

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188>



Презеклампсия в анамнезе: значение показателей биохимического скрининга первого триместра PAPP-A и ХГЧ в прогнозировании рецидива

С.А. Галеева, И.Б. Фаткуллина, Е.М. Гареев, Н.А. Таджибоева, Н.А. Стеценко, А.Ю. Лазарева, Д.Г. Ситдикова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценить значение показателей биохимического скрининга первого триместра PAPP-A (ассоциированного с беременностью протеина А плазмы) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека) для прогнозирования рецидива презеклампсии у беременных с ранней и поздней презеклампсией в гестационном анамнезе.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 94 историй родов и обменных карт беременных за 2020–2021 гг. и статистический анализ показателей биохимического скрининга первого триместра беременности — PAPP-A и ХГЧ у беременных с презеклампсией в гестационном анамнезе для оценки возможности прогнозирования рецидива презеклампсии. Общее число случаев разбили на три группы. В первую основную группу включили 31 историю родов с поздней презеклампсией в анамнезе; во вторую основную группу включили 31 историю родов с ранней презеклампсией в анамнезе. Контрольную группу составили 32 истории родов с неосложнённой беременностью в анамнезе.

Результаты. В группе беременных с презеклампсией в гестационном анамнезе с развитием рецидива презеклампсии выявлено значимое снижение уровня PAPP-A при сроке 11–14 недель беременности. По отношению к ХГЧ получены более высокие в сравнении с контрольными значениями уровни показателей биохимического скрининга первого триместра при позднем развитии презеклампсии, что скорее всего обусловлено не сроками, а тем, что в этом случае существенно преобладали умеренные степени рецидива презеклампсии, в то время как при раннем её проявлении, напротив, преобладают тяжёлые степени рецидива презеклампсии.

Заключение. Снижение уровня PAPP-A, измеряемого в 11–14 недель гестации, — значимый критерий прогнозирования развития рецидива презеклампсии в группе беременных с презеклампсией в гестационном анамнезе.

Ключевые слова: презеклампсия в анамнезе; рецидив презеклампсии; маркеры биохимического скрининга; ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A); хорионический гонадотропин человека (ХГЧ).

Как цитировать:

Галеева С.А., Фаткуллина И.Б., Гареев Е.М., Таджибоева Н.А., Стеценко Н.А., Лазарева А.Ю., Ситдикова Д.Г. Презеклампсия в анамнезе: значение показателей биохимического скрининга первого триместра PAPP-A и ХГЧ в прогнозировании рецидива // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 181–188. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188>

History of preeclampsia: The significance of first-trimester biochemical screening of pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin in predicting recurrence

Svetlana A. Galeeva, Irina B. Fatkullina, Evgenii M. Gareev, Nadzhiba A. Tadzhiboeva, Natal'ya A. Stetsenko, Anna Yu. Lazareva, Dinara G. Sitdikova

Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: We aimed at assessing the significance of first-trimester biochemical screening of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human chorionic gonadotropin (hCG) in predicting the recurrence of preeclampsia (PE) in pregnant women with early and late history of gestational PE.

MATERIALS AND METHODS: A retrospectively included 94 labor histories and prenatal medicals records of pregnant women (2020–2021). Moreover, their first-trimester biochemical screening parameters (PAPP-A and hCG) with a gestational PE history were performed to predict the recurrence of PE. They were divided into three groups (two study groups and a control group). Groups 1 and 2 included 31 labor histories each with late- and early-onset PE, respectively. Group 3 (controls) consisted of 32 labor histories with uncomplicated pregnancies.

RESULTS: In the groups with a gestational PE history and recurrence, a significant decrease in PAPP-A levels was found at 11–14 weeks of gestation. We equally observed high levels of first-trimester hCG in late-onset PE, most probably due moderate degrees of PE recurrence and not gestational age. However, severe degrees of recurrence prevailed in early-onset PE.

CONCLUSIONS: A decrease in PAPP-A levels measured at 11–14 weeks of gestation is a significant predictor of recurrence of PE in the group of pregnant women with a gestational PE history.

Keywords: history of preeclampsia; recurrence of preeclampsia; biochemical screening markers; pregnancy-associated plasma protein A; human chorionic gonadotropin.

To cite this article:

Galeeva SA, Fatkullina IB, Gareev EM, Tadzhiboeva NA, Stetsenko NA, Lazareva AYU, Sitdikova DG. History of preeclampsia: The significance of first-trimester biochemical screening of pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin in predicting recurrence. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):181–188. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — это осложнение беременности, возникающее после 20 недель гестации и характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, развитием полиорганной недостаточности у беременной, задержкой внутриутробного роста плода, что приводит к повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Согласно клиническим рекомендациям ПЭ классифицируют по степени тяжести на умеренную и тяжёлую. Умеренная форма ПЭ ассоциируется с артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление (АД) 140 мм рт. ст. и более или диастолическое АД 90 мм рт. ст. и более), возникшей при сроке беременности более 20 нед. у женщины с нормальным АД в анамнезе; протеинурией (белок 0,3 г/л и более в суточной пробе мочи/любая протеинурия, зафиксированная в разовой порции мочи). Тяжёлая преэклампсия характеризуется также артериальной гипертензией (систолическое АД 160 мм рт. ст. и более и/или диастолическое АД 110 мм рт. ст. и более), протеинурией (белок 5,0 г/л и более в суточной пробе мочи и/или 3 г/л и более в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение «3+» по тест-полоске), нарушением функции почек (повышение уровня креатинина более 90 мкмоль/л; олигурия менее 500 мл мочи за сутки), нарушением функции печени (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), церебральными нарушениями (рвота, головная боль, «пелена и туман, мелькание мушек перед глазами» вплоть до потери зрения), болью в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота (интерстициальная ишемия вследствие нарушения кровообращения, перерастяжение капсулы печени), тромбоцитопенией [3].

Традиционно для данного заболевания характерна триада Цангемейстера (гипертония, протеинурия, отёки) [4]. В зарубежной литературе встречается классификация: *preterm-preeclampsia* — преждевременная ПЭ, развивающаяся при сроке беременности до 32 недель либо в период от 32 до 37 недель, и *term-preeclampsia*, развивающаяся после 37 недель [5].

В отечественных литературных источниках описана классификация ПЭ по сроку манифестации — ранняя (до 34 недель) и поздняя (после 34 недель гестации). Ранняя ПЭ ассоциируется с задержкой роста плода, патологическим плодово-маточным кровотоком по данным ультразвуковой доплерометрии, малым размером плаценты к моменту родов, более высокой частотой неонатальной заболеваемости и смертности. Поздняя ПЭ связана с материнской заболеваемостью (метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением, дислипидемией, хронической артериальной гипертензией) и ассоциирована с нормальной массой тела новорождённого при рождении и нормальным объёмом плаценты [6–10].

Достаточно широко изучены факторы риска развития преэклампсии, к которым относятся повышенный индекс массы тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбофилия, антифосфолипидный синдром (АФС), преэклампсия в анамнезе [3, 4]. Среди многообразия факторов риска развития ПЭ особенный интерес представляет уже перенесённая ПЭ в гестационном анамнезе у пациенток, ввиду того, что эта когортная группа достаточно значима, так как 7% всех беременностей осложняются ПЭ [4]. Женщины с гипертоническими расстройствами в анамнезе, включая ПЭ, во время беременности имеют повышенный в 2–5 раз риск сердечно-сосудистых заболеваний. У 15% женщин ПЭ рецидивирует при следующей беременности [11].

Большое число современных исследований посвящены изучению предикторов ПЭ, а также их комбинаций ввиду поиска прогностической модели развития ПЭ [12–15].

В ряде исследований изучается значение показателей биохимического скрининга I триместра — PAPP-A и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для прогнозирования акушерских осложнений [16–20]. PAPP-A (*pregnancy associated plasma protein A*) — это гликопротеин, входящий в состав димерного белкового комплекса, относящийся к металлоцинковому семейству металлопротеиназ. PAPP-A — специфичный для беременных белок сыворотки крови. Предполагается, что этот белок играет важную роль в регуляции процессов пролиферации клеток и в формировании межклеточных контактов между трофобластом и децидуальной тканью [16]. Снижение концентрации PAPP-A возникает при хромосомных аномалиях, задержке внутриутробного роста плода, при эктопической беременности и при развитии ПЭ [16, 17].

В исследовании с участием 4605 пациенток (у 333 из них развилась ПЭ в течение беременности), проведённом на иранской популяции, показано, что у беременных женщин, у которых впоследствии развилась ПЭ, уровень PAPP-A был достоверно ниже, а уровень ХГЧ, напротив, существенно выше [18, 19]. Однако в настоящее время данное осложнение беременности не имеет тенденции к снижению, ввиду чего можно предположить отсутствие достоверных клинически значимых предикторов ПЭ, что требует дополнительного изучения [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Родильного дома № 3 г. Уфы проведён ретроспективный анализ 94 историй родов и обменных карт беременных в 2020–2021 гг. В исследование включили случаи с одноплодной беременностью, при своевременной постановке женщин на учёт в женскую консультацию и проведении скрининга I триместра в декретированные сроки (11–14 нед.).

Критерии исключения: тяжёлая соматическая патология, аутоиммунные заболевания, выявление хромосомных

аномалий и пороков развития у плода, отсутствие сведений об исходе беременности.

Все рассматриваемые случаи разбили на три группы: две группы исследования и контрольную. В первую основную группу включили 31 историю родов с поздней преэклампсией в анамнезе беременной; во вторую основную группу включили 31 историю родов с ранней преэклампсией в анамнезе. Контрольную группу составили 32 истории родов с неосложнённой беременностью в анамнезе.

Обработку полученных данных осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный анализ показал, что для параметров результатов биохимического скрининга I триместра (МоМ–ХГЧ, МоМ–РАРР-А, ХГЧ и РАРР-А) корректно использовать непараметрические методы, которые позволяют работать с малыми выборками при чрезвычайно высокой вариабельности данных, наличии артефактов и не требуют допущения о «нормальности» распределения [21]. Тем не менее, все данные были «просеяны» с помощью критерия Шовене [22], что позволило корректно исключить некоторые чрезвычайно высокие значения. Для общей оценки зависимости исследуемого параметра от контролируемых факторов использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, а для сравнения отдельных выборок — критерий Манна–Уитни [21, 23]. Соответственно, при описании результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3).

Проведение исследования согласовано Локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (выписка из протокола ЛЭК от 11.12.2019 № 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе с поздним проявлением ПЭ рецидив имел место у подавляющего числа пациенток — в 28 случаях из 31 (90%), а в группе с ранним проявлением ПЭ доля рецидивов и их отсутствия оказалась практически «зеркальной» — 4 (13%) случая из 31 против 27 (87%) случаев. Существенным образом обе группы различались и по характеру проявления рецидивов ПЭ. При поздних проявлениях ПЭ подавляющая часть из 28 случаев рецидива — 25 (89%) случаев относились к ПЭ умеренной степени тяжести и лишь 2 (7%) случая — к тяжёлой форме ПЭ. В группе с ранним проявлением ПЭ, напротив, все четыре случая рецидива относились к тяжёлой форме. Таким образом, группы с поздним и ранним проявлением ПЭ существенно различались как долей рецидивов, так и распределением рецидивов по степени тяжести.

На первом этапе исследования возможную зависимость показателей биохимического скрининга I триместра мы решили рассмотреть применительно ко всем трём группам — контрольной (без ПЭ в анамнезе) и группам с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе, но пока без учёта особенностей распределения в них степени

тяжести рецидива. Результаты применения рангового дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису показали, что групповая принадлежность пациенток не оказывает значимого влияния на уровни МоМ–ХГЧ ($\chi^2=0,1$; $p > 0,95$) и МоМ–РАРР-А ($\chi^2=1,36$; $p > 0,50$). Однако уровни прямых измерений РАРР-А и ХГЧ зависели от принадлежности к одной из этих групп достаточно жёстко: $\chi^2=16,9$; $p < 0,0003$ и $\chi^2=27,0$; $p < 0,0001$, соответственно. Уровень РАРР-А (рис. 1) в контрольной группе (Me=5,8 МЕ/л; Q1=4,6 МЕ/л; Q3=8,74 МЕ/л) оказался значимо ($p < 0,0007$ и $p < 0,0001$ соответственно) выше, чем в группе с поздним проявлением ПЭ (Me=3,52 МЕ/л; Q1=2,76 МЕ/л; Q3=4,35 МЕ/л) и в группе с ранним проявлением ПЭ (Me=1,48 МЕ/л; Q1=0,84 МЕ/л; Q3=3,42 МЕ/л). При этом в группе с ранним проявлением ПЭ уровень РАРР-А был также значимо ($p < 0,0003$) ниже, чем в группе с поздним развитием ПЭ.

Для ХГЧ соотношение групповых уровней выглядело несколько иначе (рис. 2). В контрольной группе уровень ХГЧ (Me=36,6 МЕ/л; Q1=24,8 МЕ/л; Q3=95,2 МЕ/л) оказался ниже, чем в группе с поздней ПЭ (Me=48,0 МЕ/л; Q1=36,1 МЕ/л; Q3=73,2 МЕ/л), однако это различие было незначимым ($p > 0,54$). В свою очередь уровни ХГЧ этих двух групп оказались существенно и значимо ($p < 0,0001$) выше, чем в группе с ранним развитием ПЭ (Me=1,34 МЕ/л; Q1=1,08 МЕ/л; Q3=16,1 МЕ/л).

В целом, чем выше доля рецидивов (группа с поздней ПЭ), тем выше и ближе к «нормативному» уровню содержание РАРР-А и ХГЧ, и наоборот. Однако, как было

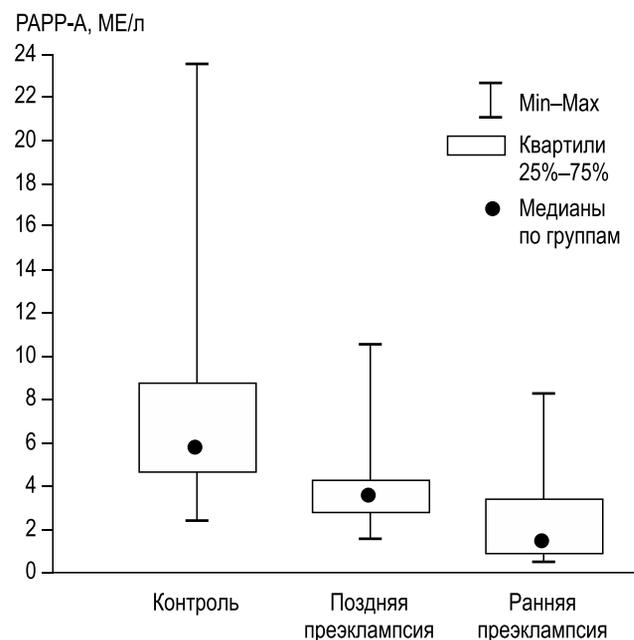


Рис. 1. Уровни РАРР-А в контрольной группе (без преэклампсии в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением преэклампсии в анамнезе.

Fig. 1. Levels of RAPP-A in the control group (without a history of preeclampsia) and in groups with late and early manifestations of preeclampsia in the anamnesis.

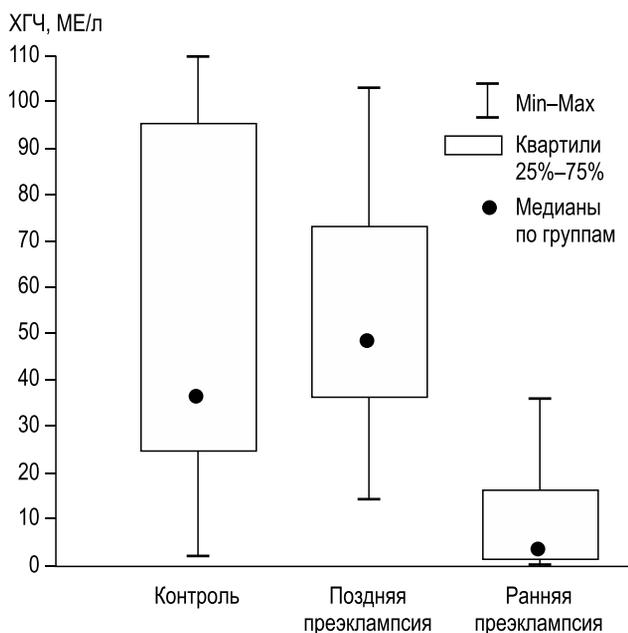


Рис. 2. Уровни хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в контрольной группе (без преэклампсии в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением преэклампсии в анамнезе.

Fig. 2. Human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the control group (without a history of preeclampsia) and in groups with late and early manifestations of preeclampsia in the anamnesis.

показано выше, группы с поздним и ранним развитием ПЭ различаются не только частотой рецидивов, но и структурой их тяжести. В силу этого мы решили проверить зависимость показателей биохимического скрининга

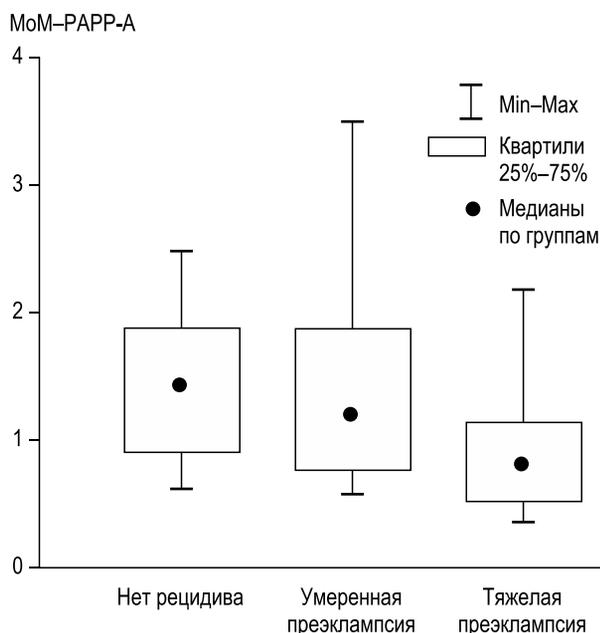


Рис. 3. Уровни MoM-RAPP-A при отсутствии рецидива преэклампсии и умеренной и тяжелой степени тяжести рецидива.

Fig. 3. MoM-RAPP-A levels in the absence of relapse of preeclampsia and moderate and severe relapse severity.

от степени тяжести рецидива ПЭ. В обеих группах вместе умеренная степень рецидива ПЭ встречалась в 30 случаях, тяжёлая степень — в 15, а отсутствие рецидивов имело место в 17 случаях, то есть это были достаточно представительные группы случаев.

Незначимой ($\chi^2=3,1$; $p > 0,21$) зависимость от степени тяжести ПЭ оказалась только для показателя MoM-XГЧ. Значимо от степени тяжести ПЭ зависел уровень MoM-RAPP-A ($\chi^2=7,4$; $p < 0,03$). Как видно на рис. 3, уровень MoM-RAPP-A наиболее высок в случаях отсутствия рецидива ПЭ ($Me=1,46$; $Q1=0,89$; $Q3=1,87$), причём практически совпадает с таковым в контрольной группе ($Me=1,45$; $Q1=0,98$; $Q3=1,72$) и значимо от него не отличается ($p > 0,61$). При рецидиве умеренной тяжести уровень MoM-RAPP-A ($Me=1,32$; $Q1=0,75$; $Q3=1,87$) тоже был достаточно близок к отмеченным в контрольной группе и при отсутствии рецидива и значимо от них не отличался ($p > 0,54$ и $p > 0,24$ соответственно). Наиболее низкий уровень MoM-RAPP-A зарегистрирован при тяжёлой степени рецидива ПЭ ($Me=0,81$; $Q1=0,51$; $Q3=1,14$). Он оказался значимо ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии рецидива и рецидиве средней степени тяжести ($p < 0,008$; $p < 0,004$ и $p < 0,02$ соответственно).

Аналогичным в принципе образом выглядела зависимость от степени тяжести рецидива для показателя RAPP-A (рис. 4), которая также оказалась достаточно тесной ($\chi^2=9,7$; $p < 0,008$). Наиболее высокий уровень RAPP-A ($Me=4,1$ ME/l; $Q1=1,23$ ME/l; $Q3=7,94$ ME/l) здесь также отмечен в случаях отсутствия рецидива ПЭ. Он оказался достаточно близок к указанному выше уровню RAPP-A в контрольной группе и значимо от него

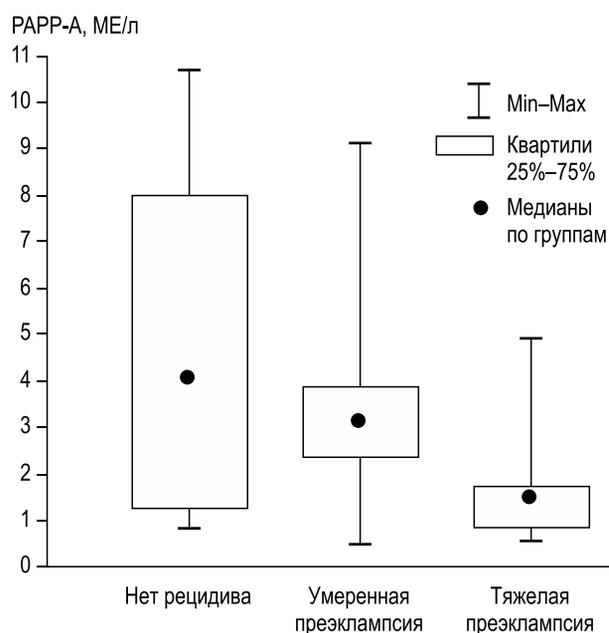


Рис. 4. Уровни RAPP-A при отсутствии рецидива преэклампсии и умеренной и тяжелой степени тяжести рецидива.

Fig. 4. RAPP-A levels in the absence of relapse of preeclampsia and moderate and severe relapse severity.

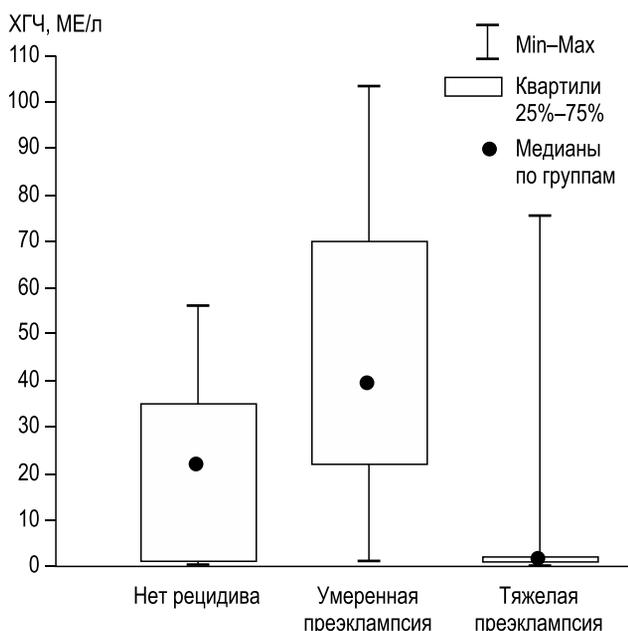


Рис. 5. Уровни хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) при отсутствии рецидива преэклампсии и умеренной и тяжелой степени тяжести рецидива.

Fig. 5. Human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the absence of relapse of preeclampsia and moderate to severe relapse severity.

не отличался ($p > 0,06$). При рецидивах умеренной степени тяжести уровень PAPP-A (Me=3,33 ME/l; Q1=2,33 ME/l; Q3=3,87 ME/l) оказался значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$), но значимо не отличался от имевшего место при отсутствии рецидивов ($p > 0,22$).

Наиболее низкий уровень PAPP-A (Me=1,45 ME/l; Q1=0,82 ME/l; Q3=1,70 ME/l) наблюдался при тяжелой форме рецидива ПЭ. Как и в случае MoM-PAPP-A, он оказался значимо ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии рецидива и рецидиве средней степени тяжести ($p < 0,0001$; $p < 0,02$ и $p < 0,0007$ соответственно).

Тесная связь с тяжестью рецидива ПЭ ($\chi^2=15,7$; $p < 0,005$) проявилась и для показателя ХГЧ. Как видно на рис. 5, наиболее высокий уровень ХГЧ (Me=39,2 ME/l; Q1=21,9 ME/l; Q3=69,8 ME/l) отмечен при рецидивах умеренной степени тяжести. Этот уровень значимо не отличался от указанного ранее уровня ХГЧ в контрольной группе ($p > 0,82$), но был значимо ($p < 0,02$) выше, чем

при отсутствии рецидива (Me=22,1 ME/l; Q1=1,30 ME/l; Q3=34,6 ME/l), и тем более ($p < 0,0001$), чем при рецидиве тяжелой степени (Me=1,23 ME/l; Q1=1,07 ME/l; Q3=2,06 ME/l).

ОБСУЖДЕНИЕ

В группе беременных с преэклампсией в гестационном анамнезе с развитием рецидива преэклампсии выявлено значимое снижение уровня PAPP-A при сроке 11–14 недель беременности. По отношению к ХГЧ получены более высокие, в сравнении с контрольными значениями, уровни показателей биохимического скрининга первого триместра при позднем развитии преэклампсии, что скорее всего обусловлено не сроками, а тем, что в этом случае существенно преобладают умеренные степени рецидива ПЭ, в то время как при раннем проявлении, напротив, преобладают тяжелые степени рецидива ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение уровня PAPP-A, измеряемого в 11–14 недель гестации, — значимый критерий для прогнозирования развития рецидива преэклампсии в группе беременных с преэклампсией в гестационном анамнезе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капустин Р.В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 3. С. 20–29. doi: 10.17816/JOWD67320-29
- Sava R.I., March K.L., Pepine C.J. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice // Clin Cardiol. 2018. Vol. 41, N 2. P. 220–227. doi: 10.1002/clc.22892
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом

периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). (утв. Российской академией наук 16 мая 2016 г.). Москва; 2016. Режим доступа: <https://rd1.medgig.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf>. Дата обращения: 14.07.2022.

- Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 3. С. 67–73. doi: 10.17116/repro201824367

5. O’Gorman N., Wright D., Syngelaki A., et al. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks of gestation // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 214, N 1. P. 103.e1–103.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034
6. Боровкова Л.В., Колобова С.О., Черневский Д.К., и др. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией // *Медицинский альманах*. 2018. № 6 (57). С. 60–64. doi: 10.21145/2499-9954-2018-6-60-64
7. Шалина Р.И., Касум-Заде Н.К., Конопляников А.Г., и др. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 7. С. 61–70. doi: 10.18565/aig.2020.7.61-70
8. Панащатенко А.С., Панова И.А., Малышкина А.И., и др. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23, № 4. С. 845–852. doi: 10.15789/1563-0625-IAP-2292
9. Волков В.Г., Бадалова Л.М. Особенности течения беременности у первородящих с ранней преэклампсией // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019. Т. 6, № 3. С. 145–150. doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150
10. Нургалиева Г.Т., Акильжанова Г.А., Кумарова Г.А., и др. Прогнозирование материнских и перинатальных осложнений при ранней преэклампсии тяжелой степени: разработка прогностической модели // *Наука и здравоохранение*. 2020. Т. 22, № 6. С. 35–42. doi: 10.34689/SH.2020.22.6.005
11. Brouwers L., van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C., et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *VJOG*. 2018. Vol. 125, N 13. P. 1642–1654. doi: 10.1111/1471-0528.15394
12. Зазерская И.Е., Емельяненко Е.С., Дьяконов С.А. Per aspera ad aspre прогнозирование преэклампсии — новые подходы // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019. № 1(54). С. 34–41.
13. Дубровина С.О., Музалханова Ю.С., Васильева В.В. Анализ эффективности мини-комбинированного теста для прогноза поздней преэклампсии средней тяжести // *Фарматека*. 2018. № 6 (359). С. 23–28. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.23-28>
14. Мунинова К.Т. Возможности неинвазивных постгеномных технологий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 5. С. 5–10. doi: 10.18565/aig.2018.5.5-10
15. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Князев П.В. Обмен опытом. Прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения // *Пренатальная диагностика*. 2018. Т. 17, № 3. С. 261–266.
16. Штах А.Ф., Новикова Ю.А. Оценка связи уровня PAPP-a в сыворотке крови беременных, акушерского анамнеза и срока родов // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019. № 4 (52). С. 151–160. doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-16
17. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчётом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018. № 4. С. 77–88.
18. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., и др. Взаимосвязь показателей пренатального скрининга I триместра с риском осложнений беременности // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020. Т. 8, № 1 (27). С. 38–46. doi: 10.24411/2303-9698-2020-11005
19. Roberge S., Villa P., Nicolaidis K., et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *Fetal Diagn Ther*. 2012. Vol. 31. P. 141–146.
20. Белоцерковцева А.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Возможности прогнозирования ранней преэклампсии в 11–13 недель гестации // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019. Т. 39, № 2. С. 81–85. doi: 10.15372/SSMJ20190211
21. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. Пер. с англ. Москва : Финансы и статистика, 1983. 518 с.
22. Тейлор Дж. Введение в теорию ошибок. Пер. с англ. Москва : Мир, 1986. 272 с.
23. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва : Практика, 1998. 459 с.

REFERENCES

1. Kapustin RV. Possibilities for prediction and prevention of pre-eclampsia in women with diabetes mellitus. *J Obstet Women’s Diseases*. 2018;67(3):20–29. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD67320-29
2. Sava RI, March KL, Pepine CJ. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):220–227. doi: 10.1002/clc.22892
3. Adamyan LV, Artyukov NV, Bashmakova NV, et al. Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) (approved by the Russian Academy of Sciences on May 16, 2016). Moscow; 2016. Available from: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf> (In Russ).
4. Dubrovina SO, Muzalchanova YuS, Vasil’eva VV. Early prediction of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(3):6773. (In Russ). doi: 10.17116/repro201824367
5. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):1–12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034
6. Borovkova LV, Kolobova SO, Chernevsky DK, et al. Prevention of pre-eclampsia in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Medical Almanac*. 2018; (6):60–64. (In Russ). doi: 10.21145/2499-9954-2018-6-60-64
7. Shalina RI, Kasum-Zade NK, Konoplyannikov AG, et al. Prognozirovanie i profilaktika preeklampsii v usloviyakh gorodskogo tsentra planirovaniya sem’i i reproduksii. *Obstet Gynecol*. 2020;(7):61–70. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2020.7.61-70
8. Panaschatenko AS, Panova IA, Malyshkina AI, et al. Immunological and pathomorphological aspects of early and late preeclampsia. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(4):845–852. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-IAP-2292

9. Volkov VG, Badalova LM. Features of pregnancy in nulliparous with early preeclampsia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019;6(3):145–150. (In Russ). doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150
10. Nurgaliyeva GT, Akilzhanova GA, Kumarova GA, et al. Predicting maternal and perinatal complications in early severe preeclampsia: development a prognostic model. *Science & Healthcare*. 2020;22(6):35–42. (In Russ). doi: 10.34689/SH.2020.22.6.005
11. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2018;125(13):1642–1654. doi: 10.1111/1471-0528.15394
12. Zazerskaya IE, Emel'yanenko ES, D'yakonov SA. Per aspera ad aspre prognozirovanie preeklampsii — novye podkhody. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2019;(1):34–41. (In Russ).
13. Dubrovina SO, Mutsalkhanova YuS, Vasilyeva VV. Analysis of the efficacy of the mini-combined test for the prediction of moderate late-onset preeclampsia. *Farmateka*. 2018;(6):23–28. (In Russ).
14. Muminova KT. Vozможности neinvazivnykh postgenomnykh tekhnologii v prognozirovanii i rannei diagnostike preeklampsii. *Obstet Gynecol*. 2018;(5):5–10. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2018.5.5-10
15. Medvedev MV, Altyunnik NA, Knyazev PV. Prediction and prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction at 11–14 weeks of gestation: analysis of 1001 cases. *Prenatal diagnosis*. 2018;17(3):261–266. (In Russ).
16. Shtakh AF, Novikova YuA. Assessment of RARR-A level in the serum of blood of pregnant women, obstetric anamnesis and period of birth. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;(4):151–160. (In Russ). doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-16
17. Yarygina TA, Bataeva RS. Methodology of 1st trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation Algorithm (FMF). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018;(4):77–88. (In Russ).
18. Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Baranov II, et al. Correlation of prenatal screening indicators of the I trimester with the risk of pregnancy complications. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(1):38–46. (In Russ). doi: 10.24411/2303-9698-2020-11005
19. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31:141–146. doi: 10.1159/000336662
20. Belotserkovtseva AD, Kovalenko LV, Telitsyn DP. Vozможности prognozirovaniya rannei preeklampsii v 11–13 nedel' gestatsii. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(2):81–85. (In Russ). doi: 10.15372/SSMJ20190211
21. Hollender M, Volf D. *Neparametricheskie metody statistiki*. Transl. from Engl. Moscow: Finansy i statistika; 1983. 518 p. (In Russ).
22. Taylor JR. *Vvedenie v teoriyu oshibok*. Transl. from Engl. Moscow: Mir; 1985. 272 p. (In Russ).
23. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. Transl. from Engl. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Галеева Светлана Алексеевна**, аспирант;
адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, д. 3, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>;
e-mail: svetagaleeva04@gmail.com

Фаткуллина Ирина Борисовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Гареев Евгений Мусинович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>;
e-mail: gem46@list.ru

Таджибоева Наджиба Абдумаджидовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>;
e-mail: najibatobjiboeva@gmail.com

Стеценко Наталья Алексеевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4247-2295>;
e-mail: natali.polyudova@yandex.ru

Лазарева Анна Юрьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru

Ситдикова Динара Галиевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>;
e-mail: Edi4ka1@mail.ru

AUTHORS INFO

***Svetlana A. Galeeva**, postgraduate student;
address: Lenin str., 3, Ufa, Republic of Bashkortostan,
450008, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>;
e-mail: svetagaleeva04@gmail.com

Irina B. Fatkullina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Evgenii M. Gareev, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>;
e-mail: gem46@list.ru

Nadzhiba A. Tadzhiboeva, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>;
e-mail: najibatobjiboeva@gmail.com

Natal'ya A. Stetsenko, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4247-2295>;
e-mail: natali.polyudova@yandex.ru

Anna Yu. Lazareva, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru

Dinara G. Sitdikova, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>;
e-mail: Edi4ka1@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author