



Обзор литературы
УДК 614.2
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-3-16>

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Кирилл Александрович Серенко^{1✉}, Екатерина Владимировна Логинова²

^{1✉}Петропавловск-Камчатская городская поликлиника № 3, Петропавловск-Камчатский, Россия,
dr_sekira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6493-779X>

²Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН им. Патриса Лумумбы,
Медицинский институт, Москва, Россия, katya.loginova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0274-1729>

Аннотация. Ежегодно преэклампсия уносит десятки тысяч материнских жизней и сотни тысяч жизней детей. Однако при своевременном выявлении группы риска развития преэклампсии и начале профилактических мероприятий можно существенно снизить частоту заболевания и его осложнений. В данном обзоре анализируются основные биомаркеры, изученные в качестве возможного скрининга развития преэклампсии. Среди них материнские факторы риска, анамнестические данные, ультразвуковые доплерометрические и биохимические маркеры. Несмотря на выявленные корреляции их практическая ценность оказалась недостаточной, в этой связи стали изучаться комбинированные скрининговые методы, включавшие наиболее существенные из обнаруженных факторов риска. Выявлено, что в патогенезе преэклампсии большую роль играют такие биомаркеры как VEGF, sFlt-1, PlGF, PAPP-A и другие. Отмечались статистически значимые изменения их значений как при наступлении преэклампсии, так и до нее, однако самостоятельными прогностическими факторами они не стали, но могут быть использованы при комплексной оценке риска развития преэклампсии.

Ключевые слова: профилактика преэклампсии, скрининг, гипертензивные расстройства беременных, факторы риска, преэклампсия, биомаркеры преэклампсии, беременность, прогностические факторы риска преэклампсии

Для цитирования: Серенко К.А. Роль биомаркеров при оценке риска развития преэклампсии (систематический обзор) / К.А. Серенко, Е.В. Логинова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2025. – № 3. – С. 116-125.
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-3-16>.

THE ROLE OF BIOMARKERS IN PREECLAMPSIA RISK ASSESSMENT (SYSTEMATIC REVIEW)

Kirill A. Serenko^{1✉}, Ekaterina V. Loginova²

^{1✉}Municipal Clinic № 3, Petropavlovsk-Kamchatskiy, Russia, dr_sekira@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6493-779X>

²Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology at RUDN University named after. Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russia, katya.loginova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0274-1729>

Abstract. Every year preeclampsia kills tens of thousands of maternal lives and hundreds of thousands of children's lives. However, timely identification of the risk group for preeclampsia and the initiation of preventive measures, can lead to a significant reduction in the incidence of the disease and its complications. This article analyzes the main biomarkers studied as a possible screening for the development of preeclampsia. Various indicators including maternal risk factors, anamnestic data, ultrasound velocimetry and biochemical markers were studied to assess the risk of developing preeclampsia. Despite the revealed correlations, their practical value turned out to be insufficient, in this regard, combined screening methods including the most significant of the detected risk factors were studied. It was revealed that biomarkers such as VEGF, flt-1, PlGF, PAPP-A and others play an important role in the pathogenesis of preeclampsia. Statistically significant changes in their values were observed both at the onset of preeclampsia and before it, however, they do not become independent prognostic factors, but can be used in a comprehensive assessment of the risk of developing preeclampsia.

Keywords: prevention of preeclampsia, screening, hypertensive disorders of pregnant women, risk factors, preeclampsia, biomarkers of preeclampsia, pregnancy, prognostic risk factors for preeclampsia



For citation: Serenko K.A. The role of biomarkers in preeclampsia risk assessment (systematic review) / K.A. Serenko, E.V. Loginova // Far Eastern medical journal. – 2025. – № 3. – P. 116-125. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-3-16>.

Преэклампсия (ПЭ) – это заболевание, вызывающее мультисистемные изменения, характеризующиеся возникновением артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии после 20 недель беременности. Этим заболеванием страдают, по некоторым данным, от 2 % до 10 % беременных женщин, и оно является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Ежегодно во всем мире заболевание уносит 76 000 женщин и 500 000 смертей происходит внутриутробно [1]. Последствия ПЭ для матери могут включать также нарушение работы гепаторенальной и свертывающей систем, отек легких, эклампсию [2]. Недостаточная маточно-плацентарная перфузия приводит к задержке роста плода (ЗРП) и/или отслойке плаценты, что может провоцировать преждевременные роды и смерть плода. ПЭ также повышает риск долгосрочных сердечно-сосудистых (СС) и иных хронических заболеваний у матерей и их детей [3]. В частности, женщины с ПЭ подвергаются повышенному риску СС заболеваний, нарушения мозгового кровообращения, метаболического синдрома, когнитивных нарушений и хронической болезни почек (ХБП) в более позднем возрасте [4]. Младенцы, рожденные от матерей, страдающих ПЭ, также подвержены риску развития осложнений, например, нервной системы, инсулинорезистентности, сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца и АГ [5]. Считается, что ранняя ПЭ (на сроке беременности до 34 недель) связана с более высоким риском неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, чем поздняя (на сроке беременности после 34 недель) ПЭ [6].

ПЭ рассматривают двухэтапный процесс, в котором генетические (полиморфизм связанного с *fms* рецептора тирозинкиназы 1, трисомия 13), материнские (АГ, СД, антифосфолипидные антитела) и иммунологические факторы (NK-клетки, дисбаланс Т-клеток), вызывают неадекватную инвазию трофобласта, что приводит к неглубокой плацентации в результате аномального ремоделирования спиральных артерий матери. Это первая стадия, она характерна для первого триместра беременности и считается субклинической [7]. Снижение плацентарной перфузии приводит ко второй стадии, которая характеризуется окислительным стрессом, стимулирующим высвобождение воспалительных цитокинов, аутоантител к ангиотензину 1, антиангиогенных факторов и микрочастиц, вызывая широко распространенную эндотелиальную дисфункцию, приводящую к клиническим проявлениям ПЭ [8].

По-видимому, причиной клинических отклонений при ПЭ является генерализованная эндотелиальная дисфункция, приводящая к АГ, повышение проницаемости сосудов клубочков вызывает протеинурию, а нарушение эндотелиальной экспрессии факторов свертывания приводит к коагулопатии. Кроме того, сужение сосудов и ишемия могут приводить к нарушению функции печени.

Цель исследования обобщить данные о биомаркерах в качестве прогностических факторов риска развития преэклампсии на основании анализа источников литературы.

Материалы и методы

Для сбора данных выполнен поиск релевантных исследований, опубликованных в электронных базах PubMed/MEDLINE, CochraneLibrary, Scopus, eLibrary, UpToDate, CyberLeninka, Yandex и Google. Стратегию поиска составляли такие ключевые слова и словосочетания на русском и английском языках, как «биомаркеры преэклампсии», «preeclampsia biomarkers».

Каждый текст (на английском и русском языках) рассматривался независимо от даты его издания и языка, на котором он опубликован. Отбор осуществлялся путем изучения названий, краткого содержания и полнотекстовых статей. Для выявления, отбора и критической оценки соответствующих исследований использовался систематический метод. Систематический обзор проведен согласно руководству PRISMA и с использованием определенных критериев PICO(S).

Для включения публикации в обзор рассматривались следующие критерии: статья должна содержать информацию о результатах законченных исследований по оценке риска ПЭ на основании биохимических показателей, иметь полнотекстовую версию.

Критериями исключения являлись неопубликованные/неиндексированные исследования, неизданная литература, отзыванные публикации, исследования, не предлагающие для ознакомления полнотекстовые варианты. В результате поиска найдено 1 022 000 статей, включая дубликаты. Далее по результатам анализа названий и аннотаций исключено 1 011 883 статьи вместе с дубликатами. Критериями включения являлись: полнотекстовые метаанализы, обзоры и результаты исследований, непосредственно посвященные факторам риска преэклампсии на английском и русском языках. Все оставшиеся 117 публикаций являлись полнотекстовыми, из которых 5 удалено из-за несоответствия критериям включения. Отобрано 112 наиболее значимых публикаций из наиболее известных медицинских изданий, содержащих анализ скрининговых исследований и факторов риска, а также их эффективность, 50 из которых легли в основу данного систематического обзора. Результаты отбора публикаций представлены в виде схемы «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA)» с дополнениями.



Результаты и обсуждение

Скрининг на ПЭ

Основными факторами риска ПЭ являются наличие ПЭ в анамнезе (относительный риск [ОР] 8,4; 95 % доверительный интервал [ДИ] 7,1-9,9), АГ (ОР 5,1; 95 % ДИ 4,0-6,5), первая беременность (ОР 2,1; 95 % ДИ 1,9-2,4), возраст матери старше 35 лет (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,1-1,3), ХБП (ОР 1,8; 95 % ДИ 1,5-2,1), зачатие с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ОР 1,8; 95 % ДИ 1,6-2,1), индекс массы тела (ИМТ) до беременности выше 30 кг/м² (ОР, 2,8; 95 % ДИ 2,6-3,1) и гестационный СД (ОР 3,7; 95 % ДИ 3,1-4,3) [9].

Национальный институт передового опыта в области здравоохранения (NICE) Великобритании и Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG), предложили проводить скрининг на ПЭ на основе материнских факторов риска. Согласно рекомендации NICE, наличие любого 1 из следующих факторов высокого риска (АГ, ХБП, СД или аутоиммунное заболевание в анамнезе) или более 1 фактора умеренного риска (первая беременность, возраст ≥ 40 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м², семейный анамнез ПЭ или интервал между беременностями > 10 лет) считается высоким риском развития ПЭ. Согласно этим рекомендациям, женщинам из группы высокого риска рекомендуется принимать от 75 до 150 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) ежедневно с 12 недель беременности до рождения ребенка для снижения вероятности развития ПЭ [10]. Однако рекомендации требуют дальнейшей проработки, поскольку выявляют 41 % (95 % ДИ, 62-85) и 34 % (95 % ДИ, 27-41) при 10 % ложноположительных результатов (ЛПП) при преждевременных родах и ранней ПЭ соответственно [11]. Скрининг, основанный на рекомендации ACOG от 2013 года, позволяет достичь только 5 % (95 % ДИ, 2-14) и 2 % (95 % ДИ, 0,3-5) показателей выявления ранней и поздней ПЭ соответственно, при ЛПП 0,2% [12]. Расширенный список клинических факторов риска, включенный в рекомендацию Рабочей группы по профилактике заболеваний в США (USPSTF), привел к значительному улучшению показателей выявления до 90 % (95 % ДИ, 79-96) и 89 % (95 % ДИ, 84-94) при преждевременных родах и ранней ПЭ, соответственно, но показатель ЛПП также увеличился до 64 % [13]. Однако любые скрининговые модели необходимо валидировать на тех популяциях, в которых они планируются к использованию.

Модель прогнозирования ПЭ, разработанная Фондом медицины плода (FMF) с использованием комбинации материнских факторов, включала оценку среднего артериального давления (МАР), индекса пульсации маточных артерий (UtA-PI) и сывороточного белка плазмы А, связанного с беременностью (РАРР-А) [14, 15]. Значения биомаркеров при этом рекомендуется преобразовать в значения, кратные медиане (МоМ), чтобы учесть влияние срока беременности и характеристик матери, таких как вес и раса.

Значение МоМ рассчитывается путем деления наблюдаемого значения на среднее значение биомаркера. Референс оценивается по формуле, которая включает все факторы, которые идентифицированы как независимые предикторы биомаркера на основе многомерного регрессионного анализа [16].

Биомаркеры ПЭ

За многие годы были исследованы различные кандидаты среди биомаркеров на роль скрининга ПЭ, включая сывороточный хорионический гонадотропин человека, фибронектин, мочевую кислоту, калликреин мочи и кальций мочи, но ни один из них не оказался достаточно специфичным и чувствительным, чтобы иметь клиническую ценность.

При ПЭ в сыворотке крови матери повышаются уровни растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1), а уровни плацентарного фактора роста (PlGF) снижаются. Антагонист PlGF и фактора роста эндотелия сосудов, sFlt-1 вызывает сужение сосудов и повреждение эндотелия, что может привести к ЗРП и ПЭ. Высокое соотношение sFlt-1 к PlGF связано с повышенным риском ПЭ и может считаться лучшим предиктором риска, чем любой из биомаркеров по отдельности [17].

Отечественные клинические рекомендации, утвержденные МЗ России по ПЭ от 2021 года, указывают, что «для подтверждения диагноза ПЭ также возможно определять соотношение ангиогенных факторов sFLT/PlGF, что является надежным, но пока еще малодоступным методом исследования. Соотношение sFlt/PlGF < 38 исключает развитие ПЭ в течение 7 дней. При сроке беременности < 34 недель соотношение sFlt/PlGF > 85 , а в сроке беременности > 34 недель соотношение sFlt/PlGF > 110 указывает на высокую вероятность развития ПЭ.» Однако оговаривают, что «эти показатели не являются универсальными, возможны и другие пороговые значения соотношения sFlt/PlGF, разработанные лабораториями или предоставленные компаниями-разработчиками» [18].

Согласно рекомендациям ISUOG (Международного общества врачей ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии), для оценки риска развития ПЭ предпочтительнее сочетанный скрининг, включающий анамнез, среднее АД, доплерометрию маточных артерий и плацентарный фактор роста (PlGF), чем исключительное исследование маточных артерий [16].

Образцы биопсии почек у пациенток с ПЭ показывают характерный диффузный отек эндотелиальных клеток клубочков, известный как «гломерулярный эндотелиоз» [19]. В крови женщин с ПЭ были обнаружены повышенные уровни маркеров повреждения эндотелиальных клеток, таких как фибронектин, антиген фактора VIII и тромбомодулин [20]. Сыворотка крови при ПЭ индуцирует активацию эндотелиальных клеток. Дисфункция эндотелия артерий у пациенток с ПЭ была вызвана повышенной чувствительностью



к артериальному давлению и аномальной вазодилатацией еще до начала заболевания. При ПЭ выявлялись повышенная чувствительность сосудов к ангиотензину II и повышенная выработка эндотелинов, а также сниженная выработка производимых эндотелием вазодилаторов, например, простаглицлинов [21].

Выявлялись отклонения показателей ФНО-альфа, IL-6, IL-1, Fas лиганда, продуктов окисления липидов, нейрокинина В и асимметричного диметиларгинина при ПЭ, однако убедительных доказательств клинической значимости получено не было [22]. Гетеродимеризация рецепторов брадикинина (B2) и рецепторов ангиотензина II типа I (AT1) происходит при усилении регуляции B2 при ПЭ; было показано, что *in vitro* эти гетеродимеры повышают чувствительность к ангиотензину II [23]. При ПЭ также были обнаружены циркулирующие аутоантитела против рецептора AT1 (AT1-AAs). Считается, что эти аутоантитела могут повышать чувствительность к ангиотензину II путем активации рецептора AT1 [24]. Кроме того, было показано, что активация рецептора AT1 с помощью AT1-AAs вместе с другими медиаторами индуцирует продуцирование активных форм кислорода и снижение инвазивной способности цитотрофобластов человека *in vitro* [25]. У крыс при ПЭ отмечалось повышение уровня AT1-AAs [26]. AT1-AAs не коррелировали во времени с клиникой ПЭ. При ПЭ также было выявлено повышение секреции плацентой растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), встречающегося в природе циркулирующего антагониста фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Было показано, что высокой экспрессии sFlt-1 у крыс достаточно, чтобы вызвать заболевание, подобное ПЭ [27].

VEGF

VEGF является мощным ангиогенным и митогенным фактором для эндотелиальных клеток. Он оказывает свое действие главным образом через 2 рецептора: VEGFR-1 и VEGFR-2, также известные как fms-подобная тирозинкиназа-1 (Flt-1) и киназный доменный регион (Flk/KDR) соответственно [28]. sFlt-1 способен блокировать эффекты VEGF путем ингибирования взаимодействия с его рецепторами. Аналогичным образом sFlt-1 ингибирует рост PlGF из семейства факторов роста VEGF, вырабатываемого главным образом плацентой. Повышенный уровень sFlt-1 при ПЭ связан со снижением уровня свободного VEGF и PlGF в крови. Исследования *in vitro* показали, что антиангиогенное состояние при ПЭ, индуцируемое избыточной продукцией sFlt-1, можно было бы ослабить, введя VEGF и PlGF. Перенос генов sFlt-1 беременным крысам с помощью аденовирусного вектора приводил к АГ, протеинурии и гломерулярному эндотелиозу, классическому патологическому поражению почек при ПЭ. То, что это также наблюдалось у небеременных животных, позволяет предположить, что воздействие sFlt-1 на материнскую сосудистую сеть было прямым и не зависело от наличия плаценты. Когда беременным крысам давали

растворимую форму антагониста рецептора VEGF-2 (sFlk-1), который не противодействует PlGF, у них не развивалась ПЭ. Эти данные привели к выводу, что избыток sFlt-1, вырабатываемый при ПЭ плацентой, приводит к дефициту VEGF и PlGF, тем самым создавая антиангиогенное состояние и характерные АГ и протеинурию, наблюдаемые при ПЭ у матери.

VEGF обладает проангиогенными и сосудорасширяющими свойствами, что проявляется через повышенную выработку оксида азота и простаглицлина, сигнальных молекул, уровень которых снижается при ПЭ [29]. У генетически модифицированных мышей даже снижение выработки VEGF почками на 50% приводит к гломерулярному эндотелиозу и протеинурии. Кроме того, у многих пациентов, получающих антагонисты VEGF для лечения онкозаболеваний, развивается АГ и протеинурия [30]. Следовательно, нейтрализуя VEGF и PlGF, избыток sFlt-1 может играть вспомогательную роль в патогенезе ПЭ [31].

Общий уровень VEGF повышается при ПЭ. VEGF связывается с sFlt-1 при ПЭ. Подобно PlGF это приводит к снижению уровня свободного или биологически активного VEGF при ПЭ. Однако поскольку VEGF обладает более высоким сродством к sFlt1 чем PlGF, его содержание в сыворотке крови беременных женщин сильнее снижается, что приводит к заметному снижению концентрации свободного VEGF. Типичные концентрации составляют 30 пг/мл и в основном ниже предела обнаружения с помощью доступных в настоящее время наборов для ИФА. Хотя сообщалось, что сывороточный VEGF является многообещающим маркером для прогнозирования ПЭ с ранним началом, в большинстве исследований выявлялись крайне низкие уровни, создающие сложности для их определения [32]. Таким образом, сывороточный VEGF вряд ли будет служить полезным скрининговым маркером до тех пор, пока появятся доступные наборы для ИФА, которые достаточно чувствительны для определения мельчайших концентраций с высокой надежностью.

sFLT-1

Развитию ПЭ часто предшествует АГ, а также более высокие концентрации растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в сыворотке матери (sFlt-1) и альфа-фетопroteина (AFP), а также более низкие концентрации в плазме, связанные с беременностью белок-А (PAPP-A) и PlGF, наряду с более высокой резистентностью в маточных артериях. По всем этим предикторам показатели были лучше при ранней, чем при поздней ПЭ и были лучше при оценке на более поздних сроках беременности, чем на 11-13 неделе, т. е. ближе к развитию ПЭ.

Уровни sFlt-1 в плаценте и сыворотке крови у женщин с ПЭ повышаются во время активного заболевания пропорционально тяжести ПЭ по сравнению с нормальной беременностью. После родов уровень sFlt-1 снижается у женщин как с нормальной беременностью, так и с ПЭ. Концентрация sFlt-1 положительно коррелирует со сроком беременности, а после



35 недель происходит ее повышение. У женщин, у которых в конечном итоге развилась ПЭ, уровни sFlt-1 начали повышаться на 20 неделе беременности, однако до 20 недель не наблюдается существенной разницы в концентрациях sFlt-1 между теми, у кого разовьется ПЭ, и теми, у кого не разовьется [33]. Клинически уровни sFlt-1 прямо пропорциональны тяжести протеинурии, но обратно коррелируют с количеством тромбоцитов, гестационным возрастом и массой тела новорожденного при рождении. У женщин с ПЭ, концентрации sFlt-1 выше при более раннем начале (до 37 недель), более тяжелом течении заболевания, ЗРП. В течение 5 недель после начала АГ и протеинурии уровни sFlt-1 повышаются. У женщин с ПЭ в анамнезе, по-видимому, уровни sFlt-1 выше, чем у женщин без ПЭ в анамнезе [34]. У женщин без ПЭ с младенцами с ЗРП, концентрации sFlt-1 в сыворотке крови при доношенной беременности аналогичны таковым у соответствующих контрольных групп, однако уровень sFlt-1 в группе с ЗРП может повышаться по сравнению с соответствующими контрольными группами, однако, по сравнению с уровнями sFlt-1 у женщин с ПЭ, в группах ЗРП концентрации могут быть ниже [35]. Также выявлено, что у женщин с прегестационной и гестационной гипертензией уровни sFlt-1 незначительно выше, чем в нормальных контрольных группах [36]. Изучение отношения шансов, чувствительности и специфичности для различных пороговых значений sFlt-1 в разных триместрах привело к выводу, что чем выше уровень sFlt-1, тем больше он предсказывает ПЭ. Однако у некоторых женщин с ПЭ уровень sFlt-1 находится в пределах нормы и наоборот возможны изменения уровня показателя без ПЭ. В этой связи целесообразность определения концентрации sFlt-1 в сыворотке крови в качестве скринингового теста в настоящее время остается предметом изучения [37, 38].

Избыточная выработка sFlt1 может быть причиной развития ПЭ, что подтверждается исследованиями, в которых сообщалось о связи между беременностями с трисомией 13 и концентрациями циркулирующего ангиогенного белка в течение первого и второго триместров. Гены для sFlt-1 и Flt-1 находятся на хромосоме 13 [39]. Плоды с дополнительной копией этой хромосомы теоретически должны производить больше этих генных продуктов, чем их нормальные аналоги. Частота ПЭ у матерей, вынашивающих плоды с трисомией 13, повышена по сравнению со всеми другими трисомиями или с контрольными беременными пациентками, а соотношение циркулирующего sFlt-1 к PlGF у этих женщин повышено, что объясняет увеличение риска ПЭ, отмеченного у этих пациенток.

Однако остаются неясными конкретные механизмы, которые приводят к избыточной продукции sFlt-1 плацентой, роль, которую sFlt-1 играет в нормальном развитии плаценты и псевдоваскулогенезе, а также связь между sFlt-1, PlGF и VEGF и известными

факторами риска развития ПЭ. Если существует пороговый уровень sFlt-1, ниже которого протекает нормальная беременность и выше которого развивается ПЭ, тогда можно было бы выдвинуть гипотезу, что этот порог может быть ниже у женщин с факторами риска, что делает их более восприимчивыми к развитию ПЭ.

PlGF. При беременности уровень PlGF повышается, а при ПЭ уровень PlGF в сыворотке крови снижается [40]. Это, вероятно, обусловлено его связыванием с повышенными уровнями циркулирующего sFlt-1, а не со снижением выработки PlGF плацентой при ПЭ. Считается, что роль PlGF в плаценте заключается в стимулировании роста, созревания сосудистой системы и пролиферации клеток трофобласта [41]. Обычно концентрации PlGF при нормальной беременности увеличивается в течение первых 2 триместров, пик приходится на 29-32 неделе, а затем снижается. Его снижение обратно пропорционально увеличению концентрации sFlt-1 с 33 по 36 неделю беременности до конца беременности: чем выше концентрация sFlt-1, тем ниже уровень PlGF. Это начинается со второго триместра и уже на 10-11 неделе беременности, концентрации PlGF у женщин, у которых развивается ПЭ, ниже, чем у женщин без ПЭ. Выявлено, что уровни PlGF в сыворотке крови на сроке от 21 до 32 недель беременности ниже при более ранней ПЭ (<37 недель), при тяжелой ПЭ и при ПЭ, связанной с ЗРП. Также обнаружено, что на 12 неделе беременности у женщин с низкими уровнями в сыворотке крови не только PlGF, но и глобулина, связывающего половые гормоны (низкие уровни которого указывают на инсулинорезистентность), наблюдается высокий риск ПЭ [42]. Однако некоторые исследования не подтвердили снижение концентрации PlGF в сыворотке крови при ПЭ. Это противоречие могло возникнуть, скажем, из-за различий в характеристиках населения, различной тяжести ПЭ или невозможности уточнить срок беременности на момент взятия крови, нарушении температурной цепи при хранении и транспортировке биообразцов.

При ПЭ концентрация PlGF начинает снижаться за 9-11 недель до появления АГ и протеинурии со значительным снижением в течение 5 недель до начала заболевания. Уровни PlGF в сыворотке крови у женщин без ПЭ с новорожденными с ЗРП снижаются к концу беременности. Таким образом, разница в концентрациях PlGF в сыворотке крови между женщинами с ПЭ и нормотензивными женщинами с младенцами ЗРП менее выражена.

Проспективное исследование 36 000 одноплодных беременностей показало, что при частоте ложноположительных результатов в 10 % только материнские факторы (возраст, вес, этническое происхождение, репродуктивный анамнез и история болезни, курение) могут предсказать 49 % случаев ПЭ до 37 недель. Добавление PlGF увеличило этот показатель до 60 %, а комбинированный скрининг с учетом характеристик



матери, среднего PI маточной артерии, MAP и PIGF на 11-13 неделе позволил предсказать 75 % случаев ПЭ до 37 недель и 47 % случаев ПЭ свыше 37 недель. Протокол ASPRE, объединяющий материнские факторы, MAP, средний PI маточной артерии и PIGF, позволил достичь 100 % частоты выявления ПЭ, развивающейся ранее 32 недель, 75 % частоты выявления ПЭ, развивающейся ранее 37 недель, и 43 % частоты выявления ПЭ, развивающейся после 37 недель, при 10 % ложноположительных результатах [1].

В одном из исследований изучались женщины с нормальными показателями скорости доплеровского кровотока маточных артерий, у которых родились нормальные дети, и группа с аномальными показателями скорости доплеровского кровотока, у которых родились дети с ЗРП или последующей ПЭ. Уровни PIGF между 20 и 36 неделями были самыми высокими у женщин без ПЭ, обычно промежуточными у женщин с ЗРП и самыми низкими у женщин с ПЭ [43]. Уровни PIGF отмечались ниже на 35 неделе у нормотензивных женщин с младенцами с ЗРП по сравнению с нормотензивными женщинами с неосложненной беременностью. Однако эта разница не всегда наблюдалась на ранних сроках беременности; не было обнаружено существенных различий между контрольной группой и нормотензивными женщинами с младенцами с ЗРП на сроках от 15 до 19, от 21 до 25, от 27 до 30 и от 35 до 38 недель. Напротив, у женщин с ПЭ были значительно более низкие уровни, начиная с 15-19 недель с младенцами с ЗРП и с 21-25 недель с нормальными младенцами [44]. В другом исследовании были обнаружены более высокие уровни у здоровых женщин через 10-11 недель, чем у нормотензивных женщин с младенцем с ЗРП, женщин, у которых развилась гестационная АГ без ПЭ, и женщин с последующей ПЭ. После поправки на гестационный возраст концентрация PIGF была предиктором ПЭ, но не ЗРП или гестационной АГ.

Как и в случае с sFlt-1, в различных исследованиях PIGF в первом или втором триместре изучался как возможный предиктор ПЭ. Эти исследования показали, что, в отличие от модели sFlt-1, уровень PIGF при ПЭ ниже и также помогает прогнозировать ПЭ, как и концентрации sFlt-1. Одно из исследований показало, что уровни PIGF снижались уже на 15-19 неделе при ПЭ при беременности с ЗРП и в третьем триместре при ПЭ и беременности с ЗРП по сравнению с контрольной группой. Уровни PIGF обратно пропорциональны тяжести заболевания. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что низкие уровни PIGF в сыворотке крови на ранних сроках и, возможно, в середине беременности могут выделить женщин, у которых впоследствии развивается ПЭ, от тех, у кого во время беременности сохраняется нормотензия, но у которых рождается ребенок с ЗРП. Также вероятно, что показатель, использующий PIGF в сочетании с другими маркерами, такими как sFlt1 и/или глобулин, связывающий половые гормоны, может быть лучшим

инструментом скрининга, чем при использовании отдельно [45].

Считается, sFlt-1 является слишком крупной молекулой, чтобы быть отфильтрованной здоровой почкой в мочу. PIGF представляет собой белок меньшего размера. Обнаружено, что его содержание в моче женщин с ПЭ снижено по сравнению с женщинами с нормальной беременностью. Выявлено, что концентрация PIGF в моче соответствует концентрации PIGF в сыворотке крови, т. е. повышается в первые 2 триместра с более резким увеличением во второй половине беременности, достигает пика на 29-32 неделе и снижается после этого. Это повышение более выражено в течение 5 недель после начала АГ и протеинурии. Как и в случае с сывороточным PIGF уровни в моче ниже в группе ПЭ с активным заболеванием независимо от срока беременности на момент появления симптомов. В исследовании во второй половине беременности у нормотензивных женщин с младенцами с ЗРП и у женщин с ПЭ выявлено снижение PIGF в группе с ПЭ [46]. Видимо, концентрация PIGF в моче в середине беременности не зависела от наличия ребенка с ЗРП или развития гестационной гипертензии, но была низкой только на фоне ПЭ.

Когда исследование PIGF мочи было совмещено с сывороточным sFlt1/PIGF (соотношение >10 указывает на ПЭ), удалось выявить всех женщин, у которых в течение следующих 5 недель должна была развиться ПЭ. Таким образом, двухэтапный подход к первичному скринингу мочи с последующим определением сывороточного sFlt-1/PIGF у тех женщин, у которых низкий уровень PIGF в моче, предполагался как экономически эффективный подход к скринингу ПЭ [47]. Во время активного заболевания из-за нарушения клубочкового барьера, приводящего к протеинурии, небольшое количество циркулирующего sFlt-1 попадает в мочу. Выявлено, что уровень sFlt-1 в моче повышен у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными женщинами (145 против 15,6 пг/мл, $P<0,001$). Уровень PIGF в моче также был значительно снижен у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными женщинами (19,2 против 65,7 пг/мл, $P<0,001$). При оценке логарифмически преобразованного соотношения sFlt-1 в моче к PIGF при ПЭ для дифференциации женщин с ПЭ от нормальных контрольных групп чувствительность составила 88,2 %, специфичность – 100 %.

PAPP-A

Ассоциированный с беременностью белок плазмы-A (PAPP-A) – это гликопротеин, вырабатываемый плацентарными синцитиотрофобластами [48]. Он был выделен в 1970-х годах из сыворотки беременных женщин, и с тех пор синтез мРНК PAPP-A выявлялся во многих тканях. PAPP-A представляет собой металлопротеазу, принадлежащую к семейству цинковых пептидаз метцинкина. Он активен как гомодимер (dPAPP-A), который расщепляет инсулиноподобные белки, связывающие фактор роста 4 и 5, регулируя



биодоступность инсулиноподобного фактора роста (IGF) и, следовательно, дифференцировку и пролиферацию клеток. Как протеаза, связывающая инсулиноподобный фактор роста, он повышает активность инсулиноподобных IGF, которые играют важную роль в нормальном росте и развитии плода. Следовательно, RAPP-A повышает биодоступность IGF и стимулирует IGF-опосредованный рост плода. dRAPP-A определяется в крайне низких концентрациях у небеременных женщин и мужчин, но в избытке экспрессируется в нестабильных коронарных атеросклеротических бляшках и может высвобождаться в случае разрыва, что делает dRAPP-A биомаркером коронарного синдрома и нестабильной стенокардии. Уровни RAPP-A в сыворотке крови матери повышаются по мере прогрессирования беременности [49]. Во время беременности RAPP-A вырабатывается плацентой в высоких количествах и циркулирует в виде ковалентного гетеротетрамерного комплекса (htRAPP-A), обозначаемого RAPP-A/proMBP, с предшественником главного белка эозинофилов (proMBP), который ингибирует протеазную активность dRAPP-A. Сниженные уровни этого комплекса у матери связана с риском анеуплоидии и многих осложнений беременности, такими как ПЭ, гестационную АГ, выкидыш, ЗРП, преждевременные роды и отслойку плаценты. В сочетании со свободным бета-хорионическим гонадотропином человека (fβ-xГЧ) концентрации RAPP-A используются для скрининга при синдроме Дауна (трисомия 21), трисомии 18 и 13 в первом триместре. RAPP-A также используется в качестве одного из биомаркеров в многофакторных моделях при прогнозировании и скрининге ПЭ. Риски анеуплоидии и самопроизвольного аборта возрастают при исключительно снижении показателя ($\leq 0,20$ – $0,30$ МоМ или <1 -го перцентиля). Также оценивались концентрации RAPP-A от ≤ 5 до 10 перцентилей или уровни $\leq 0,3$ – $0,4$ МоМ в качестве критерия риска осложнений беременности. По данным Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) низкий уровень RAPP-A $\leq 0,40$ МоМ является одним из основных факторов риска развития ЗРП. Поскольку низкий уровень RAPP-A рассматривается как фактор риска неблагоприятных исходов беременности, можно рекомендовать усиленный мониторинг этих беременностей. Хотя осложнения беременности

чрезмерно распространены у женщин с уровнем RAPP-A в первом триместре менее $0,40$ МоМ, большинство осложнений возникает у женщин с уровнем RAPP-A более $0,40$ МоМ [48].

Одно из препятствий на пути внедрения всеобщего скрининга на ПЭ в первом триместре беременности связано с дополнительными затратами на измерение PIGF. В этой связи, поскольку ранее было показано, что RAPP-A может помочь выявлять риск развития ПЭ, исследовалось сравнение RAPP-A с PIGF качестве скрининга на ПЭ. Было показано, что эффективность скрининга на ПЭ в первом триместре беременности с использованием комбинации материнских факторов, артериального давления, велосиметрии маточных артерий и PIGF превосходит эффективность такого скрининга при замене PIGF на RAPP-A; например, при скрининге по материнским факторам, MAP, UtA-PI и PIGF, при частоте положительных результатов скрининга в 10 % частота выявления ПЭ при родоразрешении на сроке <37 недель беременности составила 74,1 %, что на 7,1 % (95 % ДИ, 3,8–10,6 %) выше, чем при скрининге по материнским факторам используются MAP, UtA-PI и RAPP-A. Добавление исследования RAPP-A к тому же комбинированному скринингу не улучшает предикцию ПЭ. Это подтверждает данные большинства исследований, согласно которым RAPP-A более информативен для оценки риска анеуплоидных беременностей, тогда как PIGF – для выявления риска беременности с ПЭ [50].

К сожалению, несмотря на сохраняющуюся высокую заболеваемость и смертность от ПЭ, наличие разработанных профилактических мероприятий в отношении выявленных групп риска, до сих пор предложенные модели скрининга ПЭ не обладают абсолютной эффективностью. В качестве скрининговых рассматривались различные биохимические показатели крови и мочи, динамика концентрации которых могла коррелировать с риском и самим заболеванием ПЭ. Однако все они при использовании поодиночке не позволяли существенно улучшить предикцию ПЭ и, как следствие, исходы беременностей. В составе комбинированного скрининга использование биомаркеров представляется потенциально более благоприятным, а исследования в данном направлении необходимо продолжать.

Список источников

1. Chaemsaitong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – № 226 (2). – S1071-S1097.
2. Ackerman C.M., Platner M.H., Spatz E.S., et al. Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – № 220. – P. 582. e1–11.
3. Stevens W., Shih T., Incerti D., et al. Shortterm costs of preeclampsia to the United States health care system // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – № 217. – P. 237-248.e16.
4. Brown M.C., Best K.E., Pearce M.S., Waugh J., Robson S.C., Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // Eur J Epidemiol. – 2013. – № 28. – P. 1-19.
5. Fox R., Kitt J., Leeson P., Aye C.Y.L., Lewandowski A.J. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring // J Clin Med 2019. – № 8. – 1625 p.



6. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C., Young C., Skoll A., Joseph K.S. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia // *Obstet Gynecol.* – 2014. – № 124. – P. 771-781.
7. Gyselaers W., Lees C., Valensise H., Thilaganathan B. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in utero-placental arteries // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – № 222. – P. 633.
8. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // *Nat Rev Nephrol.* – 2019. – № 15. – P. 275-289.
9. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // *BMJ.* – 2016. – P. 353: i1753.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng133 (Accessed September 21, 2020).
11. O’Gorman N., Wright D., Poon L.C., et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11e13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – № 49. – P. 756-760.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2013. – № 122. – P. 1122-1131.
13. Chaemsaihong P., Pooh R.K., Zheng M., et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – № 221. – P. 650.e1-16.
14. Poon L.C., Stratieva V., Piras S., Piri S., Nicolaides K.H. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11e13 weeks // *Prenat Diagn.* – 2010. – № 30. – P. 216-223.
15. Dragan I., Wright D., Fiolna M., Leipold G., Nicolaides K.H. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks’ gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – № 49. – P. 209-212. <https://doi.org/10.1002/uog.17310>.
16. Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Isuog C.S.C. Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia // *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* – 2019. – № 53 (1). – P. 7-22. <https://doi.org/10.1002/uog.20105>.
17. Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M., Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia // *New England Journal of Medicine.* – 2016. – № 374 (1). – P. 13-22.
18. Ходжаева З.С. и др. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. – 2021. – 79 с.
Khodzhaeva Z.S., et al. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. – 2021. – 79 p.
19. Winarto A., Suparman E., Wantania J., Cystatin C. Serum Level and the Severity of Preeclampsia // *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – P. 133-137.
20. Turner R.J., Bloemenkamp K.W., Bruijn J.A., Baelde H.J. Loss of thrombomodulin in placental dysfunction in pre-eclampsia // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2016. – № 36 (4). – P. 728-735.
21. Hitzerd E., Neuman R.I., Mirabito Colafella K.M., Reiss I.K., van den Meiracker A.H., Danser A.J., Saleh L. Endothelin receptor antagonism during preeclampsia: a matter of timing? // *Clinical Science.* – 2019. – № 133 (12). – P. 1341-1352.
22. Lau S.Y., Guild S.J., Barrett C.J., Chen Q., McCowan L., Jordan V., Chamley L.W. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *American journal of reproductive immunology.* – 2013. – № 70 (5). – P. 412-427.
23. Quitterer U., Fu X., Pohl A., Bayoumy K.M., Langer A., Abdalla S. (). Beta-arrestin1 prevents preeclampsia by downregulation of mechanosensitive AT1-B2 receptor heteromers // *Cell.* – 2019. – № 176 (1). – P. 318-333.
24. Sahay A.S., Patil V.V., Sundrani D.P., Joshi A.A., Wagh G.N., Gupte S.A., Joshi S.R. A longitudinal study of circulating angiogenic and antiangiogenic factors and AT1-AA levels in preeclampsia // *Hypertension Research.* – 2014. – № 37 (8). – P. 753-758.
25. Anto E.O., Coall D.A., Addai-Mensah O., Wiafe Y.A., Owiredo W.K., Obirikorang C. Suboptimal Health Study Consortium (SHSC) Early gestational profiling of oxidative stress and angiogenic growth mediators as predictive, preventive and personalised (3P) medical approach to identify suboptimal health pregnant mothers likely to develop preeclampsia // *EPMA Journal.* – 2021. – № 12. – P. 517-534.



26. Cunningham Jr, M.W., Castillo J., Ibrahim T., Cornelius D.C., Campbell N., Amaral L., LaMarca B. (). AT1-AA (angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibody) blockade prevents preeclamptic symptoms in placental ischemic rats. *Hypertension*. – 2018. – № 71 (5). – P. 886-893.
27. Vogtmann R., Heupel J., Herse F., Matin M., Hagmann H., Bendix I., Gellhaus A. Circulating maternal sFLT1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) is sufficient to impair spiral arterial remodeling in a preeclampsia mouse model // *Hypertension*. – 2021. – № 78 (4). – P. 1067-1079.
28. Eddy A.C., Bidwell III G.L., George E.M. Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia // *Biology of sex differences*. – 2018. – № 9 (1). – P. 36.
29. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – № 20 (17). – P. 42-46.
30. Camarda N., Travers R., Yang V.K., London C., Jaffe I.Z. VEGF receptor inhibitor-induced hypertension: emerging mechanisms and clinical implications // *Current oncology reports*. – 2022. – № 24 (4). – P. 463-474.
31. Lecarpentier E., Tsatsaris V. (June). Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. In *Annales d'endocrinologie*. – 2016. – Vol. 77, № 2. – P. 97-100. Elsevier Masson.
32. Al-Ghazali B., Khadim M., Hamza S., Al-Haddad H.S., Jumaah A.S., Hadi N. Identification of vascular endothelial growth factor in preeclampsia in Iraqi women // *Journal of Medicine and Life*. – 2022. – № 15 (10). – P. 1252.
33. Palmer K.R., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis // *MHR: Basic science of reproductive medicine*. – 2017. – № 23 (2). – P. 69-78.
34. Dröge L.A., Perschel F.H., Stütz N., Gafron A., Frank L., Busjahn A., Verlohren S. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: a real-world study // *Hypertension*. – 2021. – № 77 (2). – P. 461-471.
35. Palma dos Reis C.R., Brás S., Meneses T., Cerdeira A.S., Vathish M., Martins A.T. The sFlt1/PlGF ratio predicts faster fetal deterioration in early fetal growth restriction: A historical cohort study // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2023. – № 102 (5). – P. 635-643.
36. Palmer K.R., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis // *MHR: Basic science of reproductive medicine*. – 2017. – № 23 (2). – P. 69-78.
37. Tarasevičienė V., Grybauskienė R., Mačiulevičienė R. sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and uterine artery Doppler for preeclampsia diagnostics // *Medicina*. – 2016. – № 52 (6). – P. 349-353.
38. Xue S., Feng Y., Li W., Ding G. (). Predictive value analysis of serum sFlt-1 and PlGF levels/ratio in preeclampsia // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – № 49 (9). – P. 211.
39. Rowson S., Reddy M., De Guingand D.L., Langston-Cox A., Marshall S.A., da Silva Costa F., Palmer K.R. Comparison of circulating total sFLT-1 to placental-specific sFLT-1 e15a in women with suspected preeclampsia // *Placenta*. – 2022. – № 120. – P. 73-78.
40. Dewerchin M., Carmeliet P. PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2012. – № 2 (8). – a011056.
41. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia // *Journal of human hypertension*. – 2017. – № 31 (12). – P. 782-786.
42. Li M.Y., Rawal S., Hinkle S.N., Zhu Y.Y., Tekola-Ayele F., Tsai M.Y., Zhang C.L. Sex hormone-binding globulin, cardiometabolic biomarkers, and gestational diabetes: a longitudinal study and meta-analysis // *Maternal-fetal medicine*. – 2020. – № 2 (01). – P. 2-9.
43. Chappell L.C., Seed P.T., Briley A., Kelly F.J., Hunt B.J., Charnock-Jones D.S., Mallet A.I., Poston L. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – № 187. – P. 127-136.
44. Taylor R.N., Grimwood J., Taylor R.S., McMaster M.T., Fisher S.J., North R.A. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies // *Am J Obstet Gynecol*. – 2003. – № 188. – P. 177-182.
45. 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). – P. 95.
46. Zhang K., Zen M., Popovic N.L., Lee V., Alahakoon T.I. Urinary placental growth factor in preeclampsia and fetal growth restriction: An alternative to circulating biomarkers? // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2019. – № 45 (9). – P. 1828-1836.



47. Tang P., Xu J., Xie B.J., Wang Q.M. Use of serum and urinary soluble sFlt-1 and PLGF in the diagnosis of preeclampsia // Hypertension in pregnancy. – 2017. – № 36 (1). – P. 48-52.
48. Kantomaa T., Väärasmäki M., Gissler M., Sairanen M., Nevalainen J. First trimester low maternal serum pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as a screening method for adverse pregnancy outcomes // Journal of Perinatal Medicine. – 2023. – № 51 (4). – P. 500-509.
49. Leguy M.C., Brun S., Pidoux G., Salhi H., Choiset A., Menet M.C., Guibourdenche J. Pattern of secretion of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during pregnancies complicated by fetal aneuploidy, in vivo and in vitro // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2014. – № 12. – P. 1-8.
50. Mazer Zumaeta A., Wright A., Syngelaki A., Maritsa V.A., Da Silva A.B., Nicolaides K.H. Screening for pre-eclampsia at 11–13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2020. – № 56 (3). – P. 400-407.

Вклад авторов:

Серенко К.А. – сбор и обработка материала, написание статьи;

Логинова Е.В. – идея, научное редактирование статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Serenko K.A. – collection and processing of material, writing of the article;

Loginova E.V. – idea, scientific editing of the article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.07.2025.

The article was accepted for publication 12.07.2025.

