

В. В. Артьоменко, Л. І. Берлінська

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Summary. Artiomenko V. V., Berlinskaya L. I. **RISK FACTORS OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT.** – *Odessa National Medical Iniversity; e-mail: ludaberlinskaja@gmail.com.* The review of modern research summarizes the recent years data, highlightes factors that lead to preeclampsia development. Their possible combination is considered which is important in preventing the pathology under discussion. The results are summarized and analyzed in the determination of the most important risk factors for the PE development, obtained due to the meta-analysis of multicenter cohort studies.

Key words: pre-eclampsia, risk factors, early diagnosis.

Реферат. Артеменко В. В., Берлинская Л. И. **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ.** В обзоре современных исследований обобщены данные последних лет, в которых освещены вопросы, связанные с изучением факторов, приводящих к развитию преэклампсии. Рассмотрены их возможные сочетания, имеющие важное значение в предотвращении болезни. Обобщены и проанализированы результаты в определении наиболее весомых факторов риска развития преэклампсии, полученные по данным мета-анализа многоцентровых когортных исследований.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, ранняя диагностика.

Реферат. Артьоменко В. В., Берлінська Л. І. **ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ.** В огляді сучасних досліджень узагальнені дані останніх років, в яких висвітлені питання, що пов'язані з вивченням факторів, що призводять до розвитку преєклампсії. Розглянуто їх можливе поєднання, що має важливе значення в запобіганні хвороби. Узагальнено та проаналізовано результати у визначенні найбільш вагомих факторів ризику розвитку ПЕ, які отримані завдяки мета-аналізу багатоцентрових когортних досліджень.

Ключові слова: преєклампсія, фактори ризику, рання діагностика.

Преєклампсія (ПЕ) залишається актуальною проблемою сучасного акушерства в усьому світі та відноситься до найбільш складних та найважливіших питань наукового і практичного акушерства. Всупереч значних успіхів фундаментальної та клінічної медицини, ПЕ все ще є складним і загрозливим ускладненням фізіологічного перебігу вагітності, що характеризується глибокими порушеннями функцій життєво важливих органів та систем.

За даними ВООЗ, преєклампсія ускладнює 2 – 8 % всіх вагітностей і залишається однією з провідних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі [1]. У високорозвинених країнах світу материнська смертність від гіпертензивних порушень на 2014 рік становить в середньому 14% [2].

У Великобританії важка преєклампсія зустрічається в 5 випадках на 1 000 пологів, а еклампсія - в 4,9 випадків на 10 000 пологів. Частота важкої преєклампсії в європейських країнах коливається від 2/1 000 (пологів) в Норвегії, до 6,4 / 1 000 (пологів) в Бельгії та Угорщини. Комітет з конфіденційного аудиту материнських і дитячих втрат представив дані про те, що преєклампсія і еклампсія займають друге місце серед материнської смертності від прямих причин, складаючи 0,83 випадку на 100 000 пологів. Світова статистика показує, що смертність від преєклампсії може становити 0,4%, в той час, як від

еклампсії - варіює від 6,1% в країнах, що розвиваються до 1,8% у Великобританії. [3] Рівень захворюваності новонароджених на тлі прееклампсії коливається від 64% до 78%, а перинатальна смертність становить 18-30% [4].

В країнах СНД у структурі материнської смертності, згідно статистичних даних, прееклампсія займає третє місце після екстрагенітальних захворювань і кровотеч [5]. Україна продовжує займати лідируючі позиції за показниками материнської смертності серед інших країн Східної Європи. За даними міжнародних організацій (ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовий банк, Фонд народонаселення ООН) на 2015 рік, у розрахунку на 100 тисяч населення, в Україні показник материнської смертності становить 24 особи, у сусідній Польщі – 3, Чехії – 4. [6].

В даний час проблемі прееклампсії (ПЕ) приділяється значна увага, що пояснюється високою частотою даного захворювання та відсутністю тенденції до її зниження.

Прогнозування і попередження прогресування прееклампсії є серйозною проблемою для лікарів, які працюють у первинній ланці охорони здоров'я України, але, нажаль, значущі методи відсутні. Найважливішим аспектом запобігання розвитку ПЕ є удосконалення скринінгових методів діагностики на первинному етапі звернення.

Етіологія

Прееклампсія (ПЕ) - унікальний для людської вагітності мультисистемний розлад, який розвивається у жінок в другій половині вагітності і характеризується наявністю артеріальної гіпертензії і протеїнурії, що маніфестує гетерогенними розладами і несприятливо впливає на стан матері та плоду. Згідно визначенню ISSHP (міжнародне товариство з вивчення артеріальної гіпертензії під час вагітності), прееклампсія – це поєднання високого кров'яного тиску (САТ / ДАТ вище 140/90 мм. рт. ст.) зі значною протеїнурією вище 300 мг /за добу, які з'являються після 20-го тижня вагітності [7, 8, 9].

В даний час в доступній літературі існує більше 40 теорій етіопатогенезу ПЕ, які присвячені вивченню ризику розвитку прееклампсії, але в той же час немає однозначного пояснення механізмів виникнення даного патологічного стану. ПЕ є багатофакторним захворюванням з безліччю патофізіологічних шляхів. Фактори, що призводять до розвитку прееклампсії, достовірно не встановлені [10]. Найбільш дослідженими є акушерські, материнські, фактори з боку батька і плоду та, останнім часом, екологічні фактори (соціодемографічні, забруднення навколишнього середовища, сезонні і кліматичні). Повне медичне спостереження всіх факторів ризику, а також їх поєднання, має важливе значення в запобіганні хвороби.

Акушерські фактори:

Перші пологи є найбільш відомим фактором ризику для ПЕ. В порівнянні з повторнородящими, у первісток ризик імовірно збільшується від 3 до 11 разів [11]. Зменшений ризик прееклампсії під час другої та наступної вагітностей, коли вони пов'язані з тим же партнером, буде завдяки імунологічній адаптації матері до антигенів батька [12].

Інтервал між вагітностями

Чим довше проміжок часу між першою і другою вагітністю, тим більше вірогідність ризику розвитку ПЕ у наступній вагітності. Від 6 до 7 років ризик розвитку складає 1.10 (1.02–1.18), від 7 до 8 років 1.15 (1.06–1.24), 9-10 років 1.30 (1.20–1.41) [13]. Для інтервалу між вагітностями, більш ніж 10 років, ризик еквівалентний первісткам, вікові ≥ 40 років, багатоплідної вагітності та генетичної схильності. Інтервали менші ніж 2 роки або більше 10 років підвищують ризик рецидивуючої прееклампсії. [14, 15].

Тип вагітності

При багатоплідній вагітності ПЕ виникає в 5 рази частіше, ніж при вагітності одним плодом [16]. Багатоплідна вагітність частіше зустрічається у вагітних жінок після процедури екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ніж під час спонтанного зачаття. Ризик ПЕ множиться на 2 після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Основним механізмом збільшення ризику ПЕ при багатоплідній вагітності розглядаються такі чинники, як гіпоксія, збільшення плаценти, підвищений попит на кровопостачання і підвищення материнського серцевого викиду [17]. Крім того, в останні роки документально зафіксовано зростання числа жінок групи високого ризику щодо прееклампсії і еклампсії після ЕКЗ, особливо при донатії статевих клітин, після гіперстимуляції яєчників [18].

Фізіологічні зміни під час вагітності

Вагітність є самостійним фактором ризику розвитку ПЕ, так як пов'язана з

фізіологічними змінами в організмі жінки. Так, відомо, що в організмі жінки відбувається ряд змін, пов'язаних з регулюванням водно-сольового і кислотно-лужного обміну, загальної внутрішньониркової гемодинаміки і стану сечовивідних шляхів. При адаптації до цих змін, вагітна жінка стає більш уразлива до факторів ризику, які можуть призвести до розвитку несприятливого системного дисбалансу та стати провокуючим фактором ПЕ [19].

Материнські фактори:

Сімейний анамнез

У жінок з сімейним анамнезом, ПЕ розвивається від 24% до 63% від одноплідної вагітності, а ризик розвитку ранньої важкої ПЕ в 3 рази вище. Ризик вище не тільки безпосередньо у жінок, а й у чоловіків - партнерів з сімейним анамнезом ПЕ. Автори досліджень, які зосереджені на анамнезі родини, пояснюють, що в порівнянні з батьками, він вищий у матерів, ймовірно тому, що матері є носіями генної схильності і передають незалежні генетичні чинники ризику до плоду. Ризик через батька нижче, тому що передаються тільки ембріональні фактори ризику. [20].

Генетичний фактор

Відхилення генетичної гіпотези є недоліком багатьох досліджень ПЕ [21-24].

Було виявлено кілька генів розвитку створення генетичного профілю ризику ПЕ, що надаються як матері, так і плоду (батьківській генетичний профіль). Проте, в цілому, ці гени не призводять до розвитку синдрому без впливу певних чинників ризику та клінічних елементів, які потім сприяють ПЕ, таких як гіпертензія, окислювальний стрес, каскад коагуляції і імунологічних чинників (Ангіотензин II типу рецепторів 1 і 2, ФНО- α , гени ендотеліальної форми синтетази оксиду азоту, гіпергомоцистемія, дефіцит протеїна C та ін..) [25].

Супутні хвороби.

В дослідженнях Spracklen, C. N та ін. у 2014 році було зроблено висновок, що наявність ішемічної хвороби серця не призводить до істотного збільшення ризику виникнення ПЕ [26].

Діабет і надмірна вага

В дослідженнях, які проводили J.M. Wallace та ін. було виявлено поступове співвідношення між зростанням материнського індексу маси тіла (ІМТ) і ризиком розвитку преєклампсії та гестаційної гіпертензії. І навпаки, що низький ІМТ у матері пов'язаний із підвищеним ризиком спонтанних передчасних пологів, низькою вагою при народженні та смертністю новонароджених, але захищає від гестаційної гіпертензії. Наявність діабету або надлишкової маси тіла у матерів, особливо до вагітності, збільшує від 2 до 7 разів ризик розвитку ПЕ. [27]. Ці дані також підтверджують дослідження В.Н. Покусаєва та ін., в яких доведено, що надмірне збільшення маси тіла при вагітності у жінок з нормальною масою тіла є фактором, що призводить до розвитку ПЕ. Ризик маніфестації гестозу асоційований з надлишком жирової маси тіла, а також більш високим рівнем ІМТ (вище 23,4 кг / м²) [28].

Хронічна хвороба нирок

Патологія нирок – вагомий фактор ризику, до 80% вагітних вперше з преєклампсією страждають захворюваннями нирок, що підтверджено результатами біопсії [29]. Діагностувати ПЕ у вагітних з хронічною нирковою недостатністю дуже складно, у зв'язку з існуючою раніше протеїнурією. Ризик розвитку ПЕ складає від 5,3% до 8%, тоді як у жінок, що не хворіють ХХН, він складає 1.8% [30, 31].

Аутоімунні захворювання

Розвиток ПЕ становить від 13% до 36% в залежності від маркерів аутоімунних захворювань. Аутоімунні захворювання пов'язані з пошкодженням нирок, гіпертонією, діабетом та ін., які ведуть не тільки до розвитку і погіршення ПЕ, але й значно ускладнюють діагностику, так як в обох випадках пацієнти мають артеріальну гіпертензію, протеїнурію, набряки нижніх кінцівок [32, 33].

Фактори харчування (дієта, тип харчування) до і протягом першого триместру вагітності, грають важливу роль у виникненні ПЕ [34]. Норвезькі дослідження первісток засвідчили, що високе споживання овочів, фруктів, рису, рослинних масел і птиці були пов'язані зі зниженням ризику ПЕ, в той час як дієта з високим споживанням продуктів, які містять трансгенні жири (фастфуд) збільшили ризик ПЕ [35].

Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і ПЕ був побудований на основі запальних проявів та синдрому серцево-судинних захворювань, так як цей дефіцит може як активувати

запальні процеси, так і збільшити ризик захворювань серцево-судинної системи. Однак, ризик ПЕ, мабуть, залежить від часу та дозування вітаміну D. Кілька досліджень не виявили ніякого зв'язку між розвитком ПЕ і низьким рівнем вітаміну D, яка вимірюється на початку вагітності [36-38], але цей зв'язок був виявлений в кінці вагітності [39-41]. Участь вітаміну D в механізмі ПЕ не є очевидна, оскільки фермент 24-гідроксилази і фермент альфа-1-гідроксилази, які беруть участь в синтезі вітаміну D, не мали ніякого зв'язку з ПЕ і не перебували під впливом сезону. Доза вітаміну D була нижче в зимовий період, якщо ПЕ була пов'язана з заплідненням влітку або навесні [42].

В результаті проведення досліджень хронічного стресу у вагітних було виявлено, що ймовірність розвитку прееклампсії в 2,8 рази вище в порівнянні з пацієнтами без хронічного стресу, що представляє собою фактор ризику для цього захворювання, оскільки його розвиток пов'язаний з нейроендокринними змінами, які призводять до змін в імунотуляції під час вагітності [43, 44].

Куріння є найбільш сумнівним параметром в пошуках чинників ризику ПЕ через суперечливі результати. Деякі дослідження не показали значний зв'язок між курінням і ризиком розвитку ПЕ [45]. Було розроблено кілька гіпотез для пояснення захисного ефекту від куріння при ПЕ. В одній із них була підкреслена роль окису вуглецю (CO) від сигарет. Дійсно, CO збільшує ремоделювання маткових артерій, зменшує місцеву запальну відповідь, збільшує плацентарний кровотік, зменшує явища апоптозу в синцитіотрофобласті і, нарешті, може зв'язуватися з рецепторами оксиду азоту (NO), інший вазодилатор. Захисний ефект здається цікавим, але в цей час збільшується ризик серцево-судинних захворювань, діабету II типу і багатьох несприятливих наслідків вагітності, як недоношеність, низька вага при народженні, ЗВУР, відшарування плаценти, ретроплацентарні гематоми, перинатальна і материнська смертності [46].

У визначенні найбільш вагомих факторів ризику розвитку ПЕ деякі автори вважають, що з розвитком важкої ПЕ корелюють тільки 4 фактора: перша вагітність, прееклампсія в анамнезі, підвищений середній артеріальний тиск, низька концентрація некон'югованого естріолу [47- 49].

В результаті аналізу багатоцентричних досліджень виділені фактори високого ризику розвитку важкої прееклампсії у напрямку зниження важливості наступним чином:

1. Антифосфоліпідний синдром - ВШ (відношення шансів) 9,7; (95% ДІ - довірливий інтервал 4,3- 21,7);
2. Захворювання нирок - ВШ 7,8 (95% ДІ 2,2-28,2);
3. Прееклампсія під час попередньої вагітності - ВШ 7,2 (95% ДІ 5,8-8,8);
4. Перша вагітність - ВШ 5,4 (95% ДІ 2,8-10,3);
5. Хронічна артеріальна гіпертензія - ВШ 3,8 (95% ДІ 3,4-4,3);
6. Цукровий діабет - ВШ 3,6 (95% ДІ 2,5-5,0);
7. Багатоплідна вагітність - ВШ 3,5 (95% ДІ 3,0-4,2);
8. Сімейна спадковість (серцево-судинні захворювання, інсульт у родичів 1-го ступеня споріднення) - ВШ 3,2 (95% ДІ 1,4-7,7);
9. Метаболічний синдром - ВШ 2,5 (95% ДІ 1,7-3,7);
10. Прееклампсія у родичів 1-го ступеня споріднення (мати, сестри) - ВШ 2,3-2,6 (95% ДІ 1,8-3,6);
11. Вік старше 40 років і молодше 18 років - ВШ 1,96 (95% ДІ 1,3-2,8) [50].

До факторів ризику розвитку ПЕ, відповідно наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько- гінекологічної допомоги в Україні", належать: гіпертензивні розлади при попередніх вагітностях, хронічні захворювання нирок, аутоімунні захворювання (антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак та ін.), цукровий діабет, хронічна артеріальна гіпертензія, збільшений індекс маси тіла, прееклампсія при вагітності у матері вагітної [51].

Згідно з рекомендаціями US Preventive Services Task Force (USPSTF) за 2014 рік ризик розвитку прееклампсії вважається високим, якщо у вагітної присутній хоча б один з наступних факторів: раніше перенесена прееклампсія, особливо з несприятливим результатом; багатоплідна вагітність, хронічна артеріальна гіпертонія, цукровий діабет I або II типу, патологія нирок, аутоімунна патологія типу системного червоного вовчка або антифосфоліпідного синдрому.

Жінок відносять до категорії помірного ризику, якщо у них присутні кілька

нижчеперелічених факторів ризику: відсутність пологів в анамнезі, ожиріння, прееклампсія у матері або сестри жінки, попередній несприятливий результат вагітності, попереднє народження дитини з низькою масою тіла, затримкою внутрішньоутробного розвитку, інтервал між вагітностями більше 10 років, негроїдна раса, низький соціально-економічний статус, вік 34 і більше років [52].

Emily Bartsch та ін. у 2016 році для систематичної оцінки декількох добре визначених факторів ризику ПЕ збрали дані з досліджень понад 25 мільйонів жінок. Загалом в мета-аналіз було включено 92 дослідження з 27 країн Європи та Північної Америки. Проаналізовано великі когортні дослідження для виявлення частоти розвитку (ЧР) та відносних ризиків (ВР) ПЕ при наявності або відсутності одного з 14 загальних факторів ризику. На основі загальних даних, найбільш вагомі результати отримані для 6 факторів: антифосфоліпідний синдром ЧР 17,3 (95% довірливий інтервал (ДІ) 6,8% до 31,4%), ВР 2,8 (ДІ 1,8 – 4,3); хронічна гіпертензія ЧР 16,0 (95%, ДІ 12,6% до 19,7%), ВР 5,1 (ДІ 4,0 – 6,5); ПЕ при попередній вагітності ЧР 12,0 (95%, ДІ 10,4% - 13,7%), ВР 8,4 (ДІ 7,1 – 9,9); прегестаційний цукровий діабет 11,0 (95%, ДІ 8,4% - 13,8%), ВР 3,7 (ДІ 3,1 – 4,3); ІМТ > 30 до вагітності ЧР 7,1 (95%, ДІ 6,1% - 8,2%), ВР 2,8 (ДІ 2,6 – 3,1); використання допоміжних репродуктивних технологій ЧР 6,2 (95%, 4,7% - 7,9%), ВР 1,8 (ДІ 1,6 – 2,1). Відповідно до цих даних, жінки з антифосфоліпідним синдромом мали найбільшу частоту розвитку ПЕ, тоді як, вагітні, які мали попередню ПЕ, найбільший відносний ризик. Хронічна гіпертензія посідає друге місце, як з точки зору його сукупного показника частоти розвитку, так і об'єданого відносного ризику ПЕ [53].

Таким чином, підсумовуючи вищезазначене, не викликає сумнівів те, що механізми розвитку прееклампсії залежать від багатьох факторів, які є складними та до кінця невивченими. Нажаль, результати багатьох досліджень суперечливі та неостаточні. Виявлення факторів ризику розвитку ПЕ є необхідними для забезпечення належного моніторингу вагітних в групі ризику. Отже, для більш детальнішого та поглибленого вивчення питань факторів ризику розвитку ПЕ необхідно уточнення методології досліджень, більш глибоке розуміння патофізіологічної ролі розвитку даного ускладнення та, найголовніше, доцільність їх використання для оптимізації підходів до ранньої діагностики та профілактики ПЕ.

References:

1. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization (Geneva) in 2014;
2. Say L., Chou D., Gemmill A., Tuncalp O., Moller A.-B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014 June; 2(6): 323-33.
3. Давыдова Ю.В. Перинатальный менеджмент при преэклампсии с позиции управления рисками//Репродуктивная эндокринология.- 2014. - № 4. - С. 72 - 73.
4. Prevention of reproductive losses: strategy and tactics. Featured Media Education Seminar «Innovation sinobstetric sandgyn ecology from the stand point of evidence-based medicine» // Newsletter / ed. V. E Radzinsky. - M: Editorial Board Status Praesens, 2014. - 24 p.
5. WHO recommendations for Preventionan dtreatmen to preeclampsia and eclampsia. World Health Organization (Geneva) in 2011; 38.
6. Публікації МОЗ України. Рівень материнської смертності в Україні. 16. 03. 2017. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20170316_d.html
7. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Сафонова А.Д., Акатьева А.С., Муминова К.Т., Файзуллин А.Л. Плацентарное ложе и преэклампсия. Акушерство и гинекология. 2013; 12: 10–5.
8. Tranquilli A. BM, Zeeman G., Dekker G., Sibai M. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Pregnancy Hypertension. 2013(3):44-7.
9. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA: The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens 2014, 4(2):97-104.
10. Valenzuela F., Perez-Sepulveda A., Torres M.J., Correa P., Repetto G.M., etal Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. Review Article. Journal of Pregnancy

11 Dekker, G., Robillard, P. Y. & Roberts, C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J. Reprod. Immunol.* 89, 126–132 (2011).

12. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ: Preeclampsia. *Lancet* 2016, 387(10022):999-1011

13. Mignini LE, Carroli G, Betrón AP, Fescina R, Cuesta C, Campodinicò L, De Muncio B, Khan KS. Interpregnancy interval and maternal and perinatal outcome in 894,476 women: A multicountry study. *BJOG*. 2015 Sep 24. doi: 10.1111/1471-0528.13625

14. Hypertensive Disorders in Pregnancy. Guideline Summary. New York State: Department of Health; 2013.

15. Magee LA, Pels A, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol.* 2014;36(5):416 – 38.

16. Сундюкова Е.Г.\\ Оценка эффективности анамнестической модели прогноза развития преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.;

17. Calhoun, K. C., Barnhart, K. T., Elovitz, M. A. & Srinivas, S. K.\\ Evaluating the Association between Assisted Conception and the Severity of Preeclampsia.\\ *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011, 928592 (2011).

18. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М: ИД Менеджер здравоохранения 2012.

19. Брыткова Я. В. Диагностическая ценность протеинурии и микроальбуминурии у беременных с повышенным артериальным давлением// Российский медицинский журнал. – 2013. - № 3. - С.48 – 51.

20. Boyd, H. A., Tahir, H., Wohlfahrt, J. & Melbye, M. Associations of Personal and Family Preeclampsia History With the Risk of Early-, Intermediate- and Late-Onset Preeclampsia. *Am. J. Epidemiol.* 178, 1611–1619 (2013).

21. Lechtermann, C. et al. Maternal vitamin D status in preeclampsia: seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin D metabolizing enzymes. *PloS One* 9, 105558 (2014).

22. Abimanyu, B. The role of angiogenic factors in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 4, 246 (2014).

23. Mandr, C. et al. Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* 1–6 (2015).

24. Kobayashi, H. The Impact of Maternal-Fetal Genetic Conflict Situations on the Pathogenesis of Preeclampsia. *Biochem. Genet.* (2015). doi:10.1007/s10528-015-9684-y

25. Danese, E., Montagnana, M. & Fava, C. Searching for genes involved in hypertension development in special populations: children and pre-eclamptic women. Where are we standing now? *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM FESCC* 51, 2253–2269 (2013).

26. Spracklen, C. N., Smith, C. J., Saftlas, A. F., Robinson, J. G. & Ryckman, K. K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 180, 346–358 (2014).

27. J.M. Wallace, G.W. Horgan, S. Bhattacharya\\Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies\\ *Placenta* 33 (2012) 611- 618 doi:10.1016/j.placenta.2012.05.006

28. В.Н. Покусаева, Н.К. Никифорофский Н.М. Отвагина, Г.Э. Новикова, И.В. Котикова \\ Гестационное увеличение массы тела как фактор развития гестоза\\ Российский вестник акушера-гинеколога 5, 2013; стр.-78-82

29. Сидорова И.С. Патоморфологические особенности изменений в почках И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина, А.А. Рзаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 1. – С. 4-9.

30. Bilano, V. L., Ota, E., Ganchimeg, T., Mori, R. & Souza, J. P. Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. *PLoS ONE* 9, e91198 (2014).

31. Vellanki, K. Pregnancy in Chronic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 20, 223–228 (2013).

32. Tachý, V. et al. Population-based biomarker screening and the development of severe

- preeclampsia in California. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2014). doi:10.1016/j.ajog.2014.03.026
33. Elliott, S. E. et al. Characterization of antibody specificities associated with preeclampsia. *Hypertension* 63, 1086–1093 (2014).
 34. Dean, S. V., Lassi, Z. S., Imam, A. M. & Bhutta, Z. A. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod. Health* 11 Suppl 3, S3 (2014).
 35. Kremlın Bıktre. Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pr eclampsie s ıvire// 2016. – c.31 – 45.
 36. Yu, C. K. H., Ertl, R., Skyfta, E., Akolekar, R. & Nicolaides, K. H. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *J. Hum. Hypertens.* 27, 115–118 (2013).
 37. Schneuer, F. J. et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 287–295 (2014).
 38. P rez-Lypez, F. R. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 103, 1278–1288.e4 (2015).
 39. Aghajafari, F. et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169
 40. Pena, H. R., de Lima, M. C., Brandt, K. G., de Antunes, M. M. C. & da Silva, G. A. P. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC Pregnancy Childbirth* 15, (2015).
 41. Colonese, F. et al. The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic. *BioMed Res. Int.* 2015, 1–11 (2015).
 42. Morikawa, M. et al. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 40, 926–931 (2014).
 43. Cyndor Quincho//Embarazo – Complicaciones Preeclampsia - Factores de riesgo Estr s (Psicolog a) [Miriam Maritza Dom nguez Lypez, Danitza](#), 2013
 44. Estibalitz Laresgoiti Servitje Effect of Stress, Emotional Lability, and Depression on the Development of Pregnancy Complications // August 2013
 45. Yu, Y. et al. The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 209, 438.e1–438.e12 (2013).
 46. R is nen, S. et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in Finland. *J. Epidemiol. Community Health* 68, 159–164 (2014).
 47. Шахбазова, Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н.А. Шахбазова // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – №2. – С. 20-26.
 48. Aksornphusitaphong, A. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia / A. Aksornphusitaphong, V. Phupong // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Т. 39(3). – Р. 627-631.
 49. Block-Abraham, D.M. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation / D.M. Block-Abraham, O.M. Turan, L.E. Doyle, J.N. Kopelman, R.O. Atlas, C.B. Jenkins et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2014 – Т. 123(3). – Р. 611-617.
 50. И.С. Сидорова, Н.А. Никитина \Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии\ *Российский вестник акушера-гинеколога* 5, 2014.
 51. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні"
 52. U.S. Preventive Services Task Force. MONDAY, Sept. 8, 2014 (HealthDay News) <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=180570>
 53. Emily Bartsch, Karyn E Medcalf, Alison L Park, Joel G Ray \Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies\ *BMJ* 2016;353:i1753; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1753>

Работа поступила в редакцию 23.03.2018 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования