

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Д. П. Телицын

В обзоре литературы о возможных причинах развития ранней преэклампсии освещена актуальность проблемы, механизмы формирования ранней преэклампсии. Дан краткий обзор предикторов ранней преэклампсии: растворимой fms-тирозинкиназы-1, растворимого эндоглина, ассоциированного с беременностью протеина А плазмы, ингибина А, альфа-фетопротеина, неконъюгированного эстриола. Учитывая начало развития ранней преэклампсии на этапе формирования плаценты, следует искать плацентарные маркеры преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, растворимая fms-тирозинкиназа-1, эндоглин, ассоциированный с беременностью протеин А плазмы, ингибин А, неконъюгированный эстриол.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия встречается при развитии 2–5 % беременностей и вносит ощутимый вклад в материнскую и перинатальную смертность [1–2]. Материнская смертность от осложнений, связанных с отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами во время беременности, по данным официальной статистики выросла в РФ в 2013 г. на 13,8 % по сравнению с 2012 г. [3].

Преэклампсия в настоящее время определяется как специфическое для второй половины беременности осложнение, которое диагностируется при возникновении *de novo* артериальной гипертензии (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.) и протеинурии (более 0,3 г/л) после 20–22 недель гестации [4].

До сих пор единственным методом лечения преэклампсии остается своевременное родоразрешение, поэтому наиболее актуальным направлением в современном акушерстве является поиск ранних эффективных предикторов развития преэклампсии, ее профилактики и раннее начало лечения.

Согласно современным представлениям преэклампсия может манифестировать до 34 недель (раннее начало) и после 34 недель (позднее начало), во время родов или в послеродовом периоде. Ранняя преэклампсия ассоциируется с синдромом задержки роста плода (СЗРП), недостаточной перфузией плаценты, дисбалансом уровня ангиогенных, антиангиогенных факторов и маркеров функционирования плаценты. Преэклампсия с поздней манифестацией чаще связана с метаболическим синдромом у беременных [5–7].

В современной практике ранняя преэклампсия рассматривается как трехступенчатое заболевание. Первая стадия характеризуется нарушением процессов ремоделирования спиральных артерий и поверхностной инвазией цитотрофобласта в спиральные артерии, что приводит к снижению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии и оксидативному стрессу. Вторая стадия характеризуется способностью измененной плаценты продуцировать один или нескольких факторов, разрушающих сосудистые клетки, и вызывать эндотелиальную дисфункцию. Следствием эндотелиальной дисфункции служит синтез ишемизированной плацентой антиангиогенных факторов, усиливающих вазоконстрикцию, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и плацентарный эндоглин. Кроме того, ухудшение почечного кровотока и снижение скорости клубочковой фильтрации на фоне вазоконстрикции приводят к увеличению продукции альдостерона и повышению чувствительности клубочков к ангиотензину. Указанные процессы способствуют задержке жидкости и натрия, а также увеличению проницаемости клубочков почек для макромолекул, вследствие чего развиваются клинические симптомы заболевания: гипертензия, отеки и протеинурия [8]. Течение ранней преэклампсии более тяжелое и коррелирует в последующем с развитием полиорганной недостаточности и повышенным риском сердечно-сосудистых, бронхо-легочных заболеваний, а также заболеваний почек и печени [9–10].

Цель работы – провести анализ (обзор литературы) использования молекулярно-генетических предикторов для прогноза ранней преэклампсии.

MOLECULAR-GENETIC PREDICTORS OF EARLY PRE-ECLAMPSIA

L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, D. P. Telitsyn

References concerning possible causes of early preeclampsia have been reviewed. The urgency of the problem, the early pre-eclampsia formation mechanisms have been highlighted. A short review of the predictors of early pre-eclampsia: soluble fms-tyrosine kinase-1, soluble endoglin, pregnancy-associated plasma protein A, inhibin A, alpha-fetoprotein, unconjugated estriol is presented. Given early development of early pre-eclampsia at the placenta formation stage placental markers of pre-eclampsia should be checked.

Keywords: pre-eclampsia, soluble fms-tyrosine kinase-1, soluble endoglin, pregnancy-associated plasma protein A, inhibin A, unconjugated estriol.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что с развитием преэклампсии ассоциировано более 100 полиморфных вариантов генов, в частности, генов метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и др. Однако необходимо отметить, что различия в методике определения степени тяжести преэклампсии в совокупности проанализированных аллельных вариантов генов в разных выборках, определяют неоднозначность результатов, полученных разными авторами [11]. Так, в исследованиях И. П. Халфорд-Князевой [12] выделение генов рецепторов 1-го и 2-го типов для ангиотензина II и синтазы оксида азота статистически значимо превышала таковую у женщин с физиологическим течением беременности. В другом литературном анализе [13] наличие полиморфизмов генов-регуляторов сосудистого тонуса (ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной синтазы оксида азота), у предрасположенных к гипертензивным осложнениям существенно повышает риск развития преэклампсии.

В настоящее время у человека известно более 1 600 микроРНК. В то же время биологическое значение только нескольких из них достаточно четко расшифровано. Установлена роль отдельных микроРНК в нормальных процессах имплантации, инвазии трофобласта, в формировании ворсинчатого дерева плаценты, развитии плода, а также указано на значение микроРНК в осуществлении иммунологической толерантности организма матери к тканям плода во время беременности. Отмечены микроРНК, ассоциированные с иммуносупрессией. Установлены изменения профиля микроРНК, ассоциированные с развитием преэклампсии, гестационного сахарного диабета, задержкой роста плода, преждевременными родами. Более того, профиль микроРНК может использоваться и в качестве прогностических показателей ведущих осложнений беременности и родов уже на ранних сроках, до их клинической манифестации [14].

К клиническим факторам риска развития преэклампсии относят ожирение, преэклампсию в анамнезе, первые роды, старший возраст, сахарный диабет, преэклампсию в семье, многоплодную беременность, тромбофилии, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек, долгий промежуток между беременностями [15–16]. Однако специфичность и чувствительность оценки клинических факторов риска достаточно низкая.

Немаловажное значение в развитие преэклампсии отводится усиленному влиянию симпатoadренальной системы. Так, при наличии метаболических нарушений и развитии преэклампсии у беременных женщин уровень эндоглина-1 в I триместре как маркера повреждения эндотелия сосудов фетоплацентарного комплекса в 80 % случаев повышается в 5,1 раза по отношению к группе женщин с нормально протекающей беременностью. При этом у беременных с ранней преэклампсией отмечено повышение и уровня кортизола в 1,6 раза, и уровня адреналина на 31 %. При метаболических нарушениях повышение уровня вазопрессорных и стресс-рилизинг (либерины) гормонов и медиаторов

способствуют формированию ангиоспастических процессов в женском организме, нарушению кровотока в системе «мать-плацента-плод» и потенцированию развития преэклампсии, и задержку роста плода. Такая избыточная активация некоторых медиаторов и гормонов симпатoadренальной системы при «метаболическом синдроме» косвенно указывает на присутствие неадекватного функционирования эндотелия сосудов и возможность развития преэклампсии, что, вероятно, связано с большей степенью выраженности нарушений механизмов гормонального и рецепторного регулирования, а также преобладанием вазоспастических процессов на фоне центрально-периферической дезинтеграции [17]. Другое исследование по изучению ассоциации полиморфизма генов провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 β (+3953 C/T, rs1143634), интерлейкина 6 (-174C/G, rs1800795) и фактора некроза опухоли- α (-308 G/A, rs1800629) у женщин с повышенным риском развития преэклампсии указало роль гетерозиготного носительства по полиморфизму -308GA гена фактора некроза опухоли- α как маркеров генетической предрасположенности к преэклампсии [18].

Развивая теорию синдрома системного воспалительного ответа, ряд авторов исследовал роль гомоцистеина в развитии преэклампсии и связанных с ней осложнений. Согласно данным современной литературы повышенный уровень гомоцистеина – фактор риска развития ряда акушерских осложнений, в том числе и преэклампсии [19–22]. Все детали механизма патологического действия гипергомоцистеинемии до конца не изучены. Предполагается, что гомоцистеин приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск развития тромбозов. Среди всех известных генетических причин гипергомоцистеинемии наиболее частой является мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T-аутосомно-рецессивная мутация, при которой нуклеотид цитозин (C) в позиции 677 заменен на тимидин, что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. При дефиците MTHFR происходит нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин, что приводит к повышению в крови гомоцистеина [19].

Тромбогенное действие гомоцистеина может быть связано с повреждением клеток эндотелия неспецифическим ингибированием синтеза простагличина, активацией фактора V, торможением активации протенина C, даун-регуляцией экспрессии тромбомодулина, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и оксида азота, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток. Было показано, что концентрация гомоцистеина в крови коррелирует с концентрацией фибронектина в клетках, является причиной оксидативного стресса, что указывает на важную роль гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее изучение механизмов реализации ген-ассоциированных врожденных факторов риска развития преэклампсии

и другой акушерской патологии позволит прогнозировать их на прегравидарном этапе и ранних сроках гестации с целью своевременной профилактики [23].

Важная роль отводится внутриутробной инфекции и инфицированию в ранние сроки беременности как факторам возникновения плацентарной недостаточности и преэклампсии. Под влиянием инфекции возникает патологический ответ иммунной системы, развитие системного воспалительного ответа, нарушение инвазии трофобласта с формированием плацентарной ишемии, приводящее к патологическим изменениям в системе «мать-плацента-плод» [24]. Формирование неполного ремоделирования спиральных артерий, прогрессирующих плацентарных нарушений и ранней преэклампсии на фоне инфекции половых путей и внутриутробного инфицирования подтверждено в исследованиях А. Э. Каспаровой и соавт. [25–26]. Авторами установлено повышение в 2,3 раза уровня интерлейкина-6 у женщин в I триместре беременности с ранней преэклампсией и понижение в 1,9 раз уровня противовоспалительного интерлейкина-10.

При возникновении плацентарной ишемии происходит дисбаланс плацентарных маркеров, таких как ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы, ингибин А. Недавние исследования Е. Scuzzocio и соавт. [27] показали, что наилучшую предикторную способность в прогнозе развития преэклампсии проявляют измеренные в 11–14 недель гестации в сыворотке крови матери концентрация ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (PAPP-A), величина систолического артериального давления в комбинации с материнскими анамнестическими и демографическими характеристиками. Результаты исследования показали, что низкие уровни PAPP-A, (являющегося маркером нарушений инвазии трофобласта в спиральные артерии матки и гипоперфузии плаценты) на 11–14 неделях беременности ассоциируются с существенным повышением риска развития преэклампсии в позднюю беременность (риск возрастает почти в 2,5 раза). Вместе с тем, измерение сывороточного PAPP-A в I триместре гестации в комбинации с анамнестическими, соматическими характеристиками матери, определением систолического артериального давления оптимизирует отбор беременных в группу высокого риска развития преэклампсии [28]. Установлено, что при беременности, осложненной тяжелой преэклампсией, уже со II триместра гестации регистрируются достоверно более высокие «углонезависимые индексы» маточного кровотока, индекс резистентности пуповины $0,68 \pm 0,02$, индекс резистентности маточной артерии максимальный $0,67 \pm 0,03$ и минимальный $0,56 \pm 0,02$. По заключению авторов, беременные с нарушением маточного кровотока во II триместре гестации относятся к группе высокого риска по развитию тяжелой преэклампсии [29]. Однако согласно результатам 11 исследований (43 122 женщин) изолированные показатели гемодинамики в маточных артериях в качестве предиктора раннего начала преэклампсии в I триместре имеет высокую специфичность и низкую чувствительность [30].

Во время плацентарной ишемии повышается другой плацентарный маркер – ингибин А. Ингибины (или активины) – полипептидные гормоны, относящиеся

к суперсемейству TGF- β -трансформирующего фактора роста бета (β). Ингибин – гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: альфа (α) и β . β -субъединица существует в двух вариантах – А и В, соответственно и ингибин может быть А или В. Активин называют гомодимерный комплекс из двух β -субъединиц с молекулярной массой 24 кДа. Различают активины А, В или АВ. Структурно похожие белки играют разную роль в регуляции высвобождения фолликулостимулирующего гормона. Ингибин селективно подавляет секрецию фолликулостимулирующего гормона гипофизом, в то время как активин стимулирует его продукцию. У женщин эти белки участвуют в процессе выработки гормонов, регулирующих созревание ооцитов и развитие эмбриона. Ингибин продуцируется не только гонадами, но также гипофизом, надпочечниками и плацентой. Ингибин появляется в крови беременной на девятый день после выхода ооцита, его появление совпадает с повышением уровня β -хорионического гонадотропина. У женщин с отсутствием овуляции ингибин не определялся в сыворотке крови до зачатия, но регистрируется в течение 2–4 недель после переноса эмбриона. Предполагается, что на самых ранних стадиях беременности ингибин синтезируется клетками желтого тела. Затем он начинает секретироваться клетками плаценты. Повышение секреции ингибина экстрагонадными тканями может быть главной причиной супрессии выработки фолликулостимулирующего гормона гипофизом в период беременности. Концентрация ингибина в 5 недель беременности выше, чем у небеременных женщин с нормальным менструальным циклом. Она повышается до максимума к 8–10 неделям, затем падает с 14-й до 20-й недели, после чего снова медленно повышается вплоть до 40-й недели. Динамика содержания ингибина позволяет предполагать, что первый пик отражает функцию желтого тела, а его дальнейшее нарастание – функцию быстрорастущей плаценты. После родов ингибин исчезает из сыворотки матери в течение первых суток [31]. Ингибин может продуцироваться как цитотрофобластом, так и синцитиотрофобластом *in vivo* [32]. В плаценте выявлена экспрессия мРНК как α -субъединицы, так и обеих β -субъединиц. Исходя из уровня экспрессии можно заключить, что плацента продуцирует ингибин В и активин В и АВ на поздних стадиях беременности. Ряд наблюдений доказывает, что ингибин и активин могут играть важную роль в регуляции секреции β -хорионического гонадотропина плацентой [31–33].

Одним из преимуществ ингибина А является его достаточно стабильный уровень во II триместре, поэтому ошибка в определении гестационного срока не так серьезно влияет на точность расчета риска. Квадро-тест (исследование α -фетопротеина, β -хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола и ингибина А во II триместре) по оценкам разных авторов достигает чувствительности 77 % при 5 %-м ложноположительном результате. В сочетании с маркерами I триместра чувствительность повышается до 86 %, а ложноположительный результат снижается до 0,1–0,3 %. Недостаток такого интегрального теста (исследования в 10–13 недель уровня PAPP-A и свободной β -хорионического гонадотропина, а через 4–5 недель уровня α -фетопротеина, β -хорионического гонадотро-

пина, неконъюгированного эстриола и ингибина А) заключается в том, что результат скрининга готов только после второго анализа.

Исследование, проведенное во II триместре беременности для определения значения ингибина А в сочетании с доплерометрией маточных артерий, показало, что в сроке 15–19 недель уровень ингибина А в комбинации с доплерометрией маточных артерий в среднем сроке 20–21 недель при показателях двусторонней дикротиической выемке/среднем индексе сопротивления $\geq 0,55$ и односторонней выемке/среднем индексе сопротивления $\geq 0,65$ с сочетанием уровней ингибина $\geq 1,0$ кратной медианы, чувствительность улучшается до 71 % [34].

При изолированном исследовании квадротеста у беременных женщин в сроке 14–20 недель с целью раннего прогнозирования преждевременных родов было установлено, что повышенные уровни альфа-фетопротеина и ингибина А ≥ 2 МоМ, пониженные уровни β -хорионического гонадотропина и неконъюгированного эстриола $\leq 0,5$ МоМ имеют прямую связь в развитии преждевременных родов [35]. У беременных с синдромом задержки роста плода вследствие плацентарной недостаточности в 28 недель значения ингибина А в сыворотке матери составляют 1,10–2,70 нг/мл, активина А 4,67–20,05 нг/мл, ингибин А в пупочной вене 1,09–2,81 нг/мл, активина А 0,19–0,57 нг/мл. Данные показатели выше пиковых значений для данного срока гестации [36–37]. Уменьшение уровня ассоциированного с беременностью протеина А плазмы и базальной площади плаценты, повышение уровня ингибина А наблюдается у женщин, у которых впоследствии развилась ранняя преэклампсия [38].

На сегодняшний день наиболее хорошо изучена значимость про- и антиангиогенных факторов как ранних сывороточных предикторов развития преэклампсии [39].

PIGF (Placental Growth Factor) – плацентарный фактор роста представляет собой гликозилированный гомодимер, конкурирует с васкулоэндотелиальным фактором роста (VEGF) за рецепторы. Концентрация PIGF резко повышается ко II триместру, во II триместре держится на этом уровне и к концу беременности несколько падает. Комбинация доплерометрии маточных артерий и PIGF в I триместре беременности позволяет достигнуть прогнозирования ранней преэклампсии до 90 % случаев. Частота ложноположительного результата при скрининге с PIGF составляет 12 %, при оценке пульсационного индекса маточной артерии – 67 %, при комбинации данных методов – в 9 % случаев при медиане значений пульсационного индекса маточных артерий выше (1,31 МоМ) и медиане уровня сывороточного PIGF ниже (0,37 МоМ; при статистической значимости $p < 0,001$) [40].

Другим маркером преэклампсии является sFlt-1 (растворимая тирозинкиназа-1) – компонент, который тоже связан с системой PIGF. Для осуществления своей функции PIGF должен связаться с рецептором Flt-1, который находится на клеточной мембране клетки-мишени. Однако оказалось, что достаточно большой процент Flt-1 существует в материнской крови в растворенной (свободной) форме, образуя буфер для PIGF и VEGF. И чем больше sFlt-1, тем меньше доступного PIGF для формирования функции плаценты. В отличие

от PIGF концентрация sFlt-1 достаточно стабильная в I и II триместрах беременности, но резко повышается к сроку родов. Недостаточное повышение или отсутствие повышения концентраций PIGF, VEGF и высокие концентрации sFlt-1 наблюдаются при высоком риске раннего начала преэклампсии. Недостаточное повышение PIGF и слабое повышение sFlt-1 наблюдается при десятикратном повышении риска преэклампсии. Недостаточное повышение PIGF на ранних сроках беременности вне связи с концентрацией sFlt-1 также может свидетельствовать о высоком риске преэклампсии. Соотношение sFlt-1/PIGF в I триместре составляет $39,3 \pm 4,2$. В 16–18 недель беременности соотношение sFlt-1/PIGF составляет в среднем $13,1 \pm 2,6$, в то время как в 19–20 недель – $6,9 \pm 2,1$. У четырех из шести пациенток, у которых развилась тяжелая преэклампсия, значения отношений sFlt-1/PIGF превышали соответствующий норматив более чем в 3 раза. Сопоставление полученных данных о концентрации sFlt-1 и PIGF в крови этих женщин с соответствующими референсными значениями позволило установить, что концентрация sFlt-1 превышала соответствующий для данного срока беременности норматив в 3–10 раз. Концентрация PIGF только в 4 случаях из 16 соответствовала нормативу. В 12 случаях концентрация PIGF была снижена в 2–7 раз. В результате таких изменений отношения sFlt-1/PIGF превысили референсные показатели в 4–20 раз. Чувствительность такого теста достигает 89 %, а специфичность – 97 % [41]. По результатам других авторов использование sFlt-1 для диагностики риска преэклампсии имеет значение, начиная со второй половины беременности [42].

Другим ангиогенным маркером является растворимый эндоглин (sEng) – кофактор рецептора TGF- β . Это фактически аналог sFlt-1, только он является кофактором к рецептору трансформирующего фактора роста β . Повышение уровня растворимого фактора нарушает закладку плацентарной функции, инвазии трофобласта и превращение цитотрофобласта в синтиотрофобласт. Повышение концентрации sEng приводит к снижению активности концентрации TGF- β , тем самым ухудшается процесс формирования плаценты. Экспериментальные исследования сосудистого эндоглина показали, что введение крысам аденовирусного вектора, активно продуцирующего sEng, сопровождается развитием протеинурии и гипертонии [43]. У беременных с ранним развитием преэклампсии уровень sEng повышается почти в два раза на 17–20-й неделе беременности и в дальнейшем ускоренно повышается до окончания беременности [44–45]. По мнению R. Akolekar [46], добавление в первый пренатальный скрининг исследования растворимого эндоглина может выявить около 90 % пациенток уже в ранние сроки беременности, у которых разовьется преэклампсия с ранним началом, и 45 % – с поздней преэклампсией при 5 %-м уровне частоты ложноположительных результатов.

Уровни ангиогенных белков (sFlt-1, PIGF и sEng) изменяются в крови беременных за несколько недель до появления клинических признаков и симптомов болезни, что позволяет использовать их количественные параметры для ранней неинвазивной диагностики [47–48].

При изучении влияния про- и контринсулярных белков (инсулиноподобный фактор роста-1, белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1, рецептор конечных продуктов гликозилирования и ретинол-связывающий белок-4) в сыворотке крови у 150 женщин с метаболическим синдромом и 143 с нормальным метаболизмом на развитие акушерской патологии в I, II и III триместрах установлено, что у пациенток с преэклампсией на фоне метаболического синдрома в III триместре значимо выше значения инсулиноподобного фактора роста-1, чем у женщин с физиологической беременностью с нормальным метаболизмом. При этом уровни рецептора конечных продуктов гликозилирования выше у женщин с нормальным метаболизмом и неосложненным течением беременности. Данные авторов свидетельствуют об инициации с ранних сроков у беременных с метаболическим синдромом инсулинорезистентности, а также дисфункции эндотелия, наиболее выраженной у пациенток с преэклампсией [49]. На фоне метаболического синдрома компенсаторные механизмы не срабатывают и неэффективная прогрессирующая инсулинорезистентность приводит к разбалансированному выбросу про- и контринсулярных факторов, вазоконстрикторов и дилататоров, про- и антикоагулянтов и запуску механизмов эндотелиальной дисфункции [50–51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в развитии преэклампсии важную роль играют наличие полиморфизмов генов. Изучение генетической предрасположенности к преэклампсии позволит на предгравидарном этапе предсказать

и своевременно сформировать группу высокого риска по развитию преэклампсии. Но пока данный прогностический механизм находится на стадии изучения.

Безусловно, наличие экстрагенитальных заболеваний и инфекции, присоединившейся во время ранней беременности, является пусковым механизмом в развитии прогрессирующих плацентарных нарушений и преэклампсии. Дальнейшее изучение возможностей влиять на патологический ответ иммунной системы позволит разработать профилактику осложнений во время беременности.

Учитывая наличие трехступенчатого механизма развития ранней преэклампсии, в первую очередь в крови повышаются плацентарные маркеры в момент нарушения процесса ремоделирования спиральных артерий и неполной инвазии трофобласта. К таким маркерам можно отнести ассоциированный с беременностью протеин А плазмы, ингибин А, β -хорионический гонадотропин человека, неконъюгированный эстриол и α -фетопроtein. Результаты исследований говорят о возможности прогнозирования развития ранней преэклампсии и преждевременных родов, что напрямую связано с патологией фетоплацентарного комплекса.

Возможность выделения беременных в группу риска по развитию ранней преэклампсии, определение уровня корреляции биохимических показателей достоверно повысит возможность более точного прогнозирования развития ранней преэклампсии. А это, в свою очередь, позволит своевременно начать профилактику осложнений как со стороны матери, так и со стороны ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pauli J. M., Repke J. T. Pre-eclampsia: short-term and long-term implications // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015. № 42 (2). P. 299–313.
2. Mol B. W., Roberts C. T., Thangaratnam S., Magee L. A., de Groot C. J., Hofmeyr G. J. Pre-eclampsia // *Lancet.* 2015. № 387 (10022). P. 999–1011.
3. Филиппов О. С., Гусева Е. В., Сидорова И. С., Никитина Н. А. Материнская смертность в Российской Федерации: анализ официальных данных и результаты аудита в 2013 году : метод. письмо Министерства здравоохранения Рос. Федерации от 02.10.2014. № 15-4/10/2-7509.
4. Hutcheon J. A., Lisonkova S., Joseph K. S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011. Aug. № 25 (4). P. 391–403.
5. Волкова Е. В., Рунихина Н. К., Винокурова И. Н. и др. Преэклампсия как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин // *Вестн. РГМУ.* 2011. № 1. С. 25–30.
6. Tranquilli A. L. Early and late-onset pre-eclampsia // *Pregnancy Hypertens.* 2014. № 4 (3). P. 241.
7. Karahasanovic A., Sørensen S., Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia // *Clin Chem Lab Med.* 2013. Nov. № 1. P. 1–5.
8. Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R. W. Hormones and hemodynamics in pregnancy // *Int J Endocrinol Metab.* 2014. № 12 (2). P. e. 14098.
9. Turpin C. A., Sakyi S. A., Owiredun W. K., Ephraim R. K., Anto E. O. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and pre-eclampsia // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. № 15. P. 189.
10. Ворожищева А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 Томск, 2014. 24 с.
11. Лоскутова Т. А. Определение генных полиморфизмов для оценки риска и профилактики развития преэклампсии у беременных // *Вопр. соврем. медицины : материалы междунар. заоч. науч.-практ. конф. 11 февраля 2013.* URL: <http://sibac.info/index.php/2009-07-01-10-21-16/6516-2013-02-18-09-22-51> (дата обращения: 28.10.2015).
12. Халфорд-Князева И. П. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 : 03.01.04. М., 2013. 16 с.
13. Фетисова И. Н., Панова И. А., Рокотянская Е. А., Ратникова С. Ю., Смирнова Е. В., Фетисов Н. С. Генетические факторы развития преэклампсии // *Вестн. Иванов. медицины.* Иваново. 2015. Т. 20. № 3. С. 13.
14. Низяева Н. В., Кан Н., Тютюнник В. Л., Ломова Н. А., Наговицына М. Н., Прозоровская К. Н., Щёголев А.

- И. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2015. Т. 70. № 4. С. 484–492.
15. Дубровина С. А., Муцалханова Ю. С., Тикиджиева В. Ю. Циркулирующие прогностические биомаркеры преэклампсии // Заметки ученого. 2015. № 3 (3). С. 153–156.
 16. Осипова Н. А. Клиническое значение исследования уровня регуляторных аутоантител при преэклампсии : дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
 17. Радзинский В. Е., Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Железнякова Е. В. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях // Соврем. проблемы науки и образования. 2016. № 5. С. 30.
 18. Шарафетдинова Л. М., Мазитова А. М., Кравцова О. А., Мальцева Л. И., Юпатов Е. Ю. Ассоциация полиморфизма генов провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии // Практич. медицина. 2015. № 1 (86). С. 37–40.
 19. Джобоева Э. М., Доброхотова Ю. Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии : клинич. рек. М. : Телер, 2013. 128 с.
 20. Чулков В. С., Вереина Н. К., Синицын С. П. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и генетического полиморфизма C-677T гена метилентерагидрофолатредуктазы (MTHFR) с хронической артериальной гипертензией у беременных // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2012. № 1. С. 41–44.
 21. Hogeveen M., Blom H. J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-offspring: systematic review and meta-analysis // Am J Clin Nutr. 2012. Vol. 95. № 1. P. 130–136.
 22. Murphy M. M., Fernandez-Ballart J. D. Homocysteine in pregnancy // Adv Clin Chem. 2011. № 53. P. 105–137.
 23. Сяндюкова Е. Г., Медведев Б. И., Сашенков С. Л., Квятковская С. В., Дворчик Е. Е., Шестакова Е. В. Значение гомоцистеина и полиморфизма гена MTHFR C677T в развитии преэклампсии // Вестн. Урал. мед. академ. науки. 2014. № 1. С. 23–24.
 24. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э. Прогрессирующая плацентарная недостаточность и внутриутробная патология плода. Механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при беременности высокого риска. М. : ЛитТерра, 2016.
 25. Каспарова А. Э., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Сус Л. А. Патогенетические механизмы развития кардиоплацентарной недостаточности у плода на фоне внутриутробного инфицирования и преэклампсии. Прогностические критерии // Вестн. СурГУ. Медицина. 2012. № 2 (12). С. 74–91.
 26. Каспарова А. Э., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Сус Л. А. Кардиоплацентарная недостаточность: современные методы функциональной диагностики в прогнозе течения беременности // Вестн. СурГУ. Медицина. 2012. № 2 (12). С. 92–102.
 27. Scazzocchio E., Figueras F., Crispi F. et al. Performanse of a first trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting // Am J Obstet Gynecol. 2013. Vol. 208. № 3. P. 203e1–203e10.
 28. Косова А. С., Степанова Р. Н., Смолечкова Н. Н., Тарасова Л. П. Уровни ассоциированного с беременностью проетина А плазмы PAPP-A, измеренные в I триместре в комбинации с некоторыми характеристиками матери, эффективно предсказывают развитие преэклампсии в позднюю беременность // Учен. записки Орлов. гос. ун-а. Сер. Естественные, технические и медицинские науки. 2013. № 3. С. 251–263.
 29. Сяндюкова Е. Г., Медведев Б. И., Сашенков С. Л., Узлова Т. В., Тарасова Л. Б., Кирсанов М. С., Канайкина А. Ю. Допплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока при беременности, осложненной преэклампсией // Человек. Спорт. Медицина. 2013. Т. 13. № 4. С. 64–68.
 30. Anderson U. D., Gram M., Thilaganathan B. et al. Free fetal hemoglobin and hemoglobin-scavenging proteins are predictive first and second trimester biochemical markers for preeclampsia // Pregnancy Hypertens. 2015. № 5. P. 53.
 31. Qu J., Thomas K. Inhibin and activin production in human placenta // Endocr Rev. 1995. Vol. 16. № 4. P. 485–507.
 32. Muttukrishna S., North R. A., Morris J., Schellenberg J. C., Taylor R. S., Asselin J., Ledger W., Groome N., Redman C. W. G. Serum inhibin A and Activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia // Human reproduction. 2000. Vol. 15. № 7. P. 1640–1644.
 33. Sibai B. M., Koch M. A., Freire S. et al. Serum inhibin-A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and / or chronic hypertension: Are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? // Am J Obstet Gynecol. 2008. № 199. P. 268e1–e9.
 34. Kasam S., Shen Z., Cao H., Sudeep M. V. Umbilical Vein and Maternal Serum Inhibin A, Activin A, and Follistatin Concentrations in IUGR due to Placental Dysfunction Pregnancies // J Obstet Gynaecol India. 2013. Mar. № 63 (1). P. 26–31.
 35. Sehat Z., Goshetasbi A., Taheri Amin M. Investigating association between second trimester maternal serum biomarkers and pre-term delivery // Iran J Reprod Med. 2013. Feb. № 11 (2). P. 127–132.
 36. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K. S. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors // Prenat Diagn. 2014. Feb. № 34 (2). P. 172–179.
 37. Suri S., Muttukrishna S., Jauniaux E. 2D-Ultrasound and endocrinologic evaluation of placentation in early pregnancy and its relationship to fetal birthweight in normal pregnancies and pre-eclampsia // Placenta. 2013. Sep. № 34 (9). P. 745–750.
 38. Critchfield A. S., Paulus J. K., Farez R., Urato A.C. Abnormal analyte preeclampsia: Do the second trimester maternal serum analytes help differentiate preeclampsia subtypes? // J Perinatol. 2013. Oct. № 33 (10). P. 754–758.
 39. Small H., Currie G., Delles C. Proastasin, proteases and preeclampsia // Journal of Hypertension. 2016. № 34. P. 193–19.
 40. Холин А. М., Ходжаева З. С., Иванец Т. Ю., Гус А. И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре

- беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий // Акушерство и гинекология. 2015. № 5. С. 42–48.
41. Иванец Т. Ю., Алексеева М. Л., Логинова Н. С., Колодько В. Г., Насонова Д. М., Хасьянова З. Ш. Плацентарный фактор роста и FMS-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности // Клинич. лаборатор. диагностика. 2013. № 8. С. 14–17.
 42. Powers R. W., Roberts J. M., Plymire D. A., Pucci D., Datwyler S. A., Laird D. M. et al. Low placental growth factor across pregnancy identifies a subset of women with preterm preeclampsia: type 1 versus type 2 preeclampsia? // Hypertension. 2012. № 60. P. 239–246.
 43. Perni U. et al. Angigenic factors in superimposed preeclampsia: A longitudinal study of women with chronic Hypertension during pregnancy // Hypertension. 2012. № 59 (3). P. 740–746.
 44. Lai J. et al. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia // Fetal Diagn Ther. 2013. № 33 (3). P. 149–155.
 45. Gaber K., Hamdy E., Hanafy A. Soluble Endoglin as a new marker for prediction of pre-eclampsia in early pregnancy // Middle East Fertil Soc J. 2010. № 15 (1). P. 42–46.
 46. 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. V. 31. P. 66–74.
 47. Verlohren S., Herraiz Y., Lapaire O., Schlembach D. et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients // Am J Obst Gynecol. 2012. № 1. P. 58, e1–e8.
 48. Hermes W., Van Kesteren F., De Groot C. J. M. Preeclampsia and cardiovascular risk // Minerva Ginecol. 2012. № 64 (4). P. 281–292.
 49. Peng H.Y., Xue M., Xia A. B. Study on changes of IGF-I and leptin levels in serum and placental tissue of preeclampsia patients and their associativity // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2011. № 27 (2). P. 192–194.
 50. Макаров И. О., Шилов Е. М., Петунина Н. А., Борова Е. И., Шеманова Т. В., Байрамова М. А. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012. № 12 (3). С. 36–41.
 51. Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Линде В. А., Авруцкая В. В., Заводнов О. П., Железнякова Е. В. Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных с метаболическим синдромом в зависимости от морфо-функциональных ассиметрий маточно-плацентарного комплекса // Таврич. мед.-биол. вестн. 2016. № 19 (2). С. 113–118.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Сургутского клинического перинатального центра, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Телицын Денис Петрович – врач анестезиолог-реаниматолог Сургутского клинического перинатального центра, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: telicynden@gmail.com.

ABOUT THE AUTHORS

Belotserkovtseva Larisa Dmitrievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Physician, Surgut Regional Clinical Prenatal Center, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Kovalenko Lyudmila Vasilievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Telitsyn Denis Petrovich – anesthesiologist, Surgut Clinical Perinatal Center, Doctorate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Surgut State University; e-mail: telicynden@gmail.com.