

Игнатко И.В.¹, Флорова В.С.¹, Кузнецов А.С.¹, Кузина Е.Ю.²

РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, 119992, г. Москва;

²Центр иммунологии и репродукции, ООО «Лаборатории ЦИР», 125171, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Флорова Виолетта Сергеевна — аспирант каф. акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: florova.violetta@gmail.com

Преэклампсия является одной из основных причин материнской смертности и приводит к 50—60 тыс. смертей ежегодно во всем мире, её распространённость в мире составляет 5—8%. Более того, данное осложнение связано с повышением риска развития у матери и ребёнка сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Преэклампсия — мультисистемный синдром, включающий наследственные факторы и факторы окружающей среды в свой патогенез и патофизиологию, а единственным эффективным методом лечения до сих пор остаётся родоразрешение. Независимо от времени дебюта преэклампсия зачастую характеризуется относительным благополучием самочувствия беременной женщины вплоть до развития тяжёлой степени преэклампсии. Данный обзор посвящен биохимическим маркерам высокого риска развития преэклампсии. Особый интерес представляет баланс проангиогенных (PIGF) и антиангиогенных (sFlt) факторов роста на разных сроках беременности; правильное толкование баланса sFlt/PIGF и соотношение с данными анамнеза уже позволяют расширять критерии профилактики преэклампсии и открывают перспективы оптимизации акушерской тактики в III триместре беременности.

Ключевые слова: преэклампсия; эклампсия; артериальная гипертензия; предикторы и маркеры преэклампсии; PAPP-A; PIGF; sFlt.

Для цитирования: Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Кузина Е.Ю. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(4): 181—186. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-181-186>

Ignatko I.V.¹, Florova V.S.¹, Kuznetsov A.C.¹, Kuzina E.Yu.²

THE ROLE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN THE RISK STRATIFICATION FOR DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA: THE CLINICIAN'S VIEW

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation;

²Ltd «Laboratory of the Center for Immunology and Reproduction, 125171, Moscow, Russian Federation

Preeclampsia is one of the main causes of maternal mortality and leads to 50—60 thousand deaths annually worldwide, its prevalence in the world is 5—8%. Moreover, this complication is associated with an increased risk of the development of cardiovascular diseases and diabetes in the mother and child. Preeclampsia is a multi-systemic syndrome including hereditary and environmental factors in its pathogenesis and pathophysiology, and the only effective method of the treatment is still delivery. Regardless of the time of debut, preeclampsia is often characterized by the relative well-being of a pregnant woman, right up to the development of severe pre-eclampsia. This review is devoted to biochemical markers of the high risk of pre-eclampsia. Of particular interest there is the balance of proangiogenic (PIGF) and anti-angiogenic (sFlt) growth factors at different gestational ages; both the correct interpretation of the sFlt/PIGF balance and the correlation with the history data already allow us to expand the criteria for the prevention of preeclampsia and open up prospects for optimizing obstetric tactics in the third trimester of pregnancy.

Key words: preeclampsia; eclampsia; arterial hypertension; predictors and markers of pre-eclampsia; PAPP-A; PIGF; sFlt.

For citation: Ignatko I.V., Florova V.S., Kuznetsov A.C., Kuzina E.Yu. The role of biochemical markers in the risk stratification for development of preeclampsia: the clinician's view. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017; 4(4): 18—186. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-181-186>

For correspondence: Violetta S. Florova, MD, post-graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: florova.violetta@gmail.com

Information about authors:

Ignatko I.V., <http://orcid.org/0000-0002-9945-3848>

Florova V.S., <http://orcid.org/0000-0003-1483-8819>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 08.08.2017

Accepted 17.10.2017

Преэклампсия — грозное и многогранное осложнение беременности, её распространённость в мире составляет примерно 5—8%. Она характеризуется:

1) повышением систолического артериального давления свыше 140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления свыше 90 мм рт. ст., измеряемого

Таблица 1

Факторы риска развития преэклампсии

Фактор риска	OR	95% ДИ
Артериальная гипертензия до беременности	7,75	6,77—8,87
Преэклампсия в анамнезе	3,63	2,29—5,73
Первые роды	2,04	1,92—2,16
ИМТ, кг/м ²		
< 20	0,86	0,90—1,06
< 25	1,02	0,98—1,06
26—35 (избыточная масса тела)	1,71	1,61—1,81
≥ 35 (ожирение)	3,90	3,52—4,33
Возраст матери, лет		
младше 20	0,97	0,89—1,05
20—29	1,01	0,98—1,04
30—34	1,4	1,31—1,51
старше 35	1,95	1,8—2,12
Гестационный диабет	2,00	1,63—2,45
Заболевания сердца/почек	2,38	1,86—3,05
Пиелонефрит/мочеполовая инфекция	1,13	1,03—1,24
Анемия тяжёлой степени	2,98	2,47—3,61
Количество визитов к врачу за беременность		
0	1,41	1,26—1,57
1—3	1,01	0,94—1,08
4—8	0,98	0,97—1,01
> 8	0,9	0,83—0,98
Вспомогательные репродуктивные технологии [31]	1,72	1,1—2,68
Сахарный диабет до беременности [31]	3,88	2,08—7,26
Многоплодная беременность [31]	2,96	1,74—5,03
Афроамериканская раса [31]	1,91	1,35—2,71

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела.

как минимум дважды за 4 ч;

2) протеинурией свыше 0,3 г/л или 1+, определяемой в моче после 20 нед беременности;

3) при отсутствии протеинурии — повторным эпизодом повышения артериального давления с присоединением тромбоцитопении (менее 100 000/мл)/почечной недостаточностью (креатинин более 1,1 мг/дл, соотношение альбумин/креатинин более или равное 0,12 или двухкратное превышение концентрации сывороточного креатинина при отсутствии другой патологии почек)/нарушениями функции печени (повышение концентрации печёночных трансаминаз в 2 раза выше нормы)/отёка лёгких или мозговых/зрительных нарушений [1—4].

Преэклампсия является также одной из лидирующих причин материнской смертности, приводящей к 50—60 тыс. потерь ежегодно во всем мире. Более того, данное осложнение связано с повышением риска развития у матери и ребёнка сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, почечной недостаточности и сахарного диабета [1, 2, 4]. Преэклампсия — полиэ-

тиологичный и мультисистемный синдром, подразумевающий влияние наследственных факторов, предсуществующей соматической патологии, нарушений имплантации и плацентации, а также факторов окружающей среды на развитие полиорганной недостаточности, и единственным эффективным методом лечения до сих пор остаётся родоразрешение [2—5].

Наиболее широко распространённая классификация преэклампсии — преэклампсия с наличием тяжёлых осложнений или без них (ранее — умеренная или тяжёлая преэклампсия) [2, 3, 6]; форма преэклампсии (наличие тяжёлых осложнений) определяет ведение беременности и тактику родоразрешения.

Исследователи также классифицируют заболевание как раннюю и позднюю преэклампсию, но определение данных терминов не является однозначным. Чаще всего данная классификация определяет раннюю преэклампсию как наступившую до 34 нед, а позднюю — соответственно как наступившую после 34 нед [3, 4, 7, 8]. Разделение на эти фенотипы изначально было подкреплено доказательствами, что в основе ранней и поздней преэклампсии могут лежать разные патофизиологические механизмы [9—12].

Независимо от времени дебюта преэклампсия зачастую характеризуется относительным благополучием самочувствия беременной женщины вплоть до развития тяжелой полиорганной недостаточности. Данная особенность течения этой патологии вынуждает акушеров-гинекологов и исследователей сосредоточиться на выявлении факторов риска и возможно более раннем формировании группы высокого риска развития преэклампсии (табл. 1) [2, 8].

Согласно рекомендациям NICE (Национальный институт здоровья и медицины, Великобритания), выделяют следующие факторы риска развития преэклампсии [13—16]:

- выраженные (значимые):
 - преэклампсия в анамнезе;
 - артериальная гипертензия до беременности;
 - заболевания почек;
 - сахарный диабет 1-го и 2-го типов;
 - аутоиммунные заболевания (СКВ и антифосфолипидный синдром);
- и/или
- умеренные (необходимо наличие двух и более факторов):
 - первая беременность;
 - интервал между родами более 10 лет;
 - возраст старше 40 лет;
 - ИМТ больше 35 кг/м²;
 - многоплодная беременность.

Этой группе пациенток рекомендован профилактический прием аспирина с I триместра (начало приёма до 16 нед) до 36-й недели беременности. По данным многоцентрового клинического исследования ASPRE, приём 150 мг аспирина приводит к снижению частоты развития преэклампсии до 34 недели на 80% и после 37 недель — на 60% по сравнению с показателями контрольной группы [17—19]. Однако очевидно, что выделение

целевой группы для профилактики преэклампсии на основании только факторов риска приводит к неполному охвату пациенток, у которых в дальнейшем наблюдается развитие преэклампсии. В связи с этим фокус исследований в последнее десятилетие сосредоточен на поиске и внедрении в практику ранних биохимических маркеров предикации преэклампсии [16, 20—23].

Биохимические маркеры предикции преэклампсии

С целью поиска наиболее прогностически точных и информативных маркеров преэклампсии был исследован широкий спектр биохимических параметров [8, 20, 24]. Многие из подобных маркеров представляют собой показатели нарушения процесса плацентации, происходящего вследствие неадекватной трофобластической инвазии материнских спиральных артерий и снижения плацентарной перфузии, приводящей к плацентарной ишемии, связанной с высвобождением факторов воспаления, активации тромбоцитов, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, почечной недостаточности у матери и аномальному оксидативному стрессу [12, 23]. Материнские сывороточные маркеры — ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PIGF) — два биохимических показателя, которые активно исследуют, — демонстрируют высокую прогностическую ценность для ранней предикции преэклампсии. Показано, что оба они информативны в скрининге анеуплоидии в сочетании с возрастом матери, толщиной воротникового пространства плода и уровнем сывороточного β -ХГЧ (бета-субъединица хорионического гонадотропина человека) в 11—13 нед гестации [25].

Предполагаемые маркеры преэклампсии:

- А-дезинтегрин и металлопротеиназа-12 (ADAM12);
- растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1);
- L-аргинин;
- генетические маркеры (*ADRB1*, *CYP2D6* и др.);
- активин-А;
- тромбосан;
- L-гомоаргинин;
- гаптоглобин;
- адипонектин;
- гормоны щитовидной железы: ТТГ (тиреотропный гормон), Т3 (трийодтиронин), Т4 (тироксин), АТ-ТПО (антитела к тиреопероксидазе), АТ-ТГ (антитела к тиреоглобулину);
- лептин;
- гематокрит;
- адреномедуллин;
- общий белок;
- магний;
- гомоцистеин;
- альфа-фетопротеин;
- трансферрин;
- матриксная металлопротеиназа-9;
- хорионический гонадотропин человека;
- альфа-1-микроглобулин;
- фактор некроза опухоли альфа-1;

- микроальбуминурия;
- инсулиноподобный фактор роста;
- ангиопозтин-2 (Анг-2);
- мочевиная кислота;
- микротрансферинурия;
- ингибин А;
- антифосфолипидные антитела;
- соотношение кальция/креатинин в моче;
- N-ацетил- β -глюкозаминидаза;
- калликреин мочи;
- антитромбин III;
- белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста;
- нейрокинин В;
- сосудистый эндотелиальный фактор роста;
- предсердный натрийуретический пептид;
- инсулинорезистентность;
- нейропептид Y;
- висфатин;
- бета-2-микроглобулин;
- изопропан;
- нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин;
- витамин D;
- С-реактивный белок;
- Р-селектин;
- кальций;
- пентраксин-3;
- ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A);
- молекулы клеточной адгезии;
- эстриол;
- плацентарный фактор роста (PIGF);
- простациклин;
- циркулирующие клетки трофобласта;
- ферритин;
- плацентарный белок 13 (PP13);
- релаксин;
- адренокортикотропный гормон;
- свободная ДНК плода;
- ингибитор-2 активатора плазминогена;
- резистин;
- цитокины;
- свободная РНК плода;
- активация тромбоцитов;
- сывороточные липиды;
- диметиларгинин (ADMA);
- свободный плодовой гемоглобин;
- число тромбоцитов;
- фибронектин;
- растворимый эндоглобин;
- эндотелин.

PAPP-A — это металлопротеиназа, продуцируемая синцитиотрофобластом, которая усиливает митогенный эффект инсулиноподобного фактора роста (ИФР) путём расщепления комплексов, сформированных между ИФР и связывающих его белков [24, 26]. Считается, что ИФР играет важную роль в росте и развитии плаценты, поэтому неудивительно, что низкий уровень

сывороточного РАРР-А ассоциирован с более высокой частотой преэклампсии. При уже развившейся преэклампсии наблюдается повышенный уровень сывороточного РАРР-А [17, 27, 28]. При отсутствии хромосомной патологии это является доказательством, что низкий уровень РАРР-А в I и II триместрах беременности ассоциирован с повышенным риском последующего развития преэклампсии. Однако изолированная оценка уровня РАРР-А не является эффективным методом скрининга данного осложнения беременности, потому что только в 8—23% наблюдений преэклампсии наблюдается сывороточный уровень РАРР-А ниже 5-й перцентили, что составляет примерно 0,4 МоМ. Риск развития преэклампсии при данном уровне в 1,5—4,6 раза выше по сравнению с нормальным уровнем РАРР-А [29, 30].

Плацентарный фактор роста (PIGF) — гликолизированный димер гликопротеина, относится к подсемейству сосудисто-эндотелиальных факторов роста. Он связывается с рецептором-1 сосудистого фактора роста, экспрессия которого повышается во время беременности.

PIGF синтезируется виллзным и экстравиллзным цитотрофобластом и имеет как васкулогенную (неоваскулярную), так ангиогенную функции. Считается, что он вносит вклад в ангиогенез, контролируя распространение капиллярной сети, путём изменения фенотипа сосудистого русла с ветвящегося на неветвящийся. Изменения в уровне плацентарного фактора роста или ингибирующих его рецепторов могут играть роль в развитии преэклампсии [31—34]. Преэклампсия ассоциирована со снижением продукции плацентой плацентарного фактора роста (PIGF), и рядом исследований доказано, что в течение фазы клинического дебюта преэклампсии концентрация PIGF в сыворотке крови матери снижена. Более того, снижение уровня PIGF предшествует клиническому дебюту преэклампсии и является достоверным маркером и для I, и для II триместров беременности [35—37].

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) — гликолизированный белок массой 90—110 КДа, который является растворимой формой рецептора сосудистого фактора роста (VEGF), а также плацентарного фактора роста (PIGF). В составе этого белка отсутствуют трансмембранная и внутриклеточная часть, присущие молекуле Flt-1 «рабочего» клеточного рецептора сосудистых факторов роста. В норме sFlt-1 регист-

рируется как при физиологическом, так и при патологическом течении беременности. Однако концентрация циркулирующего sFLT-1 значительно повышается ещё до момента дебюта преэклампсии [38]. В клинической практике используется определение концентрации изоформы sFlt-1-e5a, экспрессия которой ассоциирована со синцитиотрофобластом и цитотрофобластом [39].

Расчёт риска при I скрининговом исследовании (11—14 нед). Вышеуказанные биохимические маркеры — РАРР-А и PIGF — два наиболее изученных лабораторных показателя в исследованиях, посвящённых ранней предикции преэклампсии [14, 36, 40—44].

В Центре медицины плода (The Fetal Medicine Foundation, Великобритания) были проведены исследования для оценки построения модели риска с помощью метода Байеса, в которой сочетали данные анамнеза и инструментальных исследований (пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий, среднее артериальное давление (САД), уровень РАРР-А и PIGF) на сроке 11—13 нед беременности. Этот метод позволяет определить наиболее точно группу высокого риска развития преэклампсии (риск больше 1:100) [14, 15].

Так, при оценке только данных анамнеза и инструментальных исследований (ПИ и САД) было обнаружено 90% случаев ранней преэклампсии и только 57% всех случаев преэклампсии при частоте ложноположительных результатов 10% [14]. В другом исследовании при скрининге ранней преэклампсии и определённой частоте ложноположительных результатов в 10% чувствительность составила:

- 50%, если учитывались только данные анамнеза;
- 90% — данные анамнеза, ПИ и САД;
- 75% — данные анамнеза, PIGF и РАРР-А;
- более 95% — данные анамнеза, ПИ, САД, PIGF и РАРР-А [15].

Расчёт риска в III триместре беременности.

В настоящее время доказано, что преэклампсия возникает вследствие дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных белков [45].

Как было указано выше, sFLT-1 — растворимый рецептор сосудистых факторов роста (в том числе PIGF), однако за счёт того, что он свободно циркулирует в плазме крови, может связывать ангиогенные белки, тем самым приобретая антиангиогенные свойства.

Концентрация плацентарного фактора роста PIGF снижается со сроком беременности и при повышении

Таблица 2

Пороговые соотношения sFlt-1/PIGF для прогноза высокого риска развития преэклампсии (по Zeisler H., 2016)

	Ранняя преэклампсия (20—33 ^{нед})		Поздняя преэклампсия (после 34 нед)		
sFlt-1/ PIGF ≥ 85	Подтверждение диагноза ПЭ	99,5% специфичность наличия ПЭ, чувствительность 88%	sFlt-1/ PIGF ≥ 110	Подтверждение диагноза ПЭ	95,5% специфичность наличия ПЭ, чувствительность 58,2%
< 38sFlt-1/ PIGF < 85	Контроль через 4 нед, меры профилактики	36,7% PPV — вероятность, что дебют ПЭ может быть в последующие 4 недели	< 38sFlt-1/ PIGF < 110	Контроль через 4 нед, меры профилактики	36,7% PPV — вероятность, что дебют ПЭ может быть в последующие 4 недели
sFlt-1/ PIGF ≤ 38	Минимальный риск в течение 1-й недели	99,3 NPV — вероятность, что дебюта ПЭ не будет в течение 1-й недели	sFlt-1/ PIGF ≤ 38	Минимальный риск в течение 1-й недели	99,3 NPV — вероятность, что дебюта ПЭ не будет в течение 1-й недели

веса матери, кроме того, его концентрация ниже у рожавших женщин, чем у первородящих и у женщин, активно курящих во время беременности.

Концентрация sFLT-1 повышается со сроком гестации и возрастом матери и снижается при избыточном весе матери, повышена при беременности, наступившей в результате применения ВРТ; также ниже у рожавших женщин, чем у первобеременных [46]. Недавние исследования показали, что соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT-1) и плацентарного фактора роста PlGF является очень точным маркером для определения группы высокого риска развития преэклампсии в последующие 1—4 нед [47]. S. Verlohren и соавт. (2014) провели исследование типа случай-контроль, включившее 1149 пациенток, по результатам которого определены пороговые величины соотношения sFlt-1/PlGF для высокого риска развития преэклампсии — более 85 на сроке 20—33⁺⁶ нед и более 110 на сроке более 34 нед гестации [39].

На основании проспективного многоцентрового когортного исследования (500 наблюдений одноплодных беременностей), проведённого Н. Zeisler и соавт. (2016), определено пороговое соотношение минимального риска развития преэклампсии sFlt-1/PlGF, которое составило ≤ 38 (табл. 2) [48].

Заключение

Эффективный скрининг ранней преэклампсии может быть проведён в I триместре, однако предикция поздней преэклампсии, требующей родоразрешения после 34-й недели беременности и развивающейся в 2/3 беременностей, остаётся значительной проблемой для эффективного раннего скрининга.

В связи с этим особое внимания заслуживает предложенная двухэтапная стратегия для выявления беременностей высокого риска развития преэклампсии.

Первый этап, на 11—13-й неделях, основной целью имеет выявление ранней преэклампсии (досрочное родоразрешение до 34 нед). Распространённость данной патологии может быть потенциально значительно снижена путем профилактического приёма низких доз аспирина, начатом до 16-й недели беременности [49, 50].

Второй этап, на сроке 30—33 нед, включает оценку риска возникновения поздней преэклампсии, включающую изучение данных анамнеза, особенностей течения беременности, значения среднего АД, пульсационного индекса в маточных артериях и определение соотношения sFlt-1/PlGF в эти сроки гестации.

Тщательный мониторинг состояния данной группы беременных и ранняя диагностика клинических симптомов этого заболевания могут потенциально улучшить перинатальные исходы путём назначения/коррекции антигипертензивной терапии или досрочного родоразрешения [51].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1—3, 5, 6, 9—50 см. REFERENCES)

4. Савельева Г.М., Краснополский В.И., Стрижаков А.Н., Радзинский В.Е., Курцер М.А., Шалина Р.И. Гестоз и преэклампсия. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2013; 1: 9—14.
7. Айламазян Э.К., Репина М.А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия». *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 61(5): 3—9.
8. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15(2): 24—31.
51. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Самсонов З.Л., Дуболазов В.Д. Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004; 3(1): 7—15.

REFERENCES

1. Abalos E., Cuesta C., Carroli G. et al. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014; 121(Suppl. 1): S14—24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99(1): 159—67.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(5): 1122—31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
4. Savel'yeva G.M., Krasnopol'skiy V.I., Strizhakov A.N., Radzinskiy V.E., Kurtser M.A., Shalina R.I. Gestosis and preeclampsia. *Status-Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak*. 2013; 12(1): 9—14. (in Russian)
5. Vigil-De Gracia P., Reyes Tejada O., Calle Minaca A. et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRE Latin Study, a randomized multicenter clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(5): 425. e1—8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.016.
6. Zuleta-Tobon J.J., Pandales-Perez H., Sanchez S. et al. Errors in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy and their impact on maternal mortality. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2013; 121(1): 78—81. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.10.031.
7. Aylamazyan E.K., Repina M.A. Comments on the clinical protocol «Hypertension during pregnancy, preeclampsia, eclampsia». *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; 61(5): 3—9. (in Russian)
8. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitskhelauri E.G., Belousova V.S., Yakushina N.I. Pre-eclampsia today: pathogenesis and the ability to predict and treat. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016; 15(2): 24—31. (in Russian)
9. Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G., Novelli G.P. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008; 52(5): 873—80. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358.
10. Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., Hingorani A.D., Williams D.J. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010; 122(5): 478—87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458.
11. Nelson D.B., Ziadie M.S., McIntire D.D., Rogers B.B., Leveno K.J. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(1): 66. e1—7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.010.
12. Pijnenborg R. The placental bed. *Hypertens. Pregnancy*. 1996; 15(1): 7—23.
13. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11—13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31(1): 66—74. doi: 10.1002/pd.2660.
14. Bilano V.L., Ota E., Ganchimeg T., Mori R., Souza J.P. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91198. doi: 10.1371/journal.pone.0091198.
15. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for pre-eclampsia. *Fetal Diagn. Ther.* 2012; 32(3): 171—8. doi: 10.1159/000338470.

16. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for pre-eclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn. Ther.* 2013; 33(1): 8—15. doi: 10.1159/000341264.
17. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., O’Gorman N., Syngelaki A. et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(7): 613—22. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
18. Roberge S., Villa P., Nicolaides K., Giguère Y., Vainio M. 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(3): 141—6. doi: 10.1159/000336662.
19. Roberge S., Giguère Y., Villa P., Giguère Y., Vainio M. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29(7): 551—6. doi: 10.1159/000336662.
20. Pinheiro C.C., Rayol P., Gozzani L., Reis L.M., Zampieri G. et al. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia. *Prenat. Diagn.* 2014; 34(11): 1084—92. doi: 10.1002/pd.4432.
21. Irving F.C. A study of five hundred consecutive cases of pre-eclampsia. *Can. Med. Assoc. J.* 1939; 40(2): 137—40.
22. Yung H.W., Atkinson D., Campion-Smith T., Olovsson M., Charnock-Jones D.S., Burton G.J. Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset preeclampsia. *J. Pathol.* 2014; 234(2): 262—76. doi: 10.1002/path.4394.
23. Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T., Bennett W.A., Khalil R.A. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2001; 38(3, Pt 2): 718—22.
24. Bonno M., Oxvig C., Kephart G.M. et al. Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. *Lab. Invest.* 1994; 71(4): 560—6.
25. Wright D., Syngelaki A., Bradbury I., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn. Ther.* 2014; 35(2): 118—26. doi: 10.1159/000357430.
26. Lawrence J.B., Oxvig C., Overgaard M.T., Sottrup-Jensen L., Gleich G.J. et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts: pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96(6): 3149—53.
27. Bersinger N.A., Smárason A.K., Muttukrishna S., Groome N.P., Redman C.W. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A, and soluble E-selectin. *Hypertens. Pregnancy.* 2003; 22(1): 45—55.
28. Bersinger N.A., Ødegård R.A. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004; 83(1): 37—45.
29. Deveci K., Sogut E., Evliyaoglu O., Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35: 94—8. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00835.x.
30. Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11—14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 29(2): 135—40. doi: 10.1002/uog.3881.
31. Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I., Tal J., Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 29(2): 128—34. doi: 10.1002/uog.3881.
32. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(5): 649—58. doi: 10.1172/JCI17189.
33. Ahmad S., Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in pre-eclampsia. *Circ. Res.* 2004; 95(9): 884—91. doi: 10.1161/01.RES.0000147365.86159.f5.
34. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(7): 672—83.
35. Stepan H., Unversucht A., Wessel N., Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension.* 2007; 49(4): 818—24. doi: 10.1161/01.HYP.0000258404.21552.a3.
36. Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C.Y., Pepes S., Nicolaides K.H. Maternal serum placental growth factor at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 32(6): 732—9. doi: 10.1002/uog.6244.
37. Crispi F., Llorba E., Domínguez C., Martín-Gallán P., Cabero L., Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 31(3): 303—9. doi: 10.1002/uog.5184.
38. Erez O., Romero R., Espinoza J. et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008; 21(5): 279—87. doi: 10.1080/14767050802034545.
39. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O. et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for pre-eclampsia. *Hypertension.* 2014; 63(2): 346—52. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
40. Poon L.C., Akolekar R., Lachmann R., Beta J., Nicolaides K.H. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11—13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35(6): 662—70. doi: 10.1002/uog.7628.
41. Roberts J.M., Rajakumar A. Preeclampsia and soluble fms-like tyrosine kinase-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(7): 2252—4.
42. Paré E., Parry S., McElrath T.F., Pucci D., Newton A., Lim K.H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124(4): 763—70. doi: 10.1097/AOG.0000000000000451.
43. Tsiakkas A., Duvdevani N., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45(5): 591—8. doi: 10.1002/uog.14811.
44. Park H.J., Kim S.H., Jung Y.W., Shim S.S., Kim J.Y. et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 35. doi: 10.1186/1471-2393-14-35.
45. Koopmans C.M., Bijlenda D., Groen H. et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks’ gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9694): 979—88. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60736-4.
46. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O. et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(1): 58. e1—8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
47. Bdolah Y., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. *Semin. Nephrol.* 2004; 24(6): 548—56.
48. Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Velohren S. et al. Predictive value of the sFlt-1: PIGF ratio in women with suspected pre-eclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(1): 13—22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
49. Lai J., Garcia-Tizon Larroca S., Peeva G., Poon L.C., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30-33 weeks gestation. *Fetal Diagn. Ther.* 2014; 35(4): 240—8. doi: 10.1159/000359968.
50. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(2, Pt. 1): 402—14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
51. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Samsonyan Z.A., Dubolazov V.D. A differentiated approach to the choice of therapy and obstetric tactics in pregnant women with arterial hypertension. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2004; 3(1): 7—15. (in Russian)