

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕЙ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ  
(обзор литературы)

Л.М. БАДАЛОВА

*Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

**Аннотация.** Актуальность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии обусловлена тем, что в настоящее время заболевание является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В обзоре рассмотрены данные литературы, касающиеся вопросов прогнозирования ранней преэклампсии. Анализировали анамнестические факторы матери, сывороточные биомаркеры (плацентарный фактор роста, ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы, хорионический гонадотропин человека) и методы диагностики (доплерометрию маточной артерии, артериального давления матери). Считается, что оценка материнских характеристик наиболее эффективна в прогнозировании ранней преэклампсии, причем в комбинации с биомаркерами предиктивная способность модели увеличивается в разы. У нерожавших женщин комбинация факторов риска в значительной степени не изучена. Анализ позволяет прийти к заключению, что основной тенденцией в настоящее время является поиск анамнестических, клинических и биохимических предикторов развития данной патологии, что позволит проводить профилактику у пациенток группы высокого риска, раннюю диагностику и улучшение перинатальных исходов. **Вывод:** В будущих исследованиях следует исследовать комбинации тестов в многомерных моделях (а не в единичных предикторах) для улучшения идентификации женщин с высоким риском ранней преэклампсии.

**Ключевые слова:** первородящие, ранняя преэклампсия, факторы риска, прогностические маркеры, доплерометрия.

EVALUATION OF THE POSSIBILITY OF PREDICTION OF EARLY PRE-ECLAMPSIA  
IN ANIMATORS (literature review)

L.M. BADALOVA

*Tula State University, Lenin av., 92, Tula, 300028, Russia*

**Abstract.** The relevance of predicting and early diagnosis of pre-eclampsia is due to the fact that the disease is currently one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. The article considers the literature data concerning the prediction of early preeclampsia. Anamnestic factors of the mother, serum biomarkers (placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin) and diagnostic methods (Doppler-metry of the uterine artery, maternal blood pressure) were analyzed. It is believed that the assessment of maternal characteristics is most effective in predicting early pre-eclampsia, and in combination with biomarkers, the predictive ability of the model increases significantly. In unborn women, the combination of risk factors is largely unknown. The analysis allows us to conclude that the main trend at present is to search for anamnestic, clinical and biochemical predictors of the development of this pathology, which will allow for prevention in high-risk patients, early diagnosis and improvement of perinatal outcomes. **Conclusion:** Future studies should investigate combinations of tests in multidimensional models (rather than single predictors) to improve identification of women at high risk of early preeclampsia.

**Keywords:** nulliparous women, early preeclampsia, risk factors, prognostic markers, Doppler-metry.

*Преэклампсия (ПЭ)* занимает лидирующие позиции в структуре патологии во время беременности, что объясняется отсутствием ранних и достоверных диагностических критериев, действенных мер профилактики и лечения [4]. За последнее время представления о гетерогенной природе ПЭ значительно расширились. Активно обсуждаются раннее и позднее начало ПЭ, рецидивирующая и не рецидивирующая формы, формы с тяжелым и умеренным течением, с *задержкой роста плода* (ЗРП) и без ЗРП, с протеинурией и без протеинурии, с крайне высоким АД [14]. В 1980 году S.C. Blackwell et al. было предложено понятие «ранней, тяжелой» ПЭ с манифестацией в 24-32 недели. По современной классификации выделяют раннюю (до 34 нед) и позднюю (после 34 нед) формы ПЭ [6, 22]. В дальнейшем эти 2 типа стали рассматриваться как отдельные заболевания с этиологической и прогностической точки зрения [24, 32]. Это связано с тем, что некоторые авторы подчеркивают наличие различий между двумя типами ПЭ с точки зрения антропометрического, гематологического и биохимического профиля беременной женщи-

ны и исходов у матери и плода, так что чем раньше манифестирует заболевание, тем хуже исход для матери и плода [15, 32]. Но существуют противоречия по данному вопросу [15]. Некоторые авторы не рассматривают гестационный возраст в качестве критерия для диагностики, степени тяжести или подклассификации для стратификации риска у женщин с ПЭ [30].

Нет консенсуса в определении частоты ранней ПЭ, так одни авторы оценивают от 2 до 10% в зависимости от исследования, в зависимости от исследуемой популяции и критериев, используемых для диагностики заболевания. По данным других частота составляет 0,38% [24] и 0,75% [22]. Последствия ранней ПЭ для матери и плода обусловлены повреждением плаценты (плацентарная форма). Это наиболее тяжелый клинический вариант течения заболевания, часто сопровождающегося недостаточным ростом плода. Развитие ранней ПЭ связано с расстройством иммунной системы, нарушением плацентации, выраженными проявлениями эндотелиальной дисфункции и недостаточной инвазией трофобласта [1, 14, 27].

Данные многоцентровых исследований позволили выделить факторы риска развития ПЭ: первая беременность, многоплодная беременность, отягощенный семейный анамнез, *хроническая артериальная гипертензия* (ХАГ), сахарный диабет, хронические заболевания почек, применение вспомогательных репродуктивных технологий, интрагравидарный промежуток 10 лет и более, возраст >35 лет, ПЭ в анамнезе, *антифосфолипидный синдром* (АФС).

Ожирение в настоящее время является признанным фактором риска ПЭ [12]. Для ранней ПЭ увеличение ИМТ не характерно [3]. Фактор наследственности играет роль для риска ранней ПЭ, а также повторного ее эпизода [8]. По данным исследований *Thangaratinam S.* (2017) факторами риска ранней ПЭ являются: ПЭ в анамнезе (43%), ХАГ (15%), сахарный диабет (11%), заболевания почек (3%) и аутоиммунные заболевания (2%) [30], что подтверждается и в других исследованиях [19, 32].

У женщин, у которых впоследствии развилась ПЭ, было обнаружено более высокое систолическое артериальное давление и показатели СрАД, имеющее более высокую прогностическую ценность для ПЭ среди женщин низкого риска в первом и втором триместре. На СрАД первого триместра влияют вес матери, рост, возраст, расовое происхождение, курение, ХАГ в анамнезе, ПЭ в анамнезе и при предшествующей беременности. *D. Gallo* и соавт. (2014) провели скрининг СрАД (в 11-13 недель) и СрАД (в 20-24 недели), который показал уровни обнаружения 74,3% и 84,3% для ранней ПЭ соответственно [29].

Раннюю ПЭ следует рассматривать как болезнь индивидуальной пары. Известно, что если у мужа отягощен семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии это значительно (более чем в 3 раза) увеличивают риск ПЭ у жены. В связи с этим был предложен отцовский компонент риска ПЭ, известный как гипотеза «опасного отца», в соответствии с которой мужчины, у которых у супруги предыдущая беременность, осложнилась ПЭ, имеется повышенный риск ПЭ у новой партнерши [3].

Эффективность скрининга по материнским факторам согласно *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)* составляет 41% для ПЭ в <32 недели, 39% при ПЭ <37 недель и 34% в случаях преэклампсии в сроке >37 недель. При использовании скрининга, рекомендованного *ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)*, ПЭ 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% [25].

ПЭ не может быть предупреждена на основании только данных анализа предшествующего акушерского анамнеза, значительное количество научных работ сфокусировано на идентификации женщин высокого риска по развитию ПЭ с помощью биомаркеров. Одни авторы считают, что использование параметров, доступных при скрининге первого триместра, позволяет определить значительную долю женщин с последующей ПЭ [18]. Другие не поддерживают эту точку зрения [27]. Считается, что оценка материнских характеристик наиболее эффективна в прогнозировании ранней ПЭ, причем в комбинации с биомаркерами предиктивная способность модели увеличивается в разы [5].

На сегодняшний день исследование маркеров ангиогенеза – *плацентарного фактора роста* (ПФР или *Placental Growth Factor, PIGF*) и *растворимой fms-подобной тирозинкиназе-1 (sFlt-1)*, которые являются показателями рецепторного фактора роста эндотелия сосудов – показало связь с возникновением ПЭ [7, 28, 34].

*PIGF* – плацентарный фактор роста – белок, синтезируемый плацентой, фактор роста эндотелия сосудов; является высокочувствительным и специфичным прогностическим показателем риска развития ПЭ уже на ранних сроках беременности [5, 29]. Уровень *PIGF* при нормальной беременности – это неуклонный рост в течение первых двух триместров, пик на 29-32 неделях и последовательное снижение его уровня [20]. Уже за 4-5 недель до манифестации основных клинических симптомов отмечается снижение концентрации *PIGF*, что позволяет использовать данный тест для прогнозирования ПЭ с ранних сроков беременности. [11, 29]. Прогностическая ценность изолированного определения *PIGF* в 11-13,6 недели беременности в качестве скринингового теста развития ПЭ составляет 53-65% [11].

В рамках *Фонда Медицины Плода (FMF)* проведены исследования эффективности пренатального скрининга ПЭ на основании комбинации материнских анамнестических факторов, артериального давления матери, пульсационного индекса маточных артерий, уровней *PIGF* и *ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A)* в материнской сыворотке. Однако применение данной программы в

нашей стране пока затруднено в связи с ограниченными возможностями использования сертифицированных *FMF* биохимических анализаторов, позволяющих определять сывороточный *PIGF* [2].

*PAPP-A* – ассоциированный с беременностью протеин-*A* плазмы – эмбриоспецифический белок, образуется в синцитиотрофобласте и его содержание в сыворотке крови повышается в соответствии со сроком. Как правило, снижение уровня отражает неполноценную плацентацию. Нарушение плацентации связано с дисбалансом циркулирующих вазоактивных факторов и, в свою очередь, ведет к материнской сосудистой дезадаптации и системной эндотелиальной дисфункции. В отличие от других маркеров определение уровня *PAPP-A* рутинно используется в клинической практике, так как скрининг анеуплоидии в первом триместре стал общепринятым стандартом дородового наблюдения [16, 29]. Однако при его изолированном использовании в качестве скринингового теста прогностическая ценность составляет лишь 10-20%. В сочетании с пульсационным индексом в маточных артериях прогностическая ценность увеличивается до 60-70% (с 5% ложноположительных результатов) [11].

Беременные, у которых позднее развилась ПЭ, продемонстрировали достоверно более низкий уровень *PAPP-A* в 1-м триместре по сравнению с женщинами с нормальной беременностью [9]. Известно, что низкий уровень *PAPP-A* связан с развитием ранней ПЭ [29].

$\beta$  – ХГЧ – хорионический гонадотропин – гормон, продуцируемый клетками трофобласта с 10-12-го дня после зачатия. Установлено, что  $\beta$ -ХГЧ стимулирует ангиогенез, поэтому сегодня повышение его концентрации во II триместре >3МоМ также входит в критерии ПЭ, по данным клинических рекомендаций РФ 2013 г. [5, 33]. К сожалению, обзор исследований показал, что он имеет низкую прогностическую ценность ПЭ [29].

Учитывая плацентарный генез развития ранней ПЭ показано, что нарушение кровотока в пуповинных и маточных артериях предшествует началу ранней ПЭ гораздо чаще, чем поздней ПЭ [11, 23]. Одни авторы считают, что доплерометрический анализ кровотока в маточной артерии позволяет прогнозировать начало ранней ПЭ и недостаточный рост плода со значительно большей ценностью [8]. *L. Guedes-Martins* и соавт. (2014) показали, что нет большой клинической ценности в доплерографии у беременных группы низкого риска в отношении гипертензивных расстройств, однако в тех случаях, когда риск есть, важное значение имеет оценка кровотока маточных артерий в прогнозировании ПЭ и задержки роста плода, особенно ранних их форм. Пульсационный индекс маточных артерий, по данным современных исследований [8], является наиболее показательным значением в доплерометрии. Однако по другим данным наиболее чувствительным показателем нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения является возрастание индекса резистентности в исследуемых сосудах [17]. Этот вопрос нуждается в более детальном рассмотрении и проведении исследований [3]. В исследовании *R. Madazli* и соавт. (2014) показано, что пациентки с ранней формой ПЭ значимо чаще имеют аномальный кровоток в маточных артериях (71,4% против 30,1%,  $p < 0,001$ ).

Раннее начало ПЭ практически всегда связано с преждевременной индукцией родов на фоне высокой частоты недостаточного роста плода, поэтому перинатальные исходы в отличие от поздней формы катастрофически отличаются по массе тела детей, тяжести состояния новорожденных и распространенности перинатальной заболеваемости и смертности [13, 22].

Для прогнозирования ранней ПЭ классический подход, опирающийся на клинические проявления (гипертензия и протеинурия), является недостаточным [13]. Известно определенное количество клинических факторов риска для ПЭ, но у нерожавших женщин комбинация факторов риска в значительной степени не изучена. Не существует метода, позволяющего точно стратифицировать риск ПЭ у здоровых нерожавших женщин [3]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение клинико-анамнестических данных и биохимических маркеров при ранней ПЭ у первородящих. Прогнозирование ранней ПЭ, осложненной развитием критических состояний матери и/или плода, позволит проводить профилактику у пациенток группы высокого риска, раннюю диагностику и улучшение перинатальных исходов.

### Литература

1. Борис Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А. Патогенетические аспекты преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2015. № 12. С. 11–15.
2. Бурякова С.И. Факторы риска ранней преэклампсии и/или задержки роста плода у пациенток с нарушением маточно-плацентарного кровотока в 11-14 недель // Врач-аспирант. 2015. Т. 68, № 1.1. С. 121–127.
3. 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
4. Волков В.Г., Гранатович Н.Н., Сурвилло Е.В., Черепенко О.В. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога 2017. Т. 17, №2. С. 4–90.

5. Мирошина Е.Д., Тютюник Н.В., Храмченко Н.В., Харченко Д.К., Кан Н.Е.. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) // Журнал: Проблемы репродукции. 2017. Т. 23, № 1. С. 96–102. DOI:10.17116/геро201723196-102
6. Михалёва Л.М., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения // Архив патологии. 2018. Т. 80, №2. С. 11–17. DOI:10.17116/ratol201880211-17
7. Николаева А.Е., Кайка И.А., Юабова Е.Ю., Кутуева Ф.Р., Кутушева Г.Ф., Капустин С.И., Качанова Т.Л. Клиническое значение предикторов преэклампсии. Возможности прогнозирования // Акушерство и гинекология. 2017. №17. С. 30–36. DOI: 10.18565/aig.2017.11.30-36
8. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В., Вольф Ю.В., Парамонова Е.К. Биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии // Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т.3, №2. С. 20–24.
9. Рябова Е.С., Бадалова Л.М. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №4. С. 131–136. DOI:10.12737/article\_5a38fa22b94109.69590302
10. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 72–78.
11. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практики // Акушерство и гинекология. 2014. №6. С 4–9.
12. Сычева О.Ю., Волков В.Г., Копырин И.Ю. Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование // Проблемы женского здоровья. 2011. Т. 6, №4. С. 41–45.
13. Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2017. №6. DOI:10.18565/aig.2017.6.41-47
14. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 4–11.
15. Aires Rodrigues de Freitas M., Vieira da Costa A., Alves de Medeiros L., da Silva Garrote Filho M., Lemos Debs Diniz A., Penha-Silva N. Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late- and Early-Onset Preeclampsia? // Obstetrics and Gynecology International. 2018. Vol.1. P. 1-12. DOI:10.1155/2018/9628726.
16. Alldred S.K., Takwoingi Y., Guo B., Pennant M., Deeks J.J., Neilson J.P., Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. Review // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Vol. 15, №3. DOI:10.1002/14651858.CD012600.
17. Arakaki T., Hasegawa J., Nakamura M., Hamada S., Muramoto M., Takita H. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler // Ultrasound Obstet Gynecol. 2015. Vol. 45, №5. P. 539–543. DOI:10.1002/uog.14633
18. Baschat A.A., Magder L.S., Doyle L.E., Atlas R.O., Jenkins C.B., Blitzer M.G. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination // Am J Obstet Gynecol. 2014. Vol. 211, №5. P. 514.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.04.018.
19. Charlotte T., Nguefack M.A., Ako A.T., Dzudie T.N. Nana P.N. Tolefack E.M. Comparison of materno-fetal predictors and short-term outcomes between early and late onset pre-eclampsia in the low-income setting of Douala, Cameroon // Obstetrics & Gynecology. 2018. Vol.142, №2. P. 228–234. DOI:10.1002/ijgo.12531
20. Ghosh S.K., Raheja S., Tuli A., Raghunandan C., Agarwal S. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2013. Vol. 39, №5. P. 881–890. DOI:10.1111 / jog.12006.
21. Guedes-Martins L., Cunha A., Saraiva J., Gaio R., Macedo F., Almeida H. Internal iliac and uterine arteries Doppler ultrasound in the assessment of normotensive and chronic hypertensive pregnant women // Sci Rep. 2014. Vol. 4. P. 3785. DOI:10.1038/srep03785
22. Iacobelli S., Bonsante F., Robillard P.Y. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island // Journal of Reproductive Immunology. 2017. Vol. 123. P. 12–16. DOI:10.1016/j.jri.2017.08.005
23. Li X.L., Guo P.L., Xue Y., Gou W.L., Tong M., Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension // Pregnancy Hypertens. 2016. Vol. 6, № 1. P. 47–52. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
24. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease // Am J Obstet Gynecol. 2013. Vol.2096, №6. P. 544.e1-544.e12. DOI:10.1016/j.ajog.2013.08.019.

25. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., Wright A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Jani J., Molina F.S., de Paco Matallana C., Papantoniou N., Persico N., Plasencia W., Singh M., Nicolaides K.H. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 49, №6. P. 751–755. DOI:10.1002/uog.17399.
26. Van Rijn B.B., Bruinse H.W., Veerbeek J.H., Post Uiterweer E.D., Koenen S.V., van der Bom J.G., Rijkers G.T., Roest M., Franx A. Postpartum circulating markers of inflammation and the systemic acute-phase response after early-onset preeclampsia // *Hypertension.* 2016. Vol. 67. P. 404–414. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06455.
27. Sonek J., Krantz D., Carmichael J., Downing C., Jessup K., Haidar Z., Ho S., Hallahan T., Kliman H.J., McKenna D. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume // *Am J Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 218, №1. P. 126.e1-126.e13. DOI:10.1016/j.ajog.2017.10.024.
28. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D., Verlohren S., Brennecke S., Chantraine F., Klein E., Lapaire O., Llurba E., Ramoni A., Vatish M., Wertaschnigg D., Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 45. P. 241–246. DOI:10.1002/uog.14799
29. Sunjaya A.F., Sunjaya A.P. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia // *J Family Reprod Health.* 2019. Vol. 13, №2. P. 56–69. PMID: 31988641
30. Thangaratinam S., Allotey J., Marlin N., Mol B.W. Development and validation of Prediction models for Risks of complications in Early-onset Pre-eclampsia (PREP): a prospective cohort study // *Health Technol Assess.* 2017. Vol. 21, № 18. DOI:10.3310/hta21180
31. Villa P.M., Marttinen P., Gillberg J. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, №3. P. e0174399. DOI:10.1371/journal.pone.0174399
32. Wojtowicz A., Zembala-Szczerba M., Babczyk D., Kołodziejczyk-Pietruszka M., Lewaczynska O., Huras H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria // *Int J Hypertens.* 2019. №4108271. DOI: 10.1155/2019/4108271.
33. Yliniemi A., Makikallio K., Korpimäki T., Kouru H., Marttala J., Ryyänen M. Combination of PAPP-A, fhCG $\beta$ , AFP, PIGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia // *Clin Med Insights Reprod Health.* 2015. Vol. 9. P. 13–20. DOI:10.4137/CMRH.S21865
34. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennstrom M., Olovsson M., Brennecke S.P., Stepan H., Alleganza D., Dilba P., Schoedl M., Hund M., Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia // *N Engl J Med.* 2016. Vol. 374. P. 13–22. DOI:10.1056/NEJMoa1414838.

## References

1. Boris DA, Kan NE, Tyutyunnik VL, Hovhaeva PA. Patogeneticheskie aspekty preeklampsii [Pathogenetic aspects of preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;12:11-5. Russian.
2. Buryakova SI. Faktory riska rannej preeklampsii i/ili zaderzhki rosta ploda u pacientok s narusheniem matochno-placentarnogo krovotoka v 11-14 nedel' [risk Factors for early preeclampsia and / or fetal growth retardation in patients with impaired utero-placental blood flow at 11-14 weeks]. *Vrach-aspirant.* 2015;68(1.1):121-7. Russian.
3. Volkov VG, Badalova LM. Osobennosti techeniya beremennosti u pervorodyashchih s rannej preeklampsiej [Features of pregnancy in primiparous women with early preeclampsia]. *Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegiryova.* 2019;6(3):145-50. DOI:10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150. Russian.
4. Volkov VG, Granatovich NN, Survillo EV, Cherepenko OV. Retrospektivnyi analiz materinskoj smertnosti ot preeklampsii i eklampsii [Retrospective analysis of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(2):4-90. Russian.
5. Miroshina ED, Tyutyunik NV, Hramchenko NV, Harchenko DK, Kan NE. Diagnostika preeklampsii na sovremennoe etape (obzor literatury) [Diagnostics of preeclampsia at the present stage (literature review)]. *ZHurnal: Problemy reprodukcii.* 2017;23(1):96-102. DOI:10.17116/repro201723196-102. Russian.
6. Mihalyova LM, Gracheva NA, Biryukov AE. Kliniko-anatomicheskie aspekty preeklampsii: sovremennye osobennosti techeniya [Clinical and anatomical aspects of preeclampsia: modern features of the course]. *Arhiv patologii.* 2018;80(2):11-7. DOI:10.17116/patol201880211-17. Russian.
7. Nikolaeva AE, Kajka IA, YUabova EYu., Kutueva FR, Kutusheva GF, Kapustin SI, Kachanova TL. Klinicheskoe znachenie prediktorov preeklampsii. Vozmozhnosti prognozirovaniya [Clinical significance of predictors of preeclampsia. The predictive ability]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;17:30-6. DOI: 10.18565/aig.2017.11.30-36. Russian.

8. Rad'kov OV, Korichkina LN, Sizova OV, Vol'f YuV, Paramonova EK. Biomarkery prognozirovaniya i diagnostiki preeklampsii [Biomarkers for prediction and diagnosis of preeclampsia]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(2):20-4. Russian.
9. Ryabova ES, Badalova LM. Uroven' RARR-A v I trimestre i iskhod beremennosti u pervorodyashchih [the Level of PAPP-A in the first trimester and pregnancy outcome in nulliparous]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2017;24(4):131-6. DOI:10.12737/article\_5a38fa22b94109.69590302. Russian.
10. Sidorova IS, Nikitina NA. Osobennosti patogeneza endotelioza pri preeklampsii [Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;1:72-8. Russian.
11. Sidorova IS, Nikitina NA. Preeklampsiya v centre vnimaniya vracha-praktiki [Preeclampsia in the center of attention of a medical practitioner]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;6:4-9. Russian.
12. Sycheva OYu, Volkov VG, Kopyrin IYu. Ocenka techeniya beremennosti i iskhoda rodov pri ozhireнии: retrospektivnoe kogortnoe issledovanie [Assessment of pregnancy and delivery outcome in obesity: a retrospective cohort study]. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(4):41-5. Russian.
13. Hlestova GV, Karapetyan AO, SHakaya MN, Romanov AYU, Baev OR. Materinskie i perinatal'nye iskhody pri rannej i pozdnej preeklampsii [maternal and perinatal outcomes in early and late preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;6. DOI:10.18565/aig.2017.6.41-47 Russian.
14. Hodzhaeva ZS, Holin AM, Vihlyayeva EM. Rannyya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika [Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;10:4-11. Russian.
15. Aires Rodrigues de Freitas M, Vieira da Costa A, Alves de Medeiros L, da Silva Garrote Filho M, Lemos Debs Diniz A, Penha-Silva N. Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late- and Early-Onset Preeclampsia? *Obstetrics and Gynecology International*. 2018;1:1-12. DOI:10.1155/2018/9628726
16. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;15(3). DOI:10.1002/14651858.CD012600. Review.
17. Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Muramoto M, Takita H. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):539-43. DOI:10.1002/uog.14633
18. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):514.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.04.018.
19. Charlotte T, Nguetack MA, Ako AT, Dzudie TN, Nana PN, Tolefack EM. Comparison of materno-fetal predictors and short-term outcomes between early and late onset pre-eclampsia in the low-income setting of Douala, Cameroon. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;142(2):228-34. DOI:10.1002/ijgo.12531
20. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013; 39(5):881-90. DOI:10.1111 / jog.12006.
21. Guedes-Martins L, Cunha A, Saraiva J, Gaio R, Macedo F, Almeida H. Internal iliac and uterine arteries Doppler ultrasound in the assessment of normotensive and chronic hypertensive pregnant women. *Sci Rep*. 2014;4:3785. DOI:10.1038/srep03785.
22. Iacobelli S, Bonsante F, Robillard PY. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017;123:12-6. doi:10.1016/j.jri.2017.08.005
23. Li XL, Guo PL, Xue Y, Gou WL, Tong M, Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):47-52. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
24. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. DOI:10.1016/j.ajog.2013.08.019.
25. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):751-5. DOI:10.1002/uog.17399.
26. van Rijn BB, Bruinse HW, Veerbeek JH, Post Uiterweer ED, Koenen SV, van der Bom JG, Rijkers GT, Roest M, Franx A. Postpartum circulating markers of inflammation and the systemic acute-phase response after early-onset preeclampsia. *Hypertension*. 2016;67:404-14. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06455.
27. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, Ho S, Hallahan T, Kliman HJ, McKenna D. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers,

and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1-126.e13. DOI:10.1016/j.ajog.2017.10.024.

28. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:241-6. DOI:10.1002/uog.14799

29. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. *J Family Reprod Health.* 2019;13(2):56-69. PMID: 31988641

30. Thangaratnam S, Allotey J, Marlin N, Mol BW, et al. Development and validation of Prediction models for Risks of complications in Early-onset Pre-eclampsia (PREP): a prospective cohort study. *Health Technol Assess.* 2017;21(18). DOI:10.3310/hta21180

31. Villa PM, Martinen P, Gillberg J, et al. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174399. DOI:10.1371/journal.pone.0174399

32. Wojtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczynska O, Huras H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens.* 2019;4108271. DOI: 10.1155/2019/4108271.

33. Yliniemi A, Makikallio K, Korpimäki T, Kouru H, Marttala J, Ryynänen M. Combination of PAPP-A, fhCGβ, AFP, PlGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2015;9:13-20. DOI:10.4137/CMRH.S21865

34. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13-22. DOI:10.1056/NEJMoa1414838.

---

**Библиографическая ссылка:**

Бадалова Л.М. Оценка возможности прогнозирования ранней преэклампсии у первородящих (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №6. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-5.pdf> (дата обращения: 26.11.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16745\*

**Bibliographic reference:**

Badalova LM. Ocenka vozmozhnosti prognozirovaniya rannej prejeklampsii u pervorodjashhiih (obzor literatury) [Evaluation of the possibility of prediction of early pre-eclampsia in animators (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Nov 26];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16745

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/e2020-6.pdf>