

## ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ЭКЛАМПСИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

**Цель исследования** – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы эпидемиологии, патогенеза, новых методов диагностики, лечения и профилактики преэклампсии и эклампсии у беременных женщин.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 42 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

**Результаты.** По результатам анализа научных данных обновлено представление о патогенезе преэклампсии и эклампсии. В обзоре описаны возможные осложнения беременности и родов, ассоциированные с данной патологией, освещены вопросы ранних и эффективных способов верификации заболевания у беременных и методы профилактики данного заболевания.

**Заключение.** Преэклампсия и эклампсия сопровождаются высоким риском развития различных акушерских осложнений вплоть до летального исхода у матери и плода, что делает это актуальной проблемой. Проведенный анализ свидетельствует, что современные методы диагностики и профилактики данного заболевания позволяют улучшить исход беременности и сохранить здоровье матери и плода.

**Ключевые слова:** преэклампсия; эклампсия; sFlt-1; elabela; скрининг

Petrov Yu.A., Kupina A.D.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

### PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA: PROSPECTS FOR DIAGNOSTICS AND PREVENTION

**The aim of the research** – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature covering the issues of epidemiology, pathogenesis, new methods of diagnosis, treatment and prevention of preeclampsia and eclampsia in pregnant women.

**Materials and methods.** The analysis of 42 domestic and foreign sources of literature on this topic.

**Results.** According to the scientific analysis, the understanding of the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia has been updated. The review describes the possible complications of pregnancy and childbirth associated with this pathology, highlights the issues of early and effective ways to verify the disease in pregnant women and methods of preventing this disease.

**Conclusion.** Preeclampsia and eclampsia are associated with a high risk of developing various obstetric complications up to the death of the mother and fetus, which makes these the urgent problem. The analysis shows that modern methods of diagnosis and prevention of this disease will improve the outcome of pregnancy and maintain the health of the mother and fetus

**Key words:** preeclampsia; eclampsia; sFlt-1; elabela; screening

В настоящее время вопросам охраны материнства и детства уделяется особое внимание. Во-первых, это связано с тенденцией уменьшения числа родившихся детей, наблюдающейся с 2014 года. По данным Росстата, за январь-март 2019 года родилось на 35,5 тысяч меньше, чем в 2018 году [1]. Неблагоприятная демографическая обстановка, также включающая превалирование смертности над рождаемостью, регрессивный тип возрастного состава населения, и экономический спад в России обуславливают необходимость разработки мероприятий, направленных на повышение рождаемости и сохранении здоровья матери и ребенка. Во-вторых, данная проблема становится особенно актуальной в современном обществе ввиду увеличения общесоматической заболеваемости населения (в том числе органов репродуктивной системы), более поздним наступлением беременности у женщин в развитых

странах (после 30 лет), а в связи с этим избыточными овуляциями и формированием «эколого-репродуктивного диссонанса», который на сегодняшний день рассматривается как причина роста гиперпластических и злокачественных заболеваний у молодых женщин [2].

По данным ВОЗ, в структуре материнской смертности второе место занимают гипертензивные нарушения. В настоящее время нет данных, позволяющих сделать вывод о снижении влияния данных расстройств на исход беременности и родов. В различных странах гипертензивные нарушения становятся причиной смерти 10-25 % женщин [3]. Особое место среди всех гипертензивных патологий занимает преэклампсия, представляющая собой мульти-системное патологическое состояние, формирующееся после 20-й недели гестации и включающее триаду клинико-лабораторных признаков: повыше-

#### Корреспонденцию адресовать:

ПЕТРОВ Юрий Алексеевич,  
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29,  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.  
E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

#### Информация для цитирования:

Петров Ю.А., Купина А.Д. Преэклампсия и эклампсия: перспективные возможности диагностики и профилактики // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 54-60.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10023

ние артериального давления (АД), отеки и протеинурию [4].

В РФ артериальная гипертензия наблюдается у 10-30 % беременных женщин и приводит к летальному исходу 15-20 % родильниц. Частота развития преэклампсии на территории России составляет около 8 % [5, 6]. Она является причиной увеличения не только материнской, но и перинатальной смертности, а также инвалидизации новорожденных. Среди наиболее опасных осложнений преэклампсии выделяют отек, кровоизлияние и отслойку сетчатки, отек легких, острое нарушение мозгового кровообращения, отек мозга с развитием синдрома вклинения продолговатого мозга, преждевременную отслойку плаценты, развитие полиорганной недостаточности, HELLP-синдрома (регистрируется у 10-20 % женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией), а также эклампсии, которая представляет собой судорожный приступ (или их серию) у беременной, возникший на фоне преэклампсии [5, 7, 8].

По данным статистики, преэклампсия примерно в 8 % случаев переходит в эклампсию, что может произойти не только в период беременности и родов, но и в послеродовом периоде — до 45 % случаев (согласно классификации, поздняя эклампсия регистрируется в течение 28 дней после родов и составляет около 16-20 % в структуре послеродовой формы) [3]. Кроме того, изменение состояния беременной, от умеренной преэклампсии до тяжелой эклампсии, может занять всего несколько часов или даже минут, а осложнения последней являются генерализованными, полиорганными и отличаются более высоким процентом летальности матери и плода [9]. Клинически заподозрить ухудшение состояния женщины можно на основе появления новых жалоб на головную боль, нарушения зрения, опоясывающие боли и боли в эпигастрии/правом подреберье [7].

К сожалению, на современном этапе единственным высокоэффективным методом лечения является экстренное прерывание беременности, хотя это полностью не исключает риск развития преэклампсии и эклампсии в послеродовом периоде [3, 10]. Большинство осложнений данных состояний можно предотвратить при условии оказания ранней квалифицированной медицинской помощи беременным женщинам. Однако до сих пор не существует высокочувствительных методов скрининга и диагностики пациенток на начальных стадиях заболевания, а также эффективных методов профилактики и лечения, что обуславливает необходимость их разработки и более глубокого изучения этиопатогенеза преэклампсии и эклампсии.

Механизм развития преэклампсии до сих пор до конца не изучен, однако выяснены основные звенья

патогенеза. Согласно современным представлениям, центральным нарушением при преэклампсии является системная эндотелиальная дисфункция [11]. Нарушение процессов имплантации и децидуальных изменений *aa. spirales* приводит к недостаточной перфузии плаценты. Ремоделирование маточных сосудов во время беременности заключается в утрате гладкомышечных клеток и пролиферации эндотелия, что обуславливает их резистентность к действию сосудосуживающих веществ и постоянный уровень васкуляризации. Итогом нарушения данных процессов являются ишемия и гипоксия плаценты, а затем множественные инфаркты, образование гематом между стенкой матки и плацентой, острый атероз и тромбоз фето-плацентарных сосудов [9].

Клинические признаки заболевания проявляются, когда в системный кровоток поступают vasoактивные вещества, выделяемые плацентой в ответ на снижение перфузии. В частности, увеличивается синтез растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы 1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1*) и эндоглина [12, 13]. Антиангиогенный медиатор *sFlt-1* представляет собой форму эндотелиального фактора роста (VEGF). Его антиангиогенное действие заключается в связывании проангиогенных веществ — VEGF и плацентарного фактора роста (*placental growth factor, PlGF*), который обеспечивает кровоснабжение плаценты и трофобласта [14-16]. Таким образом, нарушаются процессы васкуляризации плацентарной площадки, матки и наружного слоя клеток бластоцисты, что приводит к патологическому изменению её функций: прикрепление и инвазия в эндометрий, иммуносупрессия, ремоделирование кровеносных сосудов, формирование эктодермальной части плаценты [17, 18].

Изучение роли регуляторов ангиогенеза в патогенезе преэклампсии и эклампсии позволило ученым использовать данные показатели для ранней диагностики заболевания. Содержание плацентарного фактора роста, обладающего проангиогенной активностью, начинает увеличиваться с 12-й недели гестации и достигает пика в середине третьего триместра беременности (30-я неделя) [12, 14]. В норме, под влиянием возрастающей концентрации в крови *sFlt-1*, наблюдается снижение содержания *PlGF* (34-37-я недели гестации). Увеличение синтеза антиангиогенных веществ обусловлено подготовкой женщины к родам и способствует ремоделированию маточно-плацентарных сосудов, что позволяет снизить кровопотери [9]. Таким образом, при нормально протекающей беременности соотношение растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста изменяется в следующем порядке: повышается на 12-14-й неделе, дости-

#### Сведения об авторах:

ПЕТРОВ Юрий Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

КУПИНА Анастасия Дмитриевна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: anastasya1997@bk.ru

гает минимума на 25-33-й неделе, а затем наблюдается второй пик в конце беременности (после 37-й недели) [13, 16, 18].

Исходя из вышеописанных проявлений эндотелиальной дисфункции и изменения содержания ангиогенных веществ при преэклампсии, становится понятным, что соотношение sFlt-1 / PlGF у пациенток с данной патологией возрастает из-за дефицита PlGF вследствие его связывания ложными рецепторами sFlt-1. В современных исследованиях было показано, что нарушения соотношения этих веществ могут быть зарегистрированы за месяц до манифестации преэклампсии (таб.) [13, 17]. Широкое использование данного метода ранней диагностики позволит снизить количество госпитализаций, изменить тактику ведения беременных, облегчить проведение дифференциальной диагностики и сохранить здоровье матери и плода.

Аналогичным действием обладает и второй ангиогенный медиатор эндоглин. Он представляет собой ложный рецептор, связывающий трансформирующий ростовой фактор-β (TGF-β), который регулирует пролиферацию и дифференцировку различных клеток. Исследование изоформ трансформирующего ростового фактора-β в крови беременных с преэклампсией позволило выявить снижение концентрации TGF-β3 на ранних стадиях данной патологии [19, 20].

Преэклампсия и эклампсия сопровождаются дисбалансом свертывающей и противосвертывающей систем с преобладанием влияния первой. Развитие полиорганной недостаточности и отеков различных органов (легких, головного мозга, печени и других) связано с повышением вязкости крови и тромбозом артериол и сосудов микроциркуляторного русла [21, 22]. Эти нарушения обусловлены снижением концентрации плацентарного и эндотелиального факторов роста, которые в норме стимулируют синтез простаглицина (Pgl<sub>2</sub>). Pgl<sub>2</sub> является антагонистом тромбоксана A<sub>2</sub>, вызывает расширение кровеносных сосудов, усиливает действие гепарина и активирует аденилатциклазу в тромбоцитах, тем самым препятствуя их агрегации и образованию

тромбов. Снижение выработки простаглицина приводит к нарушению центральной и периферической гемодинамики, гиповолемии, тромбозам, тромбоэмболиям и артериальной гипертензии [23].

Также у пациенток с преэклампсией и эклампсией обнаружены изменения состояния иммунной системы. Дисбаланс иммунной системы рассматривается в настоящее время как один из ключевых звеньев патогенеза. В исследованиях выявлено, что у женщин с умеренной преэклампсией повышено содержание маркеров воспаления: фактор некроза опухоли-α (TNFα), интерлейкины (IL) 1, 2, 4, 8. У женщин с тяжелой преэклампсией уровень IL-2 и IL-8 и TNFα соответствует уровню при умеренной преэклампсии, а содержание IL-4 и IL-1 превышает показатели предыдущей группы. Также у беременных с данной патологией наблюдается гиперактивация системы комплимента (увеличение продукции C3-, C4-, C5a-компонентов, фактора H и C1-ингибитора), а также IgM. Таким образом, можно сделать вывод об иммуносупрессорной направленности перестройки иммунной системы беременной, что в дальнейшем приводит к стимуляции фагоцитарной системы и гиперпродукции IL-1, уровень которого коррелирует с тяжестью состояния женщины. Также установлена зависимость изменения содержания антипротеаз, продуктов перекисного окисления липидов, C-реактивного белка от тяжести течения преэклампсии [24-26].

В новых исследованиях на животных было выявлено, что применение IL-4 при гипоксии матки и артериальной гипертензии улучшает васкуляризацию матки и плаценты, снижает АД, уровень аутоантител и NK-клеток. Более подробное изучение иммунных нарушений при преэклампсии позволит расширить способы лечения и улучшить прогноз для пациентов [27].

При преэклампсии наблюдаются нарушенная инвазия трофобласта, срыв ремоделирования спиральных артерий, тромбоз, гиперактивация системы коагуляции, образование атероматозных бляшек в просвете сосудов, что ведет к неадекватной маточно-плацентарной перфузии и фетоплацентарной

Таблица

**Оценка риска развития преэклампсии в зависимости от соотношения биомаркеров sFlt-1/ PlGF [13]**

Table

**Risk assessment of preeclampsia depending on the ratio of sFlt-1 / PlGF biomarkers [13]**

Соотношение биомаркеров sFlt-1/ PlGF	Риск развития преэклампсии в течение месяца
Более 85 (на 20-33-й неделе гестации)	Высокий
Более 110 (на 34-й и более неделе)	
От 38 до 85 (на 20-33-й неделе гестации)	Средний
От 38 до 110 (на 34-й и более неделе гестации)	
Менее 38	Низкий (высокая достоверность в течение 1 недели после теста)

**Information about authors:**

PETROV Yuriy Alekseevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

KUPINA Anastasia Dmitrievna, clinical resident, department of obstetrics and gynecology N 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: anastasya1997@bk.ru

недостаточности. В этой ситуации возникает дисбаланс между высвобождением и метаболизмом эндотелина и оксид азота (NO) в плаценте и экстра-плацентарных тканях [28]. Вазоконстрикция, обусловленная вышеописанной эндотелиальной дисфункцией, ассоциирована с потерей контроля сосудистого тонуса, что приводит к гипертонии и повреждению печени. Увеличение проницаемости клубочковых капилляров проявляется протеинурией ( $> 0,3$  г/сут); повышенная проницаемость эндотелия капилляров вызывает гемоконцентрацию и отек; нарушение механизма коагуляции — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) [29, 30].

Следовательно, можно сделать вывод о существовании прямой связи между материнскими клиническими проявлениями преэклампсии и тяжестью повреждения эндотелиальных клеток и системной эндотелиальной дисфункцией. Эндотелий располагается во всем организме, во всех кровеносных сосудах, а значит, преэклампсия и эклампсия — это генерализованные синдромы, затрагивающие все органы и системы [28]. В недавних исследованиях был обнаружен белковый гормон Elabela, состоящий из 32 аминокислот и находящийся в тесной взаимосвязи с важной сигнальной молекулой — апелином, которая оказывает положительный ионотропный эффект на миокард, стимулирует выработку NO и вызывает вазодилатацию, является нейромедиатором, участвует в регуляции апоптоза и пролиферации клеток [29, 31]. Elabela синтезируется во многих тканях организма, включая сердце, щитовидную железу и плаценту. Его физиологическая роль заключается в стимулировании ангиогенеза в тканях плаценты и регуляции инвазии трофобласта. Ветвление сосудистой сети плаценты обусловлено паракринными эффектами Elabela на эндотелиальные клетки, а также гормон участвует в регуляции диуреза, что при физиологическом течении беременности препятствует развитию у женщин артериальной гипертонии и обеспечивает адекватную перфузию плаценты. Данный гормон является эндогенным лигандом рецепторов апелина, которые расположены в цитоплазме синцитиотрофобласта, ворсинах хориона и в децидуальных клетках плаценты [32].

Исследования пациенток с преэклампсией, развившейся после 34-й недели беременности, позволили установить, что у них снижены уровни как гормона Elabela, так и апелина и NO [28, 32, 33]. Дефицит данного гормона приводит к нарушению плацентарного ангиогенеза, процессов имплантации трофобласта, ремоделирования аа. spirales, а также увеличению апоптоза плацентарных клеток, усилению перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов и активных форм кислорода, обладающих цитотоксическим и цитолитическим действием. Снижение уровня указанных маркеров было выявлено и в крови у новорожденных. Причем, тяжесть состояния матери коррелировала с уровнем маркеров в крови. Дальнейшее изучение роли апелина и гормона Elabela в развитии преэ-

клампсии позволит усовершенствовать методы диагностики данного заболевания, а также создать новый способ патогенетически обоснованного лечения беременных [28].

Другим перспективным методом лечения является использование магнитных микроносителей у данной группы пациенток. Их применение позволило снизить уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 на 40 %, а также уменьшить связывание и увеличить более чем в 2 раза содержание плацентарного фактора роста *in vitro* [34]. Исследование данного метода позволит восстановить баланс проангиогенных медиаторов и предотвратить развитие эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время особое внимание уделяется перинатальному скринингу. Изучение содержания белка PAPP-A, который оказывает ауто- и паракринное воздействие и принимает участие в процессах имплантации трофобласта, позволило оценить развитие преэклампсии [35]. Согласно современным данным, снижение уровня данного белка на ранних сроках беременности ассоциировано не только с повышенным риском развития преэклампсии, но также и с задержкой внутриутробного развития плода, внутриутробной гипотрофией, преждевременными родами и мертворождением [36]. Низкое содержание хорионического гонадотропина (ХГЧ) в течение первых 2 недель беременности также является предиктором развития преэклампсии. Комбинация тестов на PAPP-A, ХГЧ и динамическое определение уровня артериального давления позволяет более точно спрогнозировать возникновение данной патологии на ранних сроках гестации [37]. Маркером задержки внутриутробного развития плода и высокого риска антенатальной гибели является увеличение соотношения альфа-фетопротеина (АФП)/ PAPP-A. Уровень АФП повышен у пациенток с преэклампсией во II-III триместрах беременности и во время родов [38]. Другими биологическими маркерами, позволяющими оценить состояние фетоплацентарной системы, являются свободный эстриол и ингибин А. Повышение содержания ингибина А и снижение свободного эстриола указывает на повышенный риск развития тяжелой преэклампсии, а также мертворождения, внутриутробную задержку роста плода, преждевременную отслойку плаценты [39, 40].

В настоящее время внимание уделяется способам предупреждения развития данного заболевания у беременных. В рекомендациях ВОЗ указаны меры, направленные на профилактику преэклампсии и эклампсии. Доказанными и наиболее эффективными из них являются саплементация групп высокого риска по дефициту кальция препаратами кальция в дозе 1,5-2,0 г/сут, назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (аспирин 75 мг) для предотвращения нарушения гемостаза, а также курса инъекций  $MgSO_4$  при высоком риске эклампсии [3, 41, 42].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что преэклампсия и эклампсия



сопряжены с высоким риском развития осложнений течения беременности и родов, в том числе летального исхода у матери и плода. Ранняя диагностика, разработка эффективных и безопасных методов лечения и профилактики данного патологического состояния являются актуальными проблемами в современном акушерстве и гинекологии. Только оказание своевременной и эффективной медицинской помощи женщинам с преэклампсией и

эклампсией позволит снизить материнскую и перинатальную смертность.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов:

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Operational data of Rosstat dated February 5, 2020. «Operational data on the natural movement of the population of the Russian Federation». Available at: <http://www.statdata.ru/russia>. Accessed 06.04.2020. Russian (Оперативные данные Росстата от 05.02.2020 «Оперативные данные по естественному движению населения Российской Федерации» (сведения выгружаются из Единого государственного реестра записей актов гражданского состояния (ЕГР ЗАГС). <http://www.statdata.ru/russia>. Дата обращения 06.04.2020)
- Khamoshina MB, Lebedeva MG, Simonovskaya KhYu. Ecological and reproductive dissonance of the XXI century: to prevent negative consequences. Newsletter. M.: StatusPraesens, 2015. 24 p. Russian (Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Симоновская Х.Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2015. 24 с.)
- WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2014. 39 p. Available at: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548335/ru/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/ru/). Accessed 06.04.2020.
- Kan NE, Bednyagin LA, Dolgushina NV, Tyutyunnik VL, Hovkhaeva PA, Sergunina OA et al. Clinical and anamnestic risk factors for the development of preeclampsia in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (6): 39-44. Russian (Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А. и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных //Акушерство и гинекология. 2016. № 6. С. 39-44.) doi:10.18565/aig.2016.6.39-44
- Sidorova IS, Nikitina NA, Guseva EV. Results of a confidential audit of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in Russia in 2017-2018. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; (1): 119-127. Russian (Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017-2018 гг. //Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 119-127.) doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127
- Chulkov VS. Arterial hypertension in pregnant women: definition, classification, diagnosis, management tactics, prevention of complications. *Cardiology: News. Opinions. Training*. 2016; 3(10): 34-42. Russian (Чулков В.С. Артериальная гипертензия у беременных: определение, классификация, диагностика, тактика ведения, профилактика осложнений //Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 3(10). С. 34-42.)
- Adamyan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV, Belokrinnitskaya TE, Belomestnov SR, Bratishchev IV et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia Eclampsia. Clinical recommendations. M., 2016. 72 p. Russian (Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокринницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации. Москва, 2016. 72 с.)
- Bitsadze VO, Makatsaria AD, Strizhakov AN, Chervenak FA. Life-threatening conditions in obstetrics and perinatology. M.: MIA, 2019. 672 p. Russian (Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стрижаков А.Н., Червенак Ф.А. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: МИА, 2019. 672 с.)
- Yusupova ZS, Novikova VA, Olenev AS. Modern ideas about preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prognosis. *Practical Medicine*. 2018; (6): 45-51. Russian (Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование //Практическая медицина. 2018. № 6. С. 45-51.)
- Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the management of patients with preeclampsia. *Anesthesiology Clinics*. 2017; 35: 95-106.
- Shabal'din AV, Simonova TA, Lisachenko GV. The role of alpha-fetoprotein in the pathogenesis of congenital malformations of the fetus. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2007; (3): 16-19. Russian (Шабалдин А.В., Симонова Т.А., Лисаченко Г.В. Роль альфа-фетопропротеина в патогенезе врожденных пороков развития плода //Мать и Дитя в Кузбассе. 2007. № 3. С. 16-19.)
- Ivanets Tyu, Alekseeva ML, CAS NE, Tyutyunnik VL, Amiraslanov EU, Nasonova DM, Fanchenko ND. Diagnostic value of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 determination as pre-eclampsia markers. *Reproduction problems*. 2015; 21(4): 129-133. Russian (Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Насонова Д.М., Фанченко Н.Д. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии //Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 4. С. 129-133.) doi: 10.17116/repro2015214129-133

13. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S et al. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0156013. doi: 10.1371/journal.pone.0156013
14. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *Journal of human hypertension*. 2017; 31(12): 782-786. doi: 10.1038/jhh.2017.61.
15. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018; 38(2): 95-101. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.95.
16. Zhu M, Ren Z, Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016; 311(3): R505-521. doi: 10.1152/ajpregu.00137.2016.
17. Levine R. J. Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New Engl J of Med*. 2004; 350(7): 672-683.
18. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015; 45(3): 241-246. doi: 10.1002/uog.14799
19. Li X, Tan H, Chen M, Zhou S. Transforming growth factor beta 1 related gene polymorphisms in gestational hypertension and preeclampsia: A case-control candidate gene association study. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12: 155-60. doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.010.
20. Vtorushina VV, Kharchenko DK, Krechetova LV, Astashkin EI, Kan NE. The content of isoforms of transforming growth factor  $\beta$  in the blood of pregnant women with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; (2): 68-73. Russian (Вторушина В.В., Харченко Д.К., Кречетова Л.В., Асташкин Е.И., Кан Н.Е. Содержание изоформ трансформирующего фактора роста  $\beta$  в крови беременных с преэклампсией //Акушерство и гинекология. 2019. № 2. С. 68-73.) doi.org/10.18565/aig.2019.2.68-73.
21. Baptista FS, Bortolotto MR, Bianchini FR, Krebs, VLJ, Zugaib, M, Francisco RPV. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2018; 11: 81-86. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.012.
22. Galina TV, Devyatova EA, Gagaev ChG. Preeclampsia: new aspects of pathogenesis, the concept of screening and prevention. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2017; 17(3): 66-78. Russian (Галина Т.В., Девятова Е.А., Гагаев Ч.Г. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3(17). С. 66-78.)
23. Dodkhoeva MF, Olimova FZ. Modern theories of etiopathogenesis and prevention of preeclampsia. *Avicenna Bulletin*. 2017; (4): 537-543. Russian (Додхоева М.Ф., Олимова Ф.З. Современные теории этиопатогенеза и профилактики преэклампсии //Вестник Авиценны. 2017. № 4. С. 537-543.)
24. Vorontsova NS. Immunometabolic disorders with varying severity of preeclampsia: autoref. dis. ... cand. honey. of sciences. Kursk, 2014. 107 p.) (Воронцова Н.С. Иммунометаболические нарушения при различной степени тяжести преэклампсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2014. 22 с.)
25. Kurmanova AM, Dzoiz LS, Bazylbekova ZO, Utesheva ZhA. Immunopathological processes in eclampsia (review). *AGIUV bulletin*. 2015; (3-4): 6-12. Russian (Курманова А.М., Дзоиз Л.С., Базылбекова З.О., Утешева Ж.А. Иммунопатологические процессы при эклампсии (обзор) //Вестник АГИУВ. 2015. № 3-4. С. 6-12.)
26. Afanasyeva AA, Smirnova OV, Rzhetskaya NV, Martyushova EA. Oxidative stress and preeclampsia. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019; (4): 107-117. Russian (Афанасьева А.А., Смирнова О.В., Ржевская Н.В., Мартюшова Е.А. Оксидативный стресс и преэклампсия //Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. № 4. С. 107-117.)
27. Cottrell JN, Amaral LM, Harmon A, Cornelius DC, Cunningham MW, Vaka VR et al. Interleukin-4 supplementation improves the pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia in RUPP rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2019; 316(2): R165. doi: 10.1152/ajpregu.00167.2018.
28. Deniz R, Baykus Y, Ustebay S, Ugur K, Yavuzkir S, Aydin S. Evaluation of elabela, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venules of newborns. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019; 9(7): 907-912. doi: 10.1080/01443615.2019.1572727
29. Eberlé D, Marousez L, Hanssens S, Knauf C, Breton C, Deruelle P, Lesage J. Elabela and Apelin actions in healthy and pathological pregnancies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019; 46: 45-53. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.003
30. Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV. Imitators of severe preeclampsia: issues of differential diagnosis and multidisciplinary management. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019; (1): 70-77. Russian (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения //Акушерство, гинекология и репродукция. 2019. № 1. С. 70-77.)
31. Kuznetsova VL, Solovyova AG. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. Modern problems of science and education. 2015; (4). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>. Accessed 04.04.2020. Russian (Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>. Дата обращения 04.04.2020.)
32. Hassan SS, Gomez-Lopez N. Reducing maternal mortality: can elabela help in this fight? *Lancet*. 2019; 394(10192): 8-9. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30543-4.

33. Zhou L, Sun H, Cheng R, Fan X, Lai S, Deng C. ELABELA, as a potential diagnostic biomarker of preeclampsia, regulates abnormally shallow placentation via APJ. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019; 316(5):E773-E781. doi: 10.1152/ajpendo.00383.2018.
34. Trapiella-Alfonso L, Alexandre L, Fraichard C, Pons K, Dumas S, Huart L et al. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Functionalized Magnetic Beads in a Microfluidic Device to Improve the Angiogenic Balance in Preeclampsia. *Hypertension*. 2019; 74: 145-153. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12380.
35. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Biomarkers in preeclampsia. Biomarkers of Kidney Disease. *Academic Press*. 2011: 385-426.
36. Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, Jovanovska V, Boshku AA, Todorovska I et al. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy-An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(9): 1475-1479. doi: 10.3889/oamjms.2019.348.
37. Nwabuobi C, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Lockwood CJ, Kayisli UA. hCG: biological functions and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(10): 2037. doi: 10.3390/ijms18102037.
38. Settiyanan T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S et al. Association between isolated abnormal levels of maternal serum unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(13): 2093-2097. doi: 10.3109/14767058.2015.1075503.
39. Verma S, Pillay P, Naicker T, Moodley J, Mackraj I. Placental hypoxia inducible factor-1alpha & chop immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018; 220: 18-24.
40. Petrov YuA. Family health is the health of the nation. М.: Medicinskaya kniga, 2020. 320 p. Russian (Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. М.: Медицинская книга, 2020. 320 с.)
41. Roberge S, Nicolaides K, Hyett JDS, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(2): 110-120.
42. Omotayo MO, Dickin KL, O'Brien KO, Neufeld LM, De Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium supplementation to prevent preeclampsia: Translating guidelines into practice in low-income countries. *Advances in Nutrition*. 2016; 7(2): 275-278. doi.org/10.3945/an.115.010736.

\* \* \*