

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

С.Г. ЦАХИЛОВА, Л.В. АКУЛЕНКО, Н.Ю. САКВАРЕЛИДЗЕ, А.В. ДЗАНСОЛОВА, А.С. ЗЫКОВА,
А.А. МОРГОЕВА, Д.Р. ХАДЖИМБА

*ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, ул. Десятская, стр.20/1, Москва, 127473, Россия*

Аннотация. Артериальная гипертензия, протеинурия при преэклампсии возникает после 20 недель беременности у женщин, имевших ранее нормальное артериальное давление. В настоящее время многие исследования направлены именно на изучение, прогнозирование развития и степени тяжести преэклампсии. Это непростая задача, т.к. некоторые вопросы патогенеза преэклампсии остаются открытыми. Но главное звено занимает эндотелиальная дисфункция. В патогенезе развития эндотелиальной дисфункции у беременных преобладает нарушение процесса инвазии трофобласта, патологические изменения маточно-плацентарного кровообращения, снижение компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать-плацента-плод, поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости. Особое внимание имеют исследования, посвященные изучению прогнозирования и профилактике осложнения течения беременности на этапе прегравидарной подготовки или на ранних сроках гестационного периода. Несмотря на кажущуюся простоту диагностики преэклампсии, ее ранее прогнозирование не всегда возможно, ввиду отсутствия классической триады. Именно этим объясняется высокая частота материнской заболеваемости, а так же неблагоприятных перинатальных исходов. Важна должная оценка клиницистами дальнейших осложнений, поскольку преэклампсия повышает риск развития хронической артериальной гипертензии и почечной недостаточности после родов. Женщины, у которых развилась тяжелая преэклампсия относятся к группе высокого риска по развитию почечной недостаточности и наступления смерти более чем в течение 20 лет после родов. Предположительно, такая ситуация складывается вследствие системных оксидантных повреждений, перенесенных организмом. В данной статье приведена структура экстрагенитальной патологии, играющая большую роль в развитии преэклампсии, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, а так же участие ренин - ангиотензивной системы в регуляции артериального давления. Изучены биохимические показатели сыворотки крови для прогнозирования функционального состояния жизненно важных органов. К тому же проанализированы данные о состоянии детей по шкале Апгар, рожденных от женщин с физиологически протекающим гестационным периодом и с диагнозом преэклампсия.

Ключевые слова: преэклампсия, артериальная гипертензия, ренин - ангиотензиновая система.

FORECASTING DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA BASED ON CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS

S.G. TSAKHILOVA, L.V. AKULENKO, N.Yu. SAKVARELIDZE, A.V. DZANSOLOVA, A.S. ZYKOVA,
A.A. MORGEOVA, D.R. KHADJIMBA

*FSBEI HE "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov" of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Delegatskaya Str., 20 / 1, Moscow, 127473, Russia*

Abstract. Arterial hypertension, proteinuria with preeclampsia occurs after 20 weeks of pregnancy in women who previously had normal blood pressure. Currently, many studies are aimed specifically at studying, predicting the development and severity of preeclampsia. This is not an easy task, because some issues of the pathogenesis of preeclampsia remain open. An endothelial dysfunction is the main link. In the pathogenesis development of endothelial dysfunction in pregnant women, a violation of the trophoblast invasion process, pathological changes of the uteroplacental circulation, a decrease in compensatory-adaptive reactions in the mother-placenta-fetus system, a defeat of the placental barrier with a violation of its permeability prevail. Studies devoted to the study of prediction and prevention of pregnancy complications at the stage of pregravid preparation or in the early stages of the gestational period are of particular importance. Despite the seeming simplicity in the diagnosis of preeclampsia, its earlier prediction is not always possible, due to the absence of the classical triad. This explains the high incidence of maternal morbidity, as well as adverse perinatal outcomes. A proper assessment by clinicians of further complications is important, as preeclampsia increases the risk of developing chronic hypertension and renal failure after delivery. Women who have developed severe preeclampsia are at high risk for developing renal failure and death for more than 20 years after delivery. Presumably, this situation is due to

systemic oxidative damage suffered by the body. This article presents the structure of extragenital pathology, which plays a large role in the preeclampsia development aggravated obstetric and gynecological history, as well as the participation of renin - angiotensive system in the regulation of blood pressure. The biochemical parameters of blood serum were studied to predict the functional state of vital organs. Analyzed According to Apgar scale, the data on the children born to women with a physiologically proceeding gestational period and with a diagnosis of preeclampsia were analyzed.

Keywords: preeclampsia, arterial hypertension, renin - angiotensive system.

Введение. Осложнения во время беременности, сопровождающиеся повышением АД, осложняют примерно 10% всех родов в Соединенных Штатах Америки и являются основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Около 1/3 из всех случаев материнской смертности, из-за осложнившейся беременности, наступили вследствие нарушений, вызванных *преэклампсией* (ПЭ) – 1,5 на 100 тыс. живорождений [4]. Около 40% этих смертей обусловлены развитием цереброваскулярных осложнений [11]. Нарушения гемодинамики – одно из распространенных состояний при беременности; они ассоциированы с повышением риска ПЭ, отслойки плаценты, смерти плода/новорожденного, и/или матери, преждевременного родоразрешения и маловесности при рождении [13]. ПЭ в первом и втором триместре беременности повышает риск смерти плода [*относительный риск* (ОР) – 5,8], она сопровождается значительным повышением ОР перинатальной смертности и высоким уровнем неонатальной смертности (ОР – 15,4). Для поздней ПЭ – ОР перинатальной и неонатальной смертности составляет 2,0 [6-8, 11].

В течение 3 месяцев после родов у 39% пациенток с ПЭ отмечается *артериальная гипертензия* (АГ), а у 20% – протеинурия; более того, протеинурия сохраняется на протяжении 1 года после родов у 10-15% [8]. У женщин с ПЭ в анамнезе частота развития хронической АГ в 15,8 раза выше наряду с повышением риска развития сахарного диабета типа 2 в будущем [11, 14, 15].

Полной ясности относительно пусковых механизмов ПЭ пока не предоставлено.

При повреждении эндотелиоцитов, высвобождаются факторы, относящиеся к классу антиангиогенных протеинов. Это растворимая *FMS – подобная тирозинкиназа-1 (sFLT-1)*. *sFLT-1* связывает *фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)*, блокируя *VEGF*-сигнализации. При этом отмечается дисфункция эндотелия в спиральных артериях матки, в результате чего развивается гипертензия, протеинурия.

Фактором, вызывающим эндотелиальную дисфункцию, является антиангиогенный протеин – эндоглин 8 *Eng*. При взаимодействии с *sFLT-1* может развиваться ПЭ [11].

Эту проблему решить нелегко, так как многие вопросы патогенеза ПЭ остаются открытыми [9]. Вместе с тем, принимая во внимание недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям или беременности, вызывающих патологические состояния, в основе которых лежит носительство определенных генетических изменений [10, 12, 13].

Вклад генетических факторов в развитии ПЭ составляет более 50%. Однако доля материнских генов превалирует над плодовыми [2, 3]. Результаты исследований зарубежных и отечественных авторов являются не убедительными и не дают четкой структуры предрасположенности к данному осложнению беременности.

Цель исследования – определить роль полиморфизма генов ренин-ангиотензивной системы в развитии ПЭ.

Материалы и методы исследования. В настоящее исследование пациенток включали открытым когортным методом. Беременные принадлежали к славянской этнической группе и обращались в период с 2013г. по 2017 г. Были обследованы 97 беременных и родильниц в возрасте от 18 до 40 лет, давших письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критериями включения в основную группу явились: наличие верифицированного диагноза ПЭ, возраст от 18 до 40 лет, одноплодная беременность. **Критериями исключения** в обеих группах являлись: экстрагенитальные заболевания (системные аутоиммунные, эндокринные заболевания), наличия у плода аномалий развития, *Rh*-конфликт, наличия специфических инфекций, нейроинфекций, черепно-мозговые травмы в анамнезе, нейродегенеративные заболевания, опухоль головного мозга, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, наркотиками).

В основную группу вошли 49 пациенток с ПЭ. Контрольную группу составили 48 беременных с физиологически протекающим гестационным периодом (без признаков ПЭ и отсутствии ПЭ в анамнезе).

У всех пациенток проводили стандартные общеклинические методы исследования, тщательное изучение семейного анамнеза, акушерское исследование и обследование новорожденных.

Определение аллельных вариантов генов рецепторов ангиотензина II проводили на ПЦР-Амплификаторе «Тэрцик-2» (производства «Сибэнзим») с последующей рестрикцией полученных ампликонов эндонуклеазой.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с исследованием пакета *Statistica 8.0* США Анализ полученных клинико-анамнестических и генотипических данных проводился метода-

ми бинарной и многофакторной математической статистики. Сравнение групп проводилось с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

При многофакторном анализе использовалась Байесовская процедура (пошаговый дискриминантный анализ). Сравнение групп наблюдения друг с другом производили с помощью непараметрических критериев достоверности различий (χ^2 -квадрат, точный критерий Фишера). Доверительные интервалы вычислялись с помощью биномиального распределения по методу Бонферрони (учет «многократных сравнений») [8, 9].

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ результатов в исследованных выборках показал достоверное отличие среднего возраста в основной и контрольной выборке, который составил – $32,7 \pm 1,2$ и $27,8 \pm 0,5$ соответственно, $p < 0,05$.

В развитии ПЭ важную роль играют фоновые заболевания. Структура экстрагенитальной патологии показала, что в основной выборке в 1,4 раза чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, чем в контрольной. Выявлена высокая частота беременных с ПЭ и эндокринопатией. Отмечена встречаемость метаболического синдрома в основной выборке в 36,7% наблюдений, в контрольной в 4,2%, $p < 0,05$.

При анализе анамнестических данных обнаружено, что у беременных с ПЭ по материнской линии семейный анамнез отягощен гипертонической болезнью в 2,7 раза чаще, чем в контрольной выборке.

При анализе исходов предыдущих беременностей, отличалась достоверная разница в частоте плацентарной недостаточности в основной выборке в 12,2% наблюдений и 4,1% в контрольной, преждевременные роды – 8,1% и 2%, соответственно ($p < 0,05$). При анализе течения настоящей беременности, наиболее частыми осложнениями были в основной выборке, чем в контрольной: угроза преждевременных родов в 1,7 раз, гестационный пиелонефрит – 8,1 % и 2% соответственно, $p < 0,05$.

Маловодие в 2,5 раза чаще встречалось у беременных с ПЭ, чем в контрольной выборке, что свидетельствует о снижении иммунной реактивности и присоединении инфекции.

Клиническая картина ПЭ не всегда позволяет прогнозировать течение беременности и функциональное состояние жизненно важных органов. В связи с этим были изучены биохимические показатели сыворотки крови. Результаты исследования показали достоверное повышение концентрации *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ), *гамма-глутаминтрансферазы* (ГГТ), в 2 раза по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Отмечено снижение белковообразователей функции печени в 1,5 раза при тяжелой ПЭ ($p < 0,05$). Наиболее чувствительным маркером функций гепатобиллиарной системы является активность *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), отражающая повреждение гепатоцитов и тяжесть гемолиза. В основной выборке у беременных наблюдалось достоверное повышение значений ЛДГ, а так же *щелочной фосфатазы* (ЩФ), свидетельствующие о хронической гипоксии и задержке роста плода.

В основе патогенеза плацентарной недостаточности лежит инвазия трофобласта в мышечный слой спиральных артерий матки, отсутствие ремоделирования сосудов, формирование плацентарного эндотелиоза и ишемии плаценты.

Результаты исследования маточно-плацентарного кровотока показали, что при ПЭ тяжелой отмечается достоверное повышение среднего показателя систолидиастолического отношения и индекса резистентности в 1,5 раза, пульсационного индекса в 1,3 раза по сравнению с нормальными показателями кровотока.

При исследовании кровотока в основной выборке, отмечено достоверное увеличение индекса резистентности в 2 раза ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании не было случаев запоздалых родов. Преждевременные роды в основной выборке наблюдались у 30,5% пациенток, а в контрольной только у 8,2% пациенток.

Оперативное родоразрешение было у 27 (55%) у беременных с ПЭ и 7 (14,5%) – в контрольной выборке.

При анализе осложнений послеродового периода обнаружено, что анемия в основной выборке встречалась в 1,5 раза чаще, чем в контрольной.

Отмечаются статистически значимые отличия в состоянии новорожденных по шкале Апгар при сравнении исследуемых выборок. В основной – у 48,9% новорожденных зарегистрирована асфиксия легкой степени, в контрольной – 22,9%; средняя степень асфиксии – 32,6% и 4,1%, соответственно ($p < 0,05$).

Проведены молекулярно-генетические исследования. Изучены белковые продукты генов *ренин-ангиотензиновой системы* (РААС), участвующих в регуляции артериального давления. Основной задачей РААС является поддержание системного АД и достаточного кровотока в жизненно важных органах. При длительной активации РААС наблюдается спазм и повышение общего периферического сопротивления сосудов.

Ангиотензин II является биологически активным веществом ренин-ангиотензиновой системы. Существует два вида рецепторов, *AngII: AT1* (продукт гена *AGTR1*) и *AT2* (продукт гена *AGTR2*). Связываясь с этими рецепторами *Ang II* вызывает сужение сосудов и повышение артериального давления.

Сравнительный анализ полученных результатов, представленных в табл. 1 показал, что распространенность генотипов *AA*, *AC* и *CC* гена *AGTR1* (*A1166C*) среди женщин с ПЭ и контрольной выборке статистически не различается.

Таблица 1

Распространенность генотипов гена *AGTR1* (*A1166C*) в сравниваемых группах

Генотип	<i>AGTR1</i> (<i>A1166C</i>)				<i>p</i>
	Количество женщин				
	ПЭ		Контроль		
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>AA</i>	24	49,0	29	60,4	<i>p</i> >0,05
<i>AC</i>	21	42,9	15	31,3	<i>p</i> >0,05
<i>CC</i>	4	8,1	4	8,3	<i>p</i> >0,05
Всего	49	100,0	48	100,0	

При сравнительной оценке частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *AGTR2* (*C4599A*) оказалось, что в группе женщин с ПЭ распространенность генотипа *AA* ниже, чем в контрольной группе (22,4% и 60,4%, соответственно, *p*<0,05); генотип *AC* отличается незначительно (36,7% и 31,3%, соответственно *p*>0,05); генотип *CC* среди женщин с ПЭ значительно превышает таковую среди женщин контрольной выборки (40,8% и 12,5%, *p*<0,05).

В результате проведенных исследований установлено, что носительство гомозиготного варианта *CC* гена *AGTR2* (*C4599A*) ассоциируется с развитием ПЭ и его можно отнести как предиктор осложненного течения беременности.

Конечным результатом многофакторного анализа предикторов развития преэклампсии явились клиничко-anamnestические и генетические признаки, первично тестируемые на факторы риска развития преэклампсии. Были отобраны наиболее информативные признаки (предикторы) – (табл. 2).

Таблица 2

Признаки, достоверно различающие обследованные группы

№ п/п	Признак	Значение критерия различия	Коэффициент информативности
1.	<i>AGTR2</i> (<i>c4599a</i>)	<i>P</i> =0,004 <i>x</i>	0,0766
2.	Возраст/год рождения	<i>P</i> < 0,001 <i>x</i> *	0,2518
3.	Течение беременности у матери	<i>P</i> < 0,001 <i>x</i>	0,1033
4.	Гипертоническая болезнь у матери	<i>P</i> <0,001 <i>x</i> *	0,1454
5.	Гинекологические заболевания	<i>P</i> <0,001 <i>x</i> *	0,1367
6.	Экстрагенитальные заболевания	<i>P</i> = 0,008 <i>x</i>	0,1152
7.	Метаболический синдром	<i>P</i> <0,001 <i>f</i>	0,1132
8.	Хронические воспалительные заболевания	<i>P</i> =0,046 <i>x</i>	0,0361
9.	Систолическое артериальное давление в первом триместре	<i>P</i> < 0,001 <i>x</i> *	0,2417
10.	Диастолическое артериальное давление в первом триместре	<i>P</i> < 0,001 <i>x</i> *	0,1646
11.	Осложнение предыдущих беременностей	<i>P</i> =0,042 <i>x</i> *	0,0399
12.	Артериальная гипертензия в анамнезе	<i>P</i> =0,022 <i>f</i>	0,0414

Примечание: *x* – критерий «хи-квадрат», *f* – точный критерий Фишера, * – перед вычислением значения критерия выполнено объединение строк или столбцов таблицы сопряженности

На основе выявленных предикторов ПЭ с помощью пошагового дискриминантного анализа построен прогностический тест (Байесовское «решающее правило») – (табл. 3), в которой перечислены 12 признаков с градациями и весовыми коэффициентами. Пороговое значение интерпретации полученного результата, составляет «0».

Прогностический тест (решающее правило) для определения индивидуального прогноза развития преэклампсии

№ п/п	Признаки (факторы риска)	Градации признаков	Коэффициент решающего правила
1	Возраст (годы)	до 20	-210
		21-27	-137
		28-34	52
		35-40	193
2	Как протекала беременность у вашей мамы	Без осложнений	-47
		С преэклампсией	159
		Нет данных	-22
3	Страдает ли ваша мать ГБ	Да	95
		Нет данных	-141
		Нет	-88
4	Гинекологические заболевания	Эктопия шейки матки	8
		Эндометриоз	-2
		Сальпингоофорит	-53
		Эндометрит	152
		СПКЯ	137
		Миома матки	-20
		Пороки развития	108
Без особенностей	-104		
5	Экстрагенитальные заболевания	Варикозная болезнь	68
		Нарушение гемостаза	81
		Хронический пиелонефрит	68
		Заболевания ЖКТ	-53
		Здорова	-111
6	Метаболический синдром	Да	183
		Нет	-40
7	Наличие хронических воспалительных заболеваний	Нет	-17
		Синусит	-51
		Фарингит, тонзиллит	73
8	Систолическое артериальное давление в первом триместре	90-100	-184
		110-115	37
		115-120	127
		125-130	193
		130 и выше	68
9	Диастолическое артериальное давление в первом триместре	60-65	-92
		70-75	63
		80-85	238
		90 и выше	68
10	Осложнения предыдущих беременностей	Преждевременные роды	128
		Анемия	-42
		Плацентарная недостаточность	-2
		Угроза прерывания беременности	-14
11	Артериальная гипертензия в анамнезе	Да	116
		Нет	-21
12	AGTR2(c4599a)	генотип AA	-67
		генотип AC	-12
		генотип CC	108

В результате оказалось, что чувствительность «решающего правила» составляет 89,5%, специфичность – 84,6%, точность – 87,5%, что позволяет рекомендовать его использование на этапе планирования беременности или в самых ранних ее сроках.

Выводы:

1. На этапе прегравидарной подготовки с целью прогнозирования развития преэклампсии целесообразно использовать определение носительства мутантного генотипа гена *AGTR2 (C4599A)* в периферической крови матери.
2. Прогностический тест на основе многофакторного анализа с включением анамнестических, генетических данных показан для индивидуального прогноза развития преэклампсии.

Литература

1. Аржанова О.Н. Роль артериальной гипертензии в патогенезе гестоза и плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. №1. С. 31–35.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528с.
3. Веропотвелян П.Н., Смородская Е.П.. Современные подходы к диагностике преэклампсии // Здоровье женщины. 2013. №8(84). С. 79.
4. Волков В. Г. Гранатович Н.Н., Сурвилло Е.В., Черепенко О.В. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, №. 3. С. 4–8.
5. Зарипова Л.Р., Гаина Т.В., Голикова Т.П. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акуш. и гин». 2012. №6. С. 15–22.
6. Паньшина М.В. Технология немедикаментозной профилактики преэклампсии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4320.pdf> (дата обращения 19.02.2013)
7. Паньшина М.В., Волков В.Г. Выявление предикторов гестоза с помощью статистического анализа // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 229–230.
8. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Прогнозирование и немедикаментозная профилактика преэклампсии. Saarbrücken, 2015.
9. Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации // Российский Вестник акушера – гинеколога. 2012. Т. 12, №6. С. 18–20.
10. Boehlen F. Thrombocytopenia during pregnancy. Importance, diagnosis and management // Hamostaseologie 2006. № 26(1). P. 72–74.
11. Dhariwal N.K., Lynde G.C. Update in the management of patients with preeclampsia // Anesthesiol Clin. 2017. № 35. P. 95–106.
12. Foidart J.M., Schaaps J.P., Chantraine F. Dysregulation of anti-angiogenic agent (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia step forward but not the definitive answer // J.Reprod. Immunol. 2009. V. 82, №2. P. 106–111.
13. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350, №7. P. 672–683.
14. Narayan B., Nelson-Piercy C. Medical problems in pregnancy // Clin Med. 2016. № 16(6). P. 110–116.
15. Savignano Ch., Rinaldi C., De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management // Transfus Apher Sci. 2015. №53 (3). P. 8–262.

References

1. Arzhanova ON. Rol' arterial'noy gipertenzii v patogeneze gestoza i platsentarnoy nedostatocnosti [The role of arterial hypertension in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2010;1:31-5. Russian.
2. Baranov VS. Geneticheskij pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny [Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. St. Petersburg: Izd-vo N-L; 2009. Russian.
3. Veropotvelyan PN., Smorodskaya YP. Sovremennyye podkhody k diagnostike preeklampsii [Modern approaches to the diagnosis of pre-eclampsia]. Zdorov'ye zhenschiny. 2013;8(84):79. Russian.
4. Volkov VG, Granatovich NN, Survillo EV, Cherepenko OV. Retrospektivnyi analiz materinskoi smertnosti ot preeklampsii i eklampsii. [Retrospective analysis of maternal mortality in preeclampsia and eclampsia] Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2017;17 (2):4-90. Russian.
5. Zaripova LR, Gaina TV, Golikova TP. Prognozirovaniye i rannaya diagnostika preeklampsii [Forecasting and early diagnosis of preeclampsia]. Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina. Akush. i gin». 2012;6:15-22. Russian.
6. Pan'shina MV. Tehnologija nemedikamentoznoj profilaktiki preeklampsii [Technology of non-drug prevention of pre-eclampsia]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2013 [cited 2013 Feb 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4320.pdf>.

7. Pan'shina MV, Volkov VG. Vyjavlenie prediktorov gestoza s pomoshh'ju statisticheskogo analiza [Identification of predictors of preeclampsia with the help of statistical analysis]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;4:229-30. Russian.

8. Pan'shina MV, Hadarceva KA. Prognozirovaniye i nemedikamentoznaya profilaktika prejeklampsii [Prediction and non-drug prevention of pre-eclampsia]. Saarbrücken; 2015. Russian.

9. Tretyakova TB, Bashmakova NV, Demchenko NS. Geneticheskiye prediktory akusherskikh oslozhneniy: mezhgennyye assotsiatsii [Genetic predictors of obstetric complications: intergenic associations]. Ros. vest. akush – gin. 2012;12(6):18-20. Russian.

10. Boehlen F. Thrombocytopenia during pregnancy. Importance, diagnosis and management. Hamostaseologie 2006;26(1):72-4.

11. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the management of patients with preeclampsia. Anesthesiol Clin. 2017;35:95-106.

12. Foidart JM., Schaaps JP, Chantraine F. Dysregulation of anti-angiogenic agent (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia step forward but not the definitive answer. Immunol. 2009;82(2):106-11.

13. Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2004;350(7):672-83.

14. Narayan B, Nelson-Piercy C. Medical problems in pregnancy. Clin Med. 2016;16(6):110-6.

15. Savignano Ch, Rinaldi C, De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. Transfus Apher Sci. 2015;53 (3):8-262.

Библиографическая ссылка:

Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю., Дзансолова А.В., Зыкова А.С., Моргоева А.А., Хаджимба Д.Р. Прогнозирование развития преэклампсии на основе клинико-генетических предикторов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-7.pdf> (дата обращения: 17.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16487. *

Bibliographic reference:

Tsakhilova SG, Akulenko LV, Sakvarelidze NY, Dzansolova AV, Zykova AS, Morgoeva AA, Khadjimba DR. Prognozirovaniye razvitiya prejeklampsii na osnove kliniko-geneticheskikh prediktorov [Forecasting development of preeclampsia based on clinical and genetic predictors]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 17];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16487.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>