные заболевания во время беременности и преэклампсия / Э. Шлейсснер // *Вятский медицинский вестник.* –2010.– № 3.– С. 21-27.
76. Ярмолинская, М.И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М.И, Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // *Журнал акушерства и женских болезней.*– 2012.– № 1.– С. 113-125.
77. A narrative review about blood laboratory testing for early prediction of preeclampsia: chasing the finish line or at the starting blocks? / M. Montagnana, E. Danese, G. Lippi, C. Fava // *Annals Med.*–2017.– Vol.49, N 3.– P. 240-253.
78. A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae / M.R. Zainul Rashid [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* - 2014. - Vol. 30, N3. - P. 217–220.
79. A proof of-principle gel-free proteomics strategy for the identification of predictive biomarkers for the onset of preeclampsia / R. Blankley [et al.] // *AD BJOG.*– 2009.–Vol. 116, N 11.– P.1473-1480.
80. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia / R.N. Olsen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2012.– Vol. 207, N 3.– P.

228.

81. 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.

82. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology*.–2015.– Vol. 126.–P. 25-27.

83. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia / K. Aita [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.*– 2009.– Vol. 112, N 2. –P. 65-70.

84. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy / D. Ippolito [et al.] // *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. –2012. – Vol. 38.– P.14-23.

85. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism / P.M. Catalano [et al.] // *Diabetologia*.–2006.– Vol.49, N.7. – P.1677-1685.

86. Adiponectin in severe preeclampsia /J.K. Nien [et al.]// *J.Perinat.Med.* – 2007. – Vol. 35.– P. 503-512.

87. Ali, S.M. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.M. Ali, R.A. Khalil // *Expert Opin Ther Targets*.– 2015.– Vol. 19.– P. 1495-1515.

88. Al-Refai, A.A. Evaluation of serum levels of the adipokines chemerin and resistin in preeclampsia / A.A. Al-Refai // *Life Sci. J.*– 2012.–Vol. 9.– P. 5143-5151.

89. Alterations in serum adipocyte fatty acid binding protein and retinol binding protein-4 in normal pregnancy and preeclampsia / X.I. Shanguan [et al.]// *Clin. Chim. Acta.* – 2009.– Vol. 4071.– P. 258–261.

90. American College of Obstetricians and Gynecologists, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynec.*– 2013.– Vol. 122, N5.– P. 1122-1131.

91. Ananth, C. Impact of pregnancy-induced hypertension on perinatal survival in first and higher order births: a population-based study / C. Ananth, O. Basso //

Materials of 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine.–San Diego, 2009.– N 819.

92. Ananth, C.V. Preeclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis/ C.V. Ananth, K.M. Keyes, R.J. Wapner // *BMJ.* – 2013. – Vol. 347. – P. f6564.

93. Andraweera, P.H. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes / P.H. Andraweera, G.A. Dekker, C.T. Roberts // *Hum. Reprod. Update.*– 2012.– Vol. 18, N. 4.– P. 436-457.

94. Androutsopoulos, G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome / G. Androutsopoulos, P. Gkogkos, G. Decavalas // *Int. J. Endocrinol. Metab.*–2013.– Vol.11, N.2.– P. 102-106.

95. 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. 16, N 8.– P. 19009-19026.

96. Angiogenic factors and uterine Doppler velocimetry in early - and late-onset preeclampsia / C.M. Tobinaga [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – Vol. 93. – P. 469-476.

97. 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.

98. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in women with abnormal mid-trimester uterine artery Doppler velocimetry / A.E. Diab [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*– 2008.– Vol. 102, N 2.– P. 146-151.

99. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of pregnancy hypertensive disorders: a meta-analysis / Z. Chen [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone.* –2012.– Vol. 13.– P. 184–195.

100. Aplin, J.D. Invasive trophoblasts stimulate vascular smooth muscle cell apoptosis by a fas ligand-dependent mechanism / J.D. Aplin, G.S. Whitley // *Am. J. Pathol.*–2006.– Vol. 169.– P. 1863-1874.

101. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease - what

does the placenta reveal? / J.L. van der Merwe [et al.] // *Hypertens Pregnancy.*–2010.– Vol. 29.– P. 457-467.

102. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A / S. Canini [et al.] // *Fertil. Steril.*– 2008.– Vol. 89, N 1.– P. 174-178.

103. 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.

104. Association between Val158Met functional polymorphism in the COMT gene and risk of preeclampsia in a Chinese population / S. Liang [et al.] // *Arch. Med. Res.*– 2012.–Vol. 43.– P. 154-158.

105. 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.

106. Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta genes in patients with pre-eclampsia / F. Mohajertehran [et al.] // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*–2012.– N 11.– P. 224-229.

107. 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.

108. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women / L.T. Petla, R. Chikkala, K.S. Ratnakar, V. Kodati // *Indian J Med Res.* –2013.–Vol. 138.– P. 60-67.

109. 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.

110. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study / R. Bakker [et al.]// *Am. J.*

Epidemiology. – 2011. – Vol. 174, N 7. – P. 797-806.

111. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? / L. Myatt [et al.] // BJOG.–2013.– Vol. 120.– P. 1183-1191.

112. 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.

113. Chemerin plays a protective role by regulating human umbilical vein endothelial cell-induced nitric oxide signaling in preeclampsia / L.Q. Wang [et al.] // Endocrine.–2015.–Vol. 48.– P. 299-308.

114. Chen, C.W. Pre-eclampsia and cardiovascular disease / C.W. Chen, I.Z. Jaffe, S.A. Ananth Karumanchi // Cardiovasc. Res.– 2014.– Vol. 101, N 4.–P. 579-586.

115. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy: 4th ed. / R.N. Taylor [et al.]. – Amsterdam: Academic Press, 2014.

116. Choudhury, M. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia / M. Choudhury, J.E. Friedman // Clin. Exp. Hypertens.– 2012.– Vol. 34, N 5.– P. 334-341.

117. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A.M. Panaitescu [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol.– 2017.– Vol. 50, N 2.– P. 228-235.

118. Circulating and uteroplacental adipocytokine concentrations in preeclampsia / F. Herse [et al.] // Reprod Sci. – 2009. – Vol. 16. – P.584-590.

119. Circulating leptin and angiogenic factors in preeclampsia patients / H. Nakatsukasa, H. Masuyama, N. Takamoto, Y. Hiramatsu // Endocr.J.– 2008.–Vol. 55.–P. 565-557.

120. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies / L. Wu [et al.] // Reproduction.–2012. – Vol. 143, N 3.– P. 389-397.

121. 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.

122. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / Emily Bartsch [et al.] // BMJ.– 2016.–Vol. 353.– P. 753.

123. Clinical risk prediction for preeclampsia in nulliparous women: Development of model in international prospective cohort / R.A. North [et al.]. // BMJ.–2011. – Vol. 342. –ID: d1875.

124. Cole, L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules / L.A. Cole // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – Vol.8.– P.102.

125. Cole, L.A. hCG, the wonder of today's science / / L.A. Cole // *Reprod. Biol. Endocrinol.*–2012.– Vol.10.– P.24.

126. 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.

127. Comparison of serum levels and the placental expression of resistin between patients with preeclampsia and normal pregnant women / H. Seol [et al.] // *Hypert. Pregnan.*–2010.– Vol. 29.– P. 310-317.

128. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation / N. O’Gorman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2016.– Vol. 214, N 103.–P.1-12.

129. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history / D. Wright [et al.]. // *Am. J. Obstet Gynecol.*–2015.– Vol. 213, N 1.– P. 1-10.

130. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks’ gestation / D.M. Gallo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2016.– Vol.214, N 619.–P.1-619.

131. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks’ gestation / A. Tsiakkas [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2016.– Vol.215, N 87.– P. 1-87.

132. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors

and biomarkers at 35-37 weeks' gestation / S. Andrietti [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016.–Vol. 48. –P. 72-79.

133. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction / G. Girardi [et al.] // *J. Exp. Med.*– 2006.– Vol.203, N 9.–P. 2165-2175.

134. Contribution of genome-environment interaction to preeclampsia in a Havana Maternity Hospital / R. Lardoyt [et al.] // *MEDICC Review.*–2013.– Vol. 15, N 3.– P. 22-29.

135. Cuckle, H.S. Screening for preeclampsia-Lessons from aneuploidy screening / H.S. Cuckle // *Placent.* – 2011. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. S42-S48.

136. Cystatin C, β -2-microglobulin and β -trace protein in pre-eclampsia / K. Kristensen [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* –2007. – Vol. 86, N 8. – P. 921-926.

137. Cytokine genopolymorphisms in preeclampsia and eclampsia/ T.H. De Limar [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32, N 7. –P. 565-569.

138. Degree of obesity at delivery and risk of preeclampsia with severe features / J.K. Durst [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2016.– Vol. 214.– P. 651-655.

139. Dekker, G. The etiology of preeclampsia: the role of the father / G. Dekker, P.Y. Robillard, C. Roberts // *J. Reprod. Immunol.*– 2011.– Vol. 89, N 2.– P. 126-132.

140. Duhig, K.E. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia / K.E. Duhig, A.H. Shennan // *F1000Prime Reports.*– 2015.– N 7.– P. 24.

141. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia / C. Munaut [et al.] // *Biomedica Reports.*–2016.– Vol.5, N 6. –P. 686-692.

142. Early administration of low dose aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / S. Roberge [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* –2012.–Vol.31.– P.141-146.

143. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease / H. Valensise, B. Vasapollo, G. Gagliardi, P. Novelli // *Hypertension.*–2008. –Vol. 52. – P. 873-880.

144. Early pregnancy biomarkers in preeclampsia: a systematic review and

meta-analysis / P. Wu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015.– Vol. 16.– P. 23035-23056.

145. Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes / A.C. Jelin [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*– 2010.– Vol. 23.– P. 389-392.

146. Eiland, E.RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Preeclampsia/Eclampsia 2010; Preeclampsia 2012 / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // *J. Pregnancy.*–2012. –Supl. – P. 586-578.

147. 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.

148. Elevated first trimester soluble fibrin polymer is associated with adverse pregnancy outcome in thrombophilic patients / M.J. Paidas [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2008. – Vol. 19, N 8. –P.824-826.

149. Elovitz, M.A. Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? / M.A. Elovitz, L. Anton, J. Bastek, A.G. Brown // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2015.–Vol. 212. –Article 782.e1-5.

150. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia / S. Polsani [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 271-279.

151. Endogenous soluble receptor for advanced glycation endproducts is increased in preeclampsia / M. Fasshauer [et al.] // *J.Hypertens.*– 2008.–Vol. 26. – P. 1824-1828.

152. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications / X. Fan [et al.] // *J. Clin. Invest.*– 2014.– Vol. 124.– P. 4941-4952.

153. Eskild, A. Placental weight and birthweight: does the association differ between pregnancies with and without preeclampsia? / A. Eskild, P.R. Romundstad, L.J. Vatten // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2009.– Vol. 201.– P. 591-595.

154. Espinoza, J. Customized growth curves for identification of large-for-gestational age neonates in pre-eclamptic women / J. Espinoza, W. Lee, S.R. Martin, M.A. Belfort // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*– 2014.– Vol.43.– P. 165-169.

155. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [NICHD] Maternal-Fetal Medicine Units [MFMU] Network. First-

trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk / L. Myatt[et al.] // *Obstet. Gynecol.* –2012.– Vol. 119, N 6.– P. 1234-1242.

156. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation / Society for Maternal-Fetal Medicine // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2011.– Vol. 205, N 3.– P. 191-198.

157. 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.

158. Familial aggregation of preeclampsia and intrauterine growth restriction in a genetically isolated population in The Netherlands / A.L. Berends [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.*– 2008.– Vol.16, N 12.– P. 1437-1442.

159. Fetal ERAP2 variation is associated with preeclampsia in African Americans in a case-control study / L.D. Hill [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2011. – Vol.12. – P.64.

160. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum—a marker of early-onset preeclampsia / E. Keikkala [et al.] // *Placenta.*–2013.– Vol.34, N 11.– P.1059-1065.

161. 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.

162. First Trimester Placental Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) and Pregnancy-Associated Placental Protein A (PAPP-A) in the Prediction of Early-Onset Severe Preeclampsia / A. Yliniemi [et al.] // *Metabol. Clinic experimental.*– 2015.– Vol. 64.– P. 521-526.

163. First trimester prediction of preeclampsia / U.D. Anderson [et al.] // *Cur. Hypert. Reports.*–2015.– Vol. 17, N 9.– P. 584.

164. First-trimester maternal serum PP-13 in the risk assessment for preeclampsia / R. Romero [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2008.– Vol. 199, N 2.– P. 122.

165. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine

artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia / K. Spencer [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* –2007.– Vol. 29, N 2.– P. 128-134.

166. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia / L.C. Poon [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*– 2009.– Vol. 33.– P. 23-33.

167. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L.C. Poon [et al.] // *Hypertension.*–2009.– Vol. 53, N 5.– P. 812-818.

168. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm preeclampsia / K. Melchiorre [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*–2008.– Vol. 32.–P. 133-137.

169. Free fetal hemoglobin and hemoglobin scavenging proteins are predictive first and second trimester biochemical markers for preeclampsia / U.D. Anderson [et al.] // *Pregn. Hypert.*–2015.– Vol. 5.– P. 53.

170. 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.

171. From placenta to podocyte: vascular and podocyte pathophysiology in preeclampsia / S.J. Wagner, M. Craici, J.P. Grande, V.D. Garovic // *Clin. Nephrol.* – 2012.–Vol. 78, N 3.– P. 241-249.

172. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13 / N.G. Than [et al.] // *Eur. J. Biochem.*– 2004.– Vol. 271, N 6.–P. 1065-1078.

173. Ghulmiyah, L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / L. Ghulmiyah, B. Sibai // *Semin. Perinatol.*– 2012.– Vol. 36, N 1.– P. 56-59.

174. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia / V.D. Garovic[et al.] // *Nephrol. Dial. Transpl.* –2007.– Vol. 22, N 4.– P. 1136-1143.

175. Hauguel-de Mouzon S. The known and unknown of leptin in pregnancy / S. Hauguel-de Mouzon, J. Lepercq, P. Catalano // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194. – P. 1537-1545.

176. Hladunewich, M. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia / M. Hladunewich, S.A. Karumanchi, R. Lafayette // *Clin. J Am Soc.*

Nephrol.– 2007.– N 2.– P. 543-549.

177. Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner / B. Mirjana [et al.] // Eur. J. Epidemiol.– 2017.– Vol. 32, N 2.– P. 135-144.

178. Hutcheon, J.A.Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J.A. Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph // Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol. –2011.– Vol. 25, N 4.– P. 391-403.

179. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks / L.C. Poon [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol.– 2010.– Vol. 35.– P. 662-670.

180. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks / L.C. Poon //Ultrasound Obstet Gynecol. –2009.– Vol. 34.– P. 142-148.

181. Iacobelli, S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island / S. Iacobelli, F. Bonsante, P.Y. Robillard // J. Reprod. Immunol.– 2017.– Vol. 123.– P.12-16.

182. Identification of chemerin as a novel FXR target gene down-regulated in the progression of nonalcoholic steatohepatitis / Y. Deng [et al.] // Endocrinology.– 2013.– Vol. 54, N 5.– P. 1794-1801.

183. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor / J. Espinoza [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2007.– Vol.196.– P. 321-326.

184. Identification of two novel quantitative trait loci for pre-eclampsia susceptibility on chromosomes 5q and 13q using a variance components-based linkage approach / M.P. Johnson [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 61-76.

185. Impact of risk factors on hypertensive disorders in pregnancy, in primiparae and multiparae / E. Alves [et al.] // Ann. Hum. Biol. – 2013. – Vol. 40, N 5. – P. 377-384.

186. Increased visfatin and leptin in pregnancies complicated by preeclampsia / E. Adali [et al.] // J. Maternal Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22. – P. 873.

187. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the

implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*–2011.–Vol. 1221, N 1.– P. 80-87.

188. Influencing factors for late-onset preeclampsia / S. Ornaghi [et al.]// *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* –2013.–Vol. 26. –P. 1299-1302.

189. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts /H. Xie [et al.] // *Calcif Tissue Int.* –2007.– Vol. 80.– P. 201-210.

190. Ioannidis, J.P. What makes a good predictor?: the evidence applied to coronary artery calcium score / J.P. Ioannidis, I. Tzoulaki // *JAMA.*– 2010.–Vol. 303, N 16.– P. 1646-1647.

191. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia / L.L. Jardim [et al.] // *Clin. Chim. Acta.*– 2015.– Vol. 447.– P. 34-38.

192. Itoh, H. Obesity and risk of Preeclampsia / H. Itoh, N. Kanayama // *Med. J. Obstet. Gynecol.*– 2014.– Vol. 2, N 2.– P. 1024.

193. Jeyabalan, A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity / A. Jeyabalan A. // *Nutr. Rev.* – 2013. –Suppl. 1. – P. S18-25.

194. Jeyabalan, A. Renal physiology and pathophysiology in pregnancy /A. Jeyabalan, K.P. Conrad // Schrier R.W., editor. *Renal and electrolyte disorders. 7.*– Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2010.– P. 462-518.

195. Khong, Y. Defective deep placentation / Y. Khong, I. Brosens // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*– 2011.– Vol. 25, N 3.– P. 301-311.

196. Kristensen, K. Increased cystatin C expression in the preeclamptic placenta / K. Kristensen, I. Larsson, S.R. Hansson // *Mol. Hum. Reprod.*– 2007.– Vol. 13. – P. 189-195.

197. Kumaresa, R. A comparison of serum cystatin C and creatinine with glomerular filtration rate in Indian patients with chronic kidney disease / R. Kumaresan, P. Giri // *Oman Medical Journal.*–2011. – Vol. 26, N 6. – P.421–425.

198. Kang,A. Preeclampsia screening in first and second trimester / A. Kang, H. Struben // *Ther. Umsch.*– 2008.– Vol. 65, N 11.–P. 663-666.

199. La Marca, B. Elucidating immune mechanisms causing hypertension

during pregnancy / B. La Marca, D. Cornelius, K. Wallace // *Physiology*.–2013.– Vol. 28.– P. 225-233.

200. 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.

201. 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 / E. Soto[et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*– 2012.– Vol.25.– P.498-507.

202. Le Fevre, M.L. U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / M.L. Le Fevre// *Ann. Intern. Med.*– 2014.– Vol. 161, N 11.– P. 819-826.

203. Li, H. Maternal plasma miRNAs expression in preeclamptic pregnancies / H. Li H, Q. Ge, L. Guo, Z. Lu // *BioMed Research Intern.* –2013. – Vol. 2013.– P. 9.

204. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2013.– Vol. 209.– P. 541-544.

205. Low placental growth factor across pregnancy identifies a subset of women with preterm preeclampsia: type 1 versus type 2 preeclampsia? / R.W. Powers [et. al.] // *Hypertension.* –2012.– Vol. 60.– P. 239-246.

206. Low-dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia / J.T. Henderson[et al.] // Agency for Healthcare Research and Quality.– 2014. –Vol. 161, N 11. – P. 819-826.

207. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of preeclampsia / Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension / A.C. Palei [et al.] // *Clin. Biochem.*– 2008.– Vol. 41, N 10-11.–P. 875-880.

208. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy

are associated with the development of preeclampsia / A. Prez-Sepveda [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2012. – Vol. 32, N 11. – P. 1053-1058.

209. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels / H. Guo [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 466. – P. 835-840.

210. Markers of endothelial activation in preeclampsia / M. Prochazka [et al.] // *Clin. Lab.* – 2015. – Vol. 61, N 1-2. – P. 39-46.

211. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and preeclampsia / A. Reddy [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, N 2. – P. 4453.

212. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / J.P. Vogel [et al.] // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121, N 1. – P. 76-88.

213. Maternal health study group of Canadian perinatal surveillance system (public health agency of Canada). Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia / S. Liu [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118, N 5. – P. 987-994.

214. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction / E. Llurba [et al.] // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 275613.

215. Maternal serum ADAM-12 as a potential marker for different adverse pregnancy outcomes / E. Matwejew [et al.] // *Fetal Diag. Ther.* – 2010. – Vol. 27. – P. 32-39.

216. Maternal serum adiponectin multimers in preeclampsia / S. Mazaki-Tovi [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2009. – Vol. 37, N 4. – P. 349-363.

217. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia / F.E. Bredaki [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 47. – P. 466-471.

218. 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.

219. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia / F. Wright [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*–2016. –Vol. 47.– P.762-767.

220. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent preeclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study / K. Sung, A.J. Roh, K. Eoh, E. Kim // *Obstet. Gynecol. Sci.*– 2017.– Vol. 60, N 2.– P. 154-162.

221. 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.

222. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia / R. Akolekar [et al.] // *Prenatal. Diagn.*– 2009.– Vol. 29, N 12.– P. 1103-1108.

223. Maternal serum resistin at 11 to 13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies / S. Nanda [et al.] // *Metabolism.*–2012. – Vol.61, N 5. – P. 699-705.

224. Maternal serum retinol-binding protein-4 at 11–13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies / S. Nanda [et al.] // *Metabolism.*–2013.– Vol. 626.– P. 814-819.

225. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for preeclampsia / A. Tsiakkas, O. Mendez, A. Wright, K.H. Nicolaides // *Ultrasound Obstet Gynecol.* –2016.– Vol. 47. – P. 478-483.

226. Matrix metalloproteinase-9: many shades of function in cardiovascular disease / A. Yabluchanskiy [et al.]// *Physiology (Bethesda).*–2013.– Vol. 28, N 6.– P. 391-403.

227. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling / Q. Chen [et al.] // *Mediators Inflamm.* –2013.– Vol. 2013.– ID: 928315.

228. McDonald, S.D.The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort / S.D. McDonald, C. Best, K. Lam//

BJOG. – 2009.–Vol. 116, N 12.– P. 1578-1584.

229. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia / A. Tayyar [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* –2016. – Vol. 47.– P. 573-579.

230. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of pre-eclampsia / L.C. Poon [et al.] // *Hypertension.*–2008.– Vol. 51.– P. 1027-1033.

231. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA-based microarray / S.Y. Choi [et al.] // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, N 9.– P. 799-804.

232. Miehle, K. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and preeclampsia / K. Miehle, H. Stepan, M. Fasshauer // *Clin. Endocrin.*–2012.– Vol. 76.– P. 2-11.

233. Mifsud, W. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction / W. Mifsud, N.J. Sebire // *Fetal Diagn. Ther.*– 2014.– Vol. 36.– P.117-128.

234. Multicenters screening 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.

235. Muresan, D. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature / D. Muresan, I.C. Rotar, F. Stamatian // *Med. Ultrason.*– 2016. –Vol. 18, N1. –P. 103-109.

236. 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.

237. Palei, A.C. Euglycemic hyperinsulinemia increases blood pressure in pregnant rats independent of placental antiangiogenic and inflammatory factors / A.C. Palei, F.T. Spradley, J.P. Granger // *Am. J. Hypertens.*–2013.– Vol. 26, N 12.– P. 1445-1455.

238. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia / A.K. Wikstrom [et al.] // *Obstet. Gynecol.*–2007.– Vol.109.–P. 1368-1374.

239. Placental lesions associated with maternal under perfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia / G. Ogge [et al.]. // *J. Perinat. Med.* –2011.– Vol. 39.– P. 641-652.

240. Placental production and maternal serum and urine levels of inhibin A and activin A are modified by antihypertensive therapy in hypertensive disorders of pregnancy / A. Khalil [et al.]// *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. –2009.– Vol. 70, N 6.– P. 924-931.

241. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome / N.G. Than [et al.] // *Virchows Arch.* – 2008.–Vol. 453, N 4.– P. 387-400.

242. Podocyturia as a diagnostic marker for preeclampsia amongst high-risk pregnant patients / B. Jim[et al.] // *J. Pregnancy*.–2012. – Vol. 2012. – P. 984630.

243. Polsani, S. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia / S. Polsani, E. Phipps, B. Jim // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2013.– Vol. 20, N 3.–P. 271-279.

244. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study / C.L. Roberts [et al.] // *BMJ Open.* – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. e000101.

245. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant / N.M. Eleuterio [et al.] // *Pregnancy Hypertens.*– 2015.– Vol.5.– P. 205-208.

246. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia // / B. Ura [et al.] // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*–2014.– Vol. 53, N 2. –P. 232-234.

247. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / R. Akolekar [et al.] // *Prenat. Diagn.*– 2011. –Vol. 31.– P. 66-74.

248. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors / A. Metcalfe [et al.] // *Prenat. Diagn.*– 2013. –Vol. 2.– P. 172-179.

249. Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks' gestation / D. Gallo [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.*– 2014.– Vol. 36.– P. 28-37.

250. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age / C.K. Yu [et al.]// *Ultrasound Obstet. Gynecol.*–2008.– Vol. 31.– P. 310-313.

251. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination / A.A. Baschat [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, N 5. – P. 514.e1–7.

252. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early – versus late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction / F. Crispi [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*– 2008.– Vol. 31, N 3.– P. 303-309.

253. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion / H. Stepan, A. Unversucht, N. Wessel, R. Faber // *Hypertension.*–2007.– Vol. 49, N 4.– P. 818-824.

254. Pre-eclampsia (PE) and chorionicity in women with twin gestations / A. Singh [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.*– 2014.– Vol. 8, N 1.– P. 100-102.

255. Pre-eclampsia and cardiovascular disease / W. Christina [et al.] // *Cardiovasc Res.*– 2014.–Vol. 101, N 4.– P. 579-586.

256. Preeclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum / F. Pettit [et al.] // *Pregnancy Hypertens.*– 2015.–Vol. 5, N 2.–P.198-204.

257. Preeclampsia: An Old Disease with New Tools for Better Diagnosis and Risk Management / E.H. Abou [et al.] // *Clin. Chem.*– 2015.– Vol. 61, N 5. –P. 694-698.

258. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management / J. Uzan [et al.]. // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2011.– N 7.– P. 467-474.

259. Pregenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? / I. Cetin [et al.] // *Placenta.*–2011. – Vol. 32, Suppl. 1. –P. 4-16.

260. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities / E.K. Main [et al.]// *Obstet. Gynecol.*– 2015.– Vol. 125, N 4. – P.938-947.

261. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005 / C.J. Berg[et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010.– Vol. 116, N 6.– P. 1302-1309.

262. Preliminary report: Serum levels of RBP-4 in preeclampsia / H. Stepan [et al.] // *Metabolism*.–2009.– Vol. 58.– P. 275-277.

263. Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population / A. Vinturache [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*.–2014.– Vol. 14, N 1.– P. 422.

264. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy / L.M. Bodnar [et al.] // *Epidemiology*.– 2007.– Vol.18, N 2.– P. 234-239.

265. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions / B.T. Bateman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2012.– Vol. 206, N 2.– P. 134-138.

266. Prieto, D.M. MicroRNAs in pregnancy / D.M. Prieto, U.R. Markert // *J. Reprod. Imm.* –2011. – Vol. 88, N 2.– P. 106-111.

267. 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.

268. Quantifying proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy / S.V. Amin [et al.] // *Int. J. Hypertens.* –2014. – Vol. 2014.– ID: 941408.

269. Rabie, N.Z. Human chronic gonadotropin concentrations in very early pregnancy and subsequent preeclampsia / N.Z. Rabie, E.F. Magann // *Womens Health (Lond Engl)*.–2014.– Vol. 10, N 5.– P.483-485.

270. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study / M. Tanaka [et al.] // *Am. J. Public Health.* – 2007. – Vol. 97, N 1. – P. 163-170.

271. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia / B. Thilaganathan [et al.] // *Reprod Sci.*– 2009.–Vol. 16.– P. 788-793.

272. Rasmussen, S. Maternal obesity and excess of fetal growth in preeclampsia / S. Rasmussen, L.M. Irgens, J. Espinoza // *BJOG.* –2014.–Vol. 121.– P. 1351-1357.

273. Redman, C.W. Immunology of preeclampsia / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Am. J. Reproductive Immunology*.–2010.– Vol. 63, N 6.– P. 534-543.

274. Redman, C.W. Latest advances in understanding preeclampsia / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Science*.–2005.– Vol. 308, N 5728.– P. 1592-1594.

275. Redman, C.W. Placental stress and preeclampsia: a revised view / C.W. Redman, I.L. Sargent// *Placenta*.–2009.– Vol. 30.– P. 38-42.

276. Redman, C.W. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity / C.W. Redman, A.C. Staff // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2015.– Vol.213, N 9.– P.1-11.

277. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: a replication study and meta-analysis with a larger sample size / F. Takeuchi [et al.] // *Hypertens. Res.*– 2012.– Vol. 35.– P. 825-831.

278. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy / A. Larsson, M. Palm, L. Hansson, O. Axelsson // *BJOG*.– 2008.–Vol. 115.– P. 874-881.

279. Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infarction / J. Gao [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2007. – Vol. 43.–P. 601-609.

280. Retinol binding protein 4-a novel association with early-onset preeclampsia / E. Vaisbuch [et al.] // *J. Perinat. Med.*– 2010.– Vol. 382.– P.129-139.

281. Retinol-binding protein 4 and lipids prospectively measured during early to mid-pregnancy in relation to preeclampsia and preterm birth risk / P. Mendola [et al.] // *Am. J. Hypertens.* –2017.– Vol. 30.– P. 569-576.

282. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy / G.J. Burton, A.W. Woods, E. Jauniaux, J.C. Kingdom // *Placenta*. – 2009.–Vol. 30, N 6.– P. 473-482.

283. Risk factors of recurrent preeclampsia and its relation to maternal and offspring outcome / J.Z. Zhang, J. He // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2015. – Vol. 44, N 3. – P. 258-263.

284. Roberts, J.M. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme / J.M. Roberts, C.A. Hubel // *Placenta*.–2009.– Vol. 23.– P. 32-33

285. Savaj, S. An overview of recent advances in pathogenesis and diagnosis of preeclampsia / S. Savaj, N. Vaziri // *Iran J. Kidney Dis.*– 2012.–Vol. 6, N 5.– P. 334-338.

286. Screening for preeclampsia early in pregnancy: performance of a

multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers / Y. Giguere [et al.] // BJOG.– 2015.–Vol. 122.– P. 402-410.

287. Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] / J.T. Henderson [et al.] // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality(US); 2017 Apr. Report No: 14-05211-EF-1.

288. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia / S. Rana [et al.] // Hypertension.–2007.– Vol. 50, N 1.– P. 137-142.

289. Serum cystatin is not a marker of glomerular filtration rate in pregnancy. / K. Bramham [et al.] // Obstet Med. – 2009.– Vol. 2, N 3.– P. 121-122.

290. Serum levels of placental growth factor and retinol-binding protein-4 in pregnancy-induced hypertensive women / A. Al-Kholy [et al.] // J. Am Science.–2010. – Vol. 6, N 12. – P. 448-455.

291. Serum levels of the adipokine chemerin are increased in preeclampsia during and 6 months after pregnancy / H. Stepan [et al.]// Regul. Pept.– 2011.–Vol. 168.– P. 69–72.

292. Serum levels of the adipokine chemerin in preeclampsia / D.M. Duan [et al.] // J. Perinat. Med. – 2012. – Vol. 40. – P. 121

293. Serum levels of the adipokine visfatin are increased in pre-eclampsia / M. Fasshauer [et al.]// Clin. Endocrinol.– 2008.– Vol. 69.– P. 69-73.

294. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women / K.M. Alkharfy [et al.] // PLoS One.– 2012.–Vol.710. – P. e 48612.

295. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia / W. Hu [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2008. – Vol. 87. – P. 413-418.

296. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternal-fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin-2 / V.D. Winn [et al.]// Endocrinology.–2009.– Vol. 150.– P. 452-462.

297. Sharma, A. Leptin, il-10 and inflammatory markers (tnf-alpha, il-6 and il-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women / A. Sharma,

A. Satyam, J.B. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.*–2007. – Vol.58.– P. 21-30.

298. Shenoy, V. Preeclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways / V. Shenoy, K. Kanasaki, R. Kalluri // *Trends Endocrinol. Metab.*– 2010.– Vol. 21, N 9.– P. 529-536.

299. Sibai, B.M. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia / B.M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2012.– Vol. 206, N 6.– P. 470-475.

300. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha [et al.] // *Nat. Med.*–2006.–Vol. 12.– P. 642-649.

301. Spencer, K. ADAM12 in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia / K. Spencer, N.J. Cowans, A. Stamatopoulou // *Prenat. Diagn.*– 2008.– Vol. 28.– P. 212-216.

302. Spradley, F.T. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms / Frank T. Spradley, Ana C. Palei, Joey Granger P. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*– 2015.– Vol. 309, N 11.– P.1326-1343.

303. Staff, A.C. Circulating predictive biomarker in preeclampsia / A.C. Staff *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*/ – 2011. – Vol. 1. – P. 28-42.

304. Steegers, E.A. Pre-eclampsia / E.A. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot // *Lancet.*–2010.– Vol. 376, N 9741. –P. 631-644.

305. Stepan, H. Angiogenic factors and their role in pathogenesis and prediction of preeclampsia / H. Stepan, A. Jank // *Z. Geburtshilfe. Neonatol.*– 2009.– Vol. 213, N 3.– P. 101-105.

306. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia / A.K. Mbah [et al.] // *BJOG.*– 2010.–Vol. 117.– P. 997-1004.

307. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia / S.M. Lee [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2012.– Vol. 207, N 4. –P. 337-346.

308. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R. Romero // *Am. J. Obstet.*

Gynecol.– 2011.– Vol. 204, N 3. –P. 193-201.

309. The association between chemerin and homeostasis assessment of insulin resistance at baseline and after weight reduction via lifestyle modifications in young obese adults / M.K. Lee [et al.] // Clin Chim Acta.– 2013.–Vol. 421.– P. 109-115.

310. The impact of microRNAs on protein output / D. Baek [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 455.– P. 64-71.

311. The new approach to evaluation of endothelium dysfunction: detection of number of circulating endothelium cells using flow cytometry technique / V.S. Feoktistova [et al.]// Klin Lab Diagn.– 2015. –Vol. 60, N 4. –P. 23-26.

312. The possible role of extravillous trophoblast-derived exosomes on the uterine spiral arterial remodeling under both normal and pathological conditions / C. Salomon, S.W. Yee, M.D. Mitchell, G.E. Rice // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – ID 693157.

313. The predictive value of the first-trimester maternal serum chemerin level for preeclampsia / Q.L. Xu [et al.] // Peptides. – 2014. – Vol. 62. – P. 150-154.

314. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese / C. Athukorala [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth.–2010.– N 10.– P. 56.

315. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis / S. Roberge [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. –Vol.216, N 2. – P. 110-120.e6.

316. The role of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in pre-eclampsia / B. Demir [etal.] // J. Obstet Gynaecol. –2012. – Vol. 32, N 6.–P. 525-528.

317. 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.

318. Trogstad, L. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models / L. Trogstad, P. Magnus, C. Stoltenberg // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.– 2011.– Vol. 25, N 3. –P. 329-342.

319. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10

polymorphisms in preeclampsia / P. Vural [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.*–2010.– Vol. 36.– P. 64-71.

320. Tuzcu Z. B. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women / Z.B. Tuzcu // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–2015.–Vol. 213, N 4.–P. 533.

321. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia / V.D. Garovic [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2007.– Vol. 196, N 10.– P. 320-327.

322. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia / W. Plasencia [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.*–2007.– Vol. 30.– P. 742-749.

323. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia / S. Verlohren, K. Melchiorre, A. Khalil, B. Thilaganathan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*–2014.– V. 44.– P. 293-298.

324. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy / A. Robson [et al.] // *FASEB J.*–2012.–Vol. 26.– P. 4876-4885.

325. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P.M. Vanhoutte // *Circul. J.*–2009.– Vol. 73, N 4.– P. 595-601.

326. Wang, A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis / A. Wang, S. Rana, S.A. Karumanchi // *Physiology (Bethesda)*.–2009.– Vol. 24.– P. 147-158.

327. Wang, C. Effect of maternal age on pregnancy outcomes in Beijing / C. Wang, X.Y. Wang, H.X. Yang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*– 2017.–Vol. 52, N 8.– P. 514-520.

328. Wikstrom, A.K. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study / A.K. Wikstrom, J. Gunnarsdottir, S. Cnattingius // *BMJ.* – 2012. – Vol. 2, N 4. – P. e001178.

329. Williams Obstetrics, 24th ed. / F. Cunningham [et al.]. – New-York: McGraw-Hill, 2014.

330. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and

treatment of preeclampsia and eclampsia. –Geneva: WHO. 2011.

331. Zenclussen, A.C. Adaptive immune responses during pregnancy / A.C. Zenclussen // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013.– Vol. 69, N 4.– P. 291-303.

332. Zhang, Y.E. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling / Y.E. Zhan // Cell Res. –2009. –Vol. 19. – P. 128-139.