

ISSN 2313-7347 (print)  
ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 5

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 643-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



# Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PlGF) и их соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

**М.О. Матвеев<sup>1</sup>, Е.И. Прокопенко<sup>2,3</sup>, И.Г. Никольская<sup>3</sup>, А.А. Федосов<sup>4</sup>,  
Д.В. Блиннов<sup>5,6,7</sup>, В.О. Бицадзе<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;  
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского»;  
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии  
имени академика В.И. Краснопольского»; Россия 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;  
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>5</sup>Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 101000 Москва, Лялин переулок, д. 11–13/1;

<sup>6</sup>АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;  
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

<sup>7</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального  
медицинско-биологического агентства»; Россия, 141551 Московская область, деревня Голубое, ул. Родниковая, стр. 6, к. 1;

<sup>8</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);  
Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Для контактов:** Виктория Омаровна Бицадзе, e-mail: [vikabits@mail.ru](mailto:vikabits@mail.ru)

## Резюме

**Введение.** Преэклампсия (ПЭ) остается одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства, являясь ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Это мультисистемное расстройство, возникающее после 20 недель беременности и характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией и/или полиорганной дисфункцией.

**Цель:** определить содержание биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1), плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PlGF) и их соотношение (sFlt-1/PlGF) у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней ПЭ.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 439 пациенток с экстрагенитальными заболеваниями (сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, хронической артериальной гипертензией, хроническим пиелонефритом, хроническим гломерулонефритом), среди которых были выделены подгруппы с ПЭ (n = 94) и без ПЭ (n = 345).

Обследование пациенток проводили на всем протяжении беременности, начиная с 12 недель. Определение PIGF и sFlt-1 в сыворотке крови выполняли с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тестов на автоматических анализаторах с последующим расчетом соотношения sFlt-1/PIGF для каждого образца сыворотки. С целью определения прогностической ценности соотношения sFlt1/PIGF для выявления ПЭ выполнялось построение ROC-кривых с последующей оценкой качества прогноза.

**Результаты.** Сроки манифестации ранней и поздней ПЭ имели различную динамику ангиогенных биомаркеров. При ранней ПЭ статистически значимое изменение уровня маркера sFlt-1 ( $p = 0,001$ ) и коэффициента sFlt-1/PIGF ( $p = 0,003$ ) фиксировали уже с 22–24 недель по сравнению с предыдущими периодами гестации. При поздней ПЭ изменения были менее выражены и статистически значимы лишь эпизодически на сроке гестации 25–27 недель ( $p = 0,027$ ). В прогнозе развития ПЭ изменения биомаркеров являлись ранними предикторами, предшествуя родам за 6 недель. Для пациенток с экстрагенитальной патологией установлена пониженная точка отсечения соотношения sFlt-1/PIGF – 11,8.

**Заключение.** Проведенное исследование позволяет сделать вывод о высокой диагностической значимости определения ангиогенных биомаркеров у пациенток с экстрагенитальной патологией в сроки конца II – начала III триместра гестации (28–33 недели). Анализ диагностической ценности биомаркеров, основанный на построении ROC-кривых, выявил следующую иерархию по их прогностической эффективности: наивысшая прогностическая ценность характерна для соотношения sFlt-1/PIGF, которое превосходит по своим показателям изолированное определение sFlt-1 и PIGF. Ключевые показатели (чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой – AUC) подтверждают, что соотношение sFlt-1/PIGF является наиболее эффективным предиктором по сравнению с изолированным измерением значений sFlt-1 и PIGF в диагностике ПЭ в данной когорте пациенток. Оптимальным пороговым значением для соотношения sFlt-1/PIGF является 11,8. Установлено, что максимальная глубина прогнозирования риска развития ПЭ с использованием данного критерия составляет 6 недель, что определяет его высокую клиническую ценность для своевременного формирования групп риска и назначения превентивных мероприятий.

**Ключевые слова:** преэклампсия, ПЭ, плацентарный фактор роста, PIGF, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, sFlt-1, соотношение sFlt-1/PIGF, экстрагенитальные заболевания

**Для цитирования:** Матвеев М.О., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Федосов А.А., Блинов Д.В., Бицадзе В.О. Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(5):632–653. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.671>.

## Quantitating soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PIGF) biomarker levels along with sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital diseases for diagnostics of early- and late-onset preeclampsia

**Maxim O. Matveev<sup>1</sup>, Elena I. Prokopenko<sup>2,3</sup>, Irina G. Nikolskaya<sup>3</sup>, Alexey A. Fedosov<sup>4</sup>, Dmitry V. Blinov<sup>5,6,7</sup>, Victoria O. Bitsadze<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow City Healthcare Department;  
2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

<sup>2</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina Str., Moscow 129110, Russia;

<sup>3</sup>Academician Krasnopol'sky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology;  
22a Pokrovka Str., Moscow 101000, Russia;

<sup>4</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia;

<sup>5</sup>Institute for Preventive and Social Medicine; 11–13/1 Lyalin Pereulok, Moscow 101000, Russia;

<sup>6</sup>Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

<sup>7</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical-Biological Agency;  
6 bldg. 1, Rodnikovaya Str., Village Goluboe, Moscow region 141551, Russia;

<sup>8</sup>Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia

**Corresponding author:** Victoria O. Bitsadze, e-mail: [vikabits@mail.ru](mailto:vikabits@mail.ru)

## Abstract

**Introduction.** Preeclampsia (PE) remains one of the most pressing issues in modern obstetrics being a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. PE is a multisystem disorder that manifests after 20 weeks of gestational age, which is characterized by arterial hypertension accompanied by proteinuria and/or multiorgan dysfunction.

**Aim:** to quantitate the levels of biomarkers – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PIGF) as well as sFlt-1/PIGF ratio – in patients with pre-existing extragenital diseases for diagnostics of early- and late-onset PE.

**Materials and Methods.** This prospective study enrolled 439 patients with pre-existing extragenital diseases (type 1 and type 2 diabetes mellitus, chronic arterial hypertension, chronic pyelonephritis, chronic glomerulonephritis), divided into subgroup with PE ( $n = 94$ ) and subgroup without PE ( $n = 345$ ). Patients were monitored throughout pregnancy, starting from 12 weeks of gestational age. Serum PIGF and sFlt-1 levels were measured using electrochemiluminescent diagnostic tests on automated analyzers followed by calculating sFlt-1/PIGF ratio for each serum sample. In order to determine the prognostic value of sFlt1/PIGF ratio for diagnosing PE, ROC curves were created for subsequent assessing the quality of the prognosis.

**Results.** The timing for manifestation of early- and late-onset PE showed distinct dynamics of angiogenic biomarker changes. In early-onset PE, a statistically significant increase in sFlt-1 levels ( $p = 0.001$ ) and sFlt-1/PIGF ratio ( $p = 0.003$ ) was observed as early as 22–24 weeks of gestational age. In late-onset PE, the changes were less pronounced and reached statistical significance only sporadically at 25–27 weeks of gestational age ( $p = 0.027$ ). While assessing PE development, alterations in the examined biomarker levels served as early predictors, preceding delivery by up to 6 weeks. For patients with pre-existing extragenital diseases, a lower cut-off value for sFlt-1/PIGF ratio was established at 11.8.

**Conclusion.** It may be concluded that assessing angiogenic biomarker levels provide high diagnostic value in patients with pre-existing extragenital diseases from late second to early third trimester of gestation (28–33 weeks). Examining the biomarkers' diagnostic value based on ROC-analysis revealed the following hierarchy of predictive efficacy: sFlt-1/PIGF ratio demonstrated the highest predictive value, outperforming separately quantitated either sFlt-1 or PIGF. Key metrics (sensitivity, specificity, and the area under the ROC curve – AUC) confirm that sFlt-1/PIGF ratio is the most effective predictor for diagnosing PE in the patient cohort compared with isolated measurement of sFlt-1 and PIGF magnitude. The optimal cut-off value for sFlt-1/PIGF ratio is identified at level of 11.8. It was established that the maximum predictive window for assessing risk of developing PE using this criterion is 6 weeks underscoring its high clinical value for timely identifying at-risk groups and initiating preventive measures.

**Keywords:** preeclampsia, PE, placental growth factor, PIGF, soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio, extragenital diseases

**For citation:** Matveev M.O., Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G., Fedosov A.A., Blinov D.V., Bitsadze V.O. Quantitating soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PIGF) biomarker levels along with sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital diseases for diagnostics of early- and late-onset preeclampsia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(5):632–653. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.671>.

## Введение / Introduction

Преэклампсия (ПЭ) является одной из главных проблем современного акушерства, частота встречаемости заболевания, по данным мировой литературы, составляет 2–5 % среди всех беременностей [1–6]; последствия как тяжелой, так и умеренной ПЭ крайне пагубны. ПЭ остается одной из ведущих причин материнской и детской смертности. Согласно мировой статистике, ПЭ определяется ежегодно у 4 млн женщин, что приводит к смерти более 70 тыс. женщин и 500 тыс. младенцев в мире [7]. Помимо этого, данное осложнение является одной из ведущих причин преждевременного индуцированного родоразрешения, что в свою очередь также вызывает перинатальную заболеваемость и смертность [8–10], особенно при родоразрешении в глубоко недоношенные сроки, когда шансы на выживание ребенка очень низки [11, 12].

Преэклампсия характеризуется как мультисистемное заболевание, диагностируемое как внезапно возникшая артериальная гипертензия после 20 недель беременности, с осложнениями, включающими в себя протеинурию, дисфункцию органов матери или нарушения в маточно-плацентарном кровотоке [13, 14].

Современный прогресс в медицине дает возможность большинству современных женщин получать возможность реализовать свой репродуктивный потенциал, несмотря на рост частоты экстрагенитальных заболеваний в популяции, которые, как известно, являются дополнительными факторами риска развития ПЭ [15, 16].

По данным Росстата [17], количество экстрагенитальных заболеваний у беременных в России имеет лишь незначительную тенденцию к снижению (рис. 1).

Учитывая высокую частоту заболеваемости современных женщин соматическими заболеваниями, которые могут обостряться или манифестируют во

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

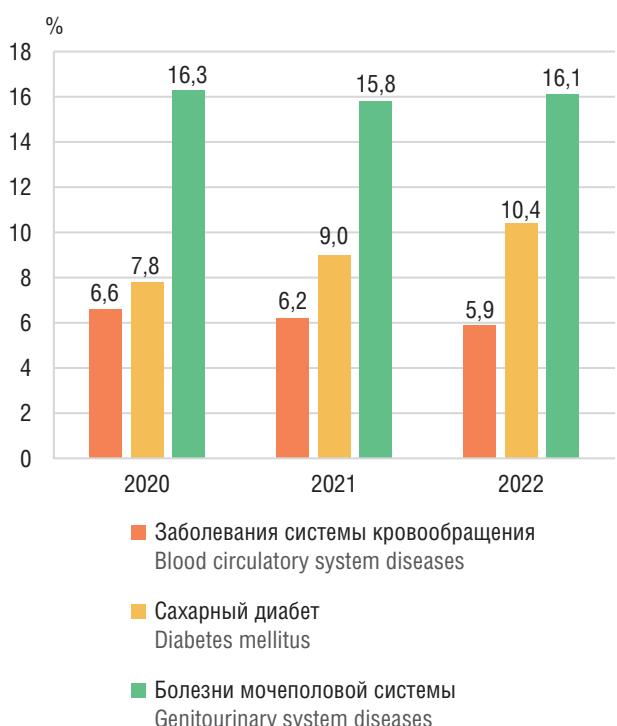
- ▶ Во время беременности у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями повышается риск развития преэклампсии (ПЭ).
- ▶ Плацентарный фактор роста (PIGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) играют важную роль в развитии ПЭ, так как гиперпродукция одного фактора блокирует действия другого фактора, что приводит к развитию клинической симптоматики.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Впервые в мире показана высокая значимость биомаркеров в диагностике ранней ПЭ у беременных с наличием экстрагенитальных заболеваний: сахарного диабета 1-го и 2-го типа, хронической артериальной гипертензии, хронического пиелонефрита, хронического гломерулонефрита.
- ▶ Определена точка отсечения соотношения sFlt-1/PIGF – 11,8, т. е. при коэффициенте выше этого значения ПЭ развивалась у большинства пациенток с экстрагенитальными заболеваниями.
- ▶ Максимальная глубина прогноза риска возникновения ПЭ составляет 6 недель.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Включение в рутинную практику исследований биомаркеров sFlt-1 и PIGF и их соотношения позволит более точно прогнозировать наступление ПЭ, а также вовремя оказывать помощь беременным.



**Рисунок 1.** Распространенность экстрагенитальных заболеваний у беременных [17].

**Figure 1.** Prevalence of extragenital diseases in pregnant women [17].

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ During pregnancy, patients with extragenital pathologies are at increased risk of developing preeclampsia (PE).
- ▶ Placental growth factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) play a pivotal role in PE pathogenesis because the overproduction of either factor antagonizes the biological activity of the other, ultimately leading to developing clinical symptoms.

**What are the new findings?**

- ▶ The current study first ever demonstrates high diagnostic value of quantitating sFlt-1, PIGF, and sFlt-1/PIGF ratio levels for early-onset PE in pregnant women with pre-existing extragenital pathologies such as type 1 and type 2 diabetes, chronic hypertension, chronic pyelonephritis, and chronic glomerulonephritis.
- ▶ A cut-off value at 11.8 for sFlt-1/PIGF ratio was established, i. e., if it exceeds the threshold PE develops in the majority of patients with pre-existing extragenital pathologies.
- ▶ The maximum prediction window for PE risk onset is 6 weeks.

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ Introducing sFlt-1 and PIGF biomarker quantitation along with sFlt-1/PIGF ratio into routine testing practice would enable more accurate prediction of PE onset and ensure providing pregnant women timely assistance.

время гестации, проявляясь идентичными с ПЭ симптомами, такими как артериальная гипертензия (АГ), протеинурия, отеки, в настоящее время назрела необходимость поиска новых или усовершенствования старых биомаркеров, способствующих ранней верификации ПЭ. Сходность проявления соматического заболевания с признаками ПЭ характерна для таких болезней, как сахарный диабет 1-го и 2-го типа (СД-1 и СД-2), хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит. Среди таких пациенток особенно часто отмечается разнообразие клинических проявлений ПЭ, а также увеличивается частота ее атипичных форм или слабо выраженных симптомов [18, 19]. Все это разнообразие симптомов может приводить к неправильной диагностике и, как следствие, неправильно выбранной тактике подхода к данной когорте пациенток, что еще раз обосновывает важность изучения проблемы ранней диагностики. Целесообразность изучения биомаркеров ПЭ в клинической практике подчеркнута в резолюции Совета экспертов, посвященного вопросам организации скрининга прогнозирования ПЭ в Российской Федерации (2021) [20], что позволит сэкономить средства бюджета здравоохранения за счет своевременного выявления ПЭ, маршрутизации таких пациенток для наблюдения и, при наличии показаний, родоразрешения [21].

В настоящее время для диагностики и прогнозирования ПЭ используются ангиогенные биомар-

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

керы: растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) и плацентарный фактор роста (англ. placental growth factor, PIGF). Установлено, что значение соотношения sFlt/PIGF < 38 позволяет исключить развитие ПЭ в течение 7 дней. При сроке беременности до 34 недель значение соотношения sFlt/PIGF > 85, а при сроке беременности более 34 недель соотношение sFlt/PIGF > 110 свидетельствует о высокой вероятности развития ПЭ или о ее наличии [22, 23]. Однако при экстрагенитальных заболеваниях показатели sFlt-1, PIGF и их соотношение при ПЭ могут отличаться от общепринятых критериев.

**Цель:** определить содержание биомаркеров – sFlt-1, PIGF и их соотношение (sFlt-1/PIGF) у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней ПЭ.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

В проспективное исследование включены 439 пациенток с экстрагенитальными заболеваниями (СД-1, СД-2, ХАГ, хроническим пиелонефритом, хроническим гломерулонефритом), обследование которых проводили на различных сроках гестации: в 12–15, 16–18, 19–21, 22–24, 25–27, 28–30, 31–33, 34–36, 37–39, 40–42 недели. Исследование проводилось в рамках выполнения государственной программы Министерства здравоохранения Московской области «Ранний скрининг преэклампсии у беременных Московской области».

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** наличие экстрагенитальной патологии – СД-1 и СД-2, ХАГ, хронического пиелонефрита, хронического гломерулонефрита; однoplодная беременность; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** многоплодная беременность; отказ от участия.

### Группы пациенток / Patient groups

Среди 439 беременных с экстрагенитальными заболеваниями были выделены пациентки без ПЭ (n = 345) и с ПЭ (n = 94), в том числе с ранним началом ПЭ до 33 недель 6 дней беременности (n = 37) и с поздним началом ПЭ после 34 недель беременности (n = 57).

### Методы исследования / Study methods

Проанализирован каждый из показателей – sFlt-1 и PIGF и соотношение sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с ПЭ и без ПЭ.

Определение содержания PIGF и sFlt-1 в сыворотке крови выполняли в ГБУЗ МО МОНИИАГ им. Ака-

демика В.И. Краснопольского с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тестов Elecsys sFlt-1 и Elecsys PIGF (F. Hoffmann-La Roche, Швейцария) на автоматических анализаторах Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария) с последующим расчетом соотношения sFlt-1/PIGF для каждого образца сыворотки.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ выполняли в программе BioStat Версия 7 (AnalystSoft Inc., США). Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как медиана, 1-й и 3-й квартиль (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) и сравнивались при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок.

С целью определения прогностической ценности соотношения sFlt1/PIGF для выявления ПЭ выполнялось построение ROC-кривых с последующей оценкой качества прогноза. Значения AUC (площадь под ROC-кривой) 0,8...0,9 рассматривались как свидетельствующие об очень хорошем прогностическом качестве модели, 0,7...0,8 – о хорошем, 0,6...0,7 – среднем, 0,5...0,6 – неудовлетворительном прогностическом качестве модели. Для отнесения конкретных случаев к тому или другому классу (разовьется ПЭ или нет) определяли точки отсечения (cut-off value) коэффициента sFlt1/PIGF.

В качестве критического уровня значимости различий был принят уровень 0,05, использовали двусторонний p-уровень значимости.

### Результаты / Results

#### Анализ показателей sFlt-1 и PIGF и соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с ранней ПЭ и без ПЭ / Quantitating sFlt-1 and PIGF levels along with sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital pathologies with and without early-onset preeclampsia

Результаты анализа значений биомаркера sFlt-1 у беременных с ранней ПЭ и экстрагенитальными заболеваниями представлены в **таблице 1** и на **рисунке 2**. Для антиangiогенного биомаркера sFlt-1 статистически значимый рост был получен, начиная с 22–24-й недели гестации: у пациенток без ПЭ значения sFlt-1 составили 1480 [1019; 1908] пг/мл и с ранней ПЭ – 4421 [2914; 6808] пг/мл (p = 0,001). В сроки 25–27 недель беременности значения биомаркера составили у пациенток без ПЭ 1756 [1096; 2246] пг/мл и с ПЭ – 7270 [2658; 12657] пг/мл (p = 0,016); в сроки 28–30 недель у беременных без ПЭ – 1672 [1247; 2109] пг/мл и с ПЭ – 8784 [4848; 9106] пг/мл (p = 0,001); в 31–33 недели беременности у пациенток без ПЭ – 2016 [1444; 2760] пг/мл и с ранней ПЭ – 8041 [5851; 10353] пг/мл (p < 0,0001).

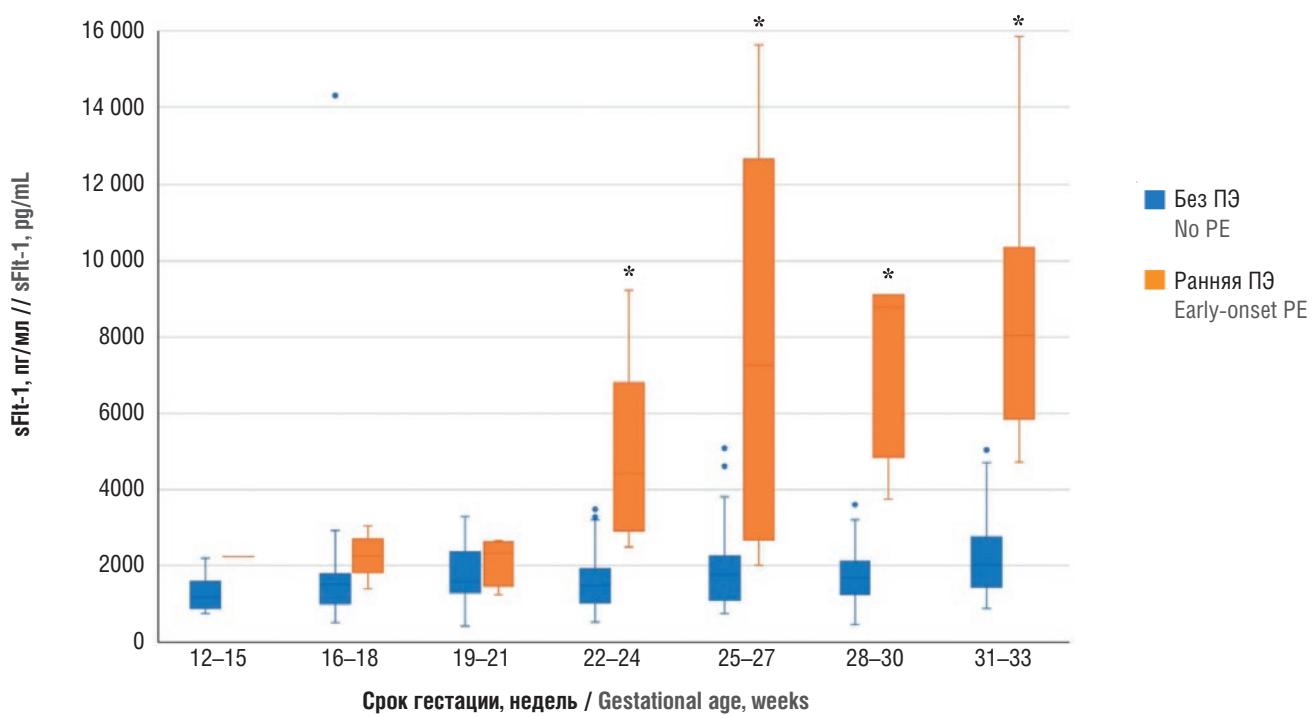
**Таблица 1.** Значения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с ранней преэклампсией.

**Table 1.** Gestational age-related soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with early-onset preeclampsia.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1, пг/мл // sFlt-1, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без преэклампсии / No preeclampsia n = 345	Ранняя преэклампсия / Early-onset preeclampsia n = 37	
12–15	1174 [876; 1574]	2226	–
16–18	1501 [996; 1773]	2247 [1808; 2676]	0,089
19–21	1584 [1295; 2350]	2319 [1464; 2607]	0,564
22–24	1480 [1019; 1908]	4421 [2914; 6808]	<b>0,001</b>
25–27	1756 [1096; 2246]	7270 [2658; 12657]	<b>0,016</b>
28–30	1672 [1247; 2109]	8784 [4848; 9106]	<b>0,001</b>
31–33	2016 [1444; 2760]	8041 [5851; 10353]	<0,0001

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 2.** Сравнение значений растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с ранней преэклампсией (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 2.** Comparison of gestational age-related soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with early-onset preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0,05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

Также проанализирован проангидогенный биомаркер PIGF (табл. 2, рис. 3). При его определении на 22–24-й неделях гестации отмечена лишь тенденция к значимости различий: у пациенток без ПЭ значения PIGF составили 259 [167; 387] пг/мл и у пациенток с ранней ПЭ – 120 [15; 236] пг/мл ( $p = 0,053$ ). В последующем

различия становились статистически значимыми по сравнению с пациентками без ПЭ. Так, в сроке гестации 25–27 недель у пациенток без ПЭ значения биомаркера PIGF составили 350 [236; 537] пг/мл и с ПЭ – 78 [15; 166] пг/мл ( $p = 0,011$ ), в сроки 28–30 недель у пациенток без ПЭ – 410 [334; 681] пг/мл и с ПЭ – 82

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

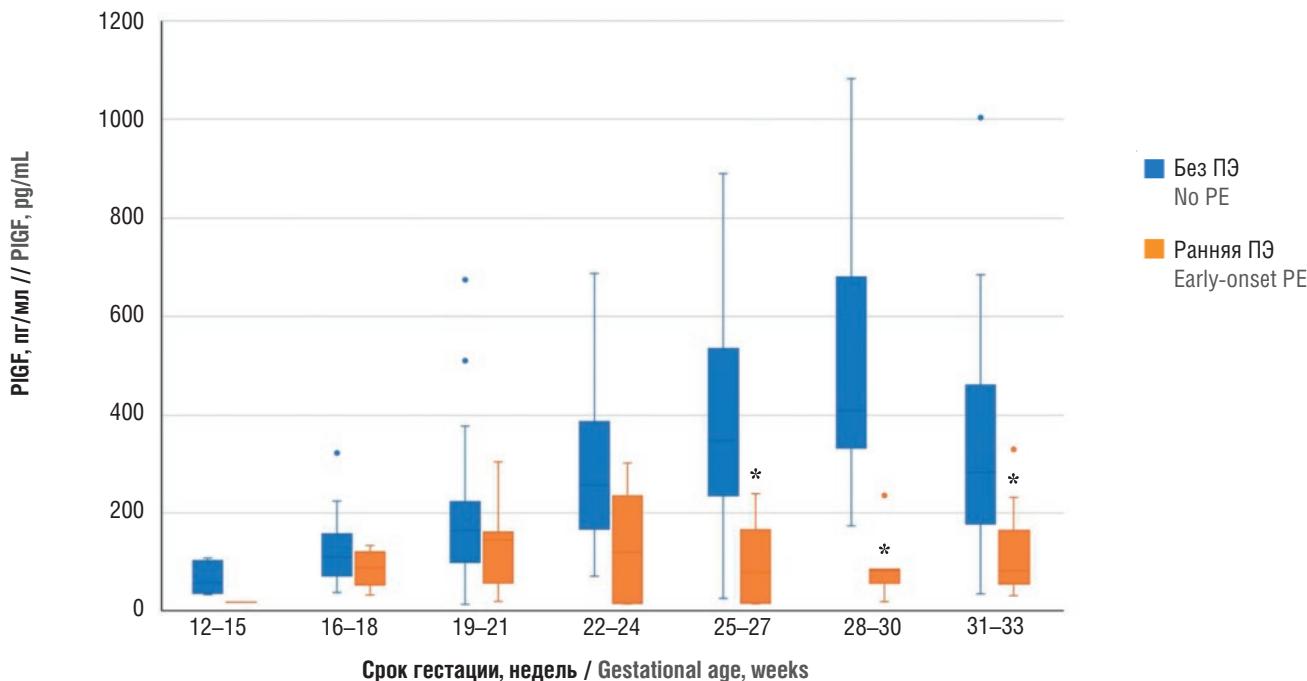
**Таблица 2.** Значения плацентарного фактора роста (PIGF) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с ранней преэклампсией.

**Table 2.** Gestational age-related placental growth factor (PIGF) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with early-onset preeclampsia.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	PIGF, пг/мл // PIGF, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		<b>p</b>
	Без преэклампсии / No preeclampsia n = 345	Ранняя преэклампсия / Early-onset preeclampsia n = 37	
12–15	56 [35; 102]	17	–
16–18	109 [71; 157]	88 [52; 120]	0,282
19–21	164 [99; 224]	145 [56; 161]	0,374
22–24	259 [167; 387]	120 [15; 236]	0,053
25–27	350 [236; 537]	78 [15; 166]	<b>0,011</b>
28–30	410 [334; 681]	82 [56; 85]	<b>0,001</b>
31–33	284 [177; 462]	82 [55; 164]	<b>0,0004</b>

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 3.** Сравнение значений плацентарного фактора роста (PIGF) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с ранней преэклампсией (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 3.** Comparison of gestational age-related placental growth factor (PIGF) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with early-onset preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0,05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

[56; 85] пг/мл ( $p = 0,001$ ), в сроки 31–33 недели у пациенток без ПЭ – 284 [177; 462] пг/мл и с ПЭ – 82 [55; 164] пг/мл ( $p = 0,0004$ ).

При анализе соотношения sFlt-1/PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями были получены данные (табл. 3, рис. 4), которые также свидетельствуют о статистически значимых изменениях у беременных с ПЭ по отношению к беременным без ПЭ, на-

чиная с 22–24 недель гестации: у пациенток без ПЭ соотношение составило 6,2 [3,4; 10,0] и с ранней ПЭ – 213,1 [12,6; 424,2] ( $p = 0,003$ ), в 25–27 недель у пациенток без ПЭ – 4,3 [3,2; 8,1] и у пациенток с ПЭ – 380,3 [13,7; 839,3] ( $p = 0,003$ ), в 28–30 недель гестации у пациенток без ПЭ – 3,5 [2,1; 6,2] и с ПЭ – 103,7 [66,9; 110,9] ( $p = 0,0004$ ), в 31–33 недели у пациенток без ПЭ – 6,4 [3,9; 12,3] и с ПЭ – 79,1 [49,2; 152,7] ( $p < 0,0001$ ).

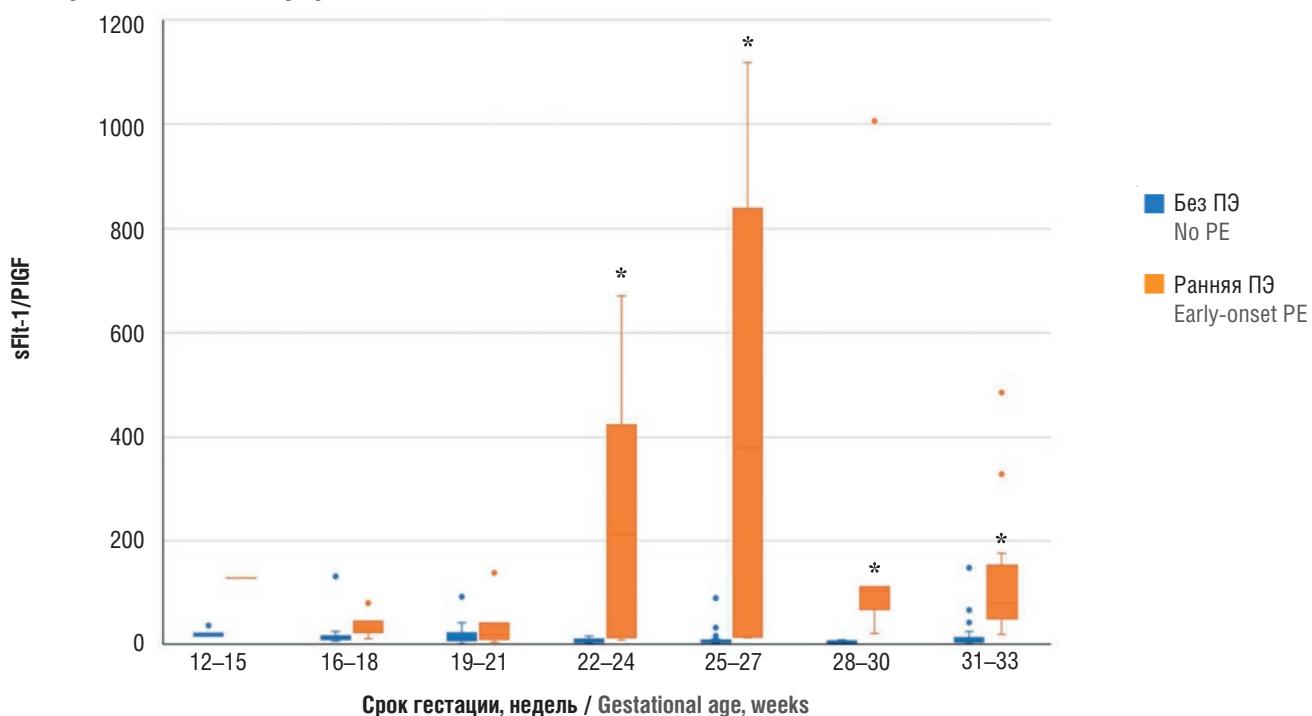
**Таблица 3.** Значения соотношения sFlt-1/PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с ранней преэклампсией.

**Table 3.** Gestational age-related sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with early-onset preeclampsia.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1/PIGF Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без преэклампсии / No preeclampsia n = 345	Ранняя преэклампсия / Early-onset preeclampsia n = 37	
12–15	20,3 [15,6; 20,9]	127,8	–
16–18	12,4 [8,9; 15,8]	29,6 [22,3; 44,6]	0,089
19–21	10,7 [6,6; 21,8]	18,3 [9,1; 41,1]	0,374
22–24	6,2 [3,4; 10,0]	213,1 [12,6; 424,2]	<b>0,003</b>
25–27	4,3 [3,2; 8,1]	380,3 [13,7; 839,3]	<b>0,003</b>
28–30	3,5 [2,1; 6,2]	103,7 [66,9; 110,9]	<b>0,0004</b>
31–33	6,4 [3,9; 12,3]	79,1 [49,2; 152,7]	<0,0001

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 4.** Сравнение значений соотношения sFlt-1/PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с ранней преэклампсией (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 4.** Comparison of gestational age-related sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with early-onset preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0,05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

#### Анализ показателей sFlt-1 и PIGF и соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с поздней ПЭ и без ПЭ / Quantitating sFlt-1 and PIGF levels along with sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital diseases with and without late-onset preeclampsia

Аналогичным образом были проанализированы данные у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с поздней ПЭ и без ПЭ. Для антиангиден-

го фактора sFlt-1 статистически значимых различий не было получено, за исключением срока гестации в промежутке 25–27 недель беременности (**табл. 4, рис. 5**): у пациенток без ПЭ значения sFlt-1 составили 1756 [1096; 2246] пг/мл и с поздней ПЭ – 628 [548; 708] пг/мл (p = 0,027). При анализе проангиогенного фактора PIGF для пациенток, у которых развилась поздняя ПЭ, статистически значимых различий между беременными с поздней ПЭ и без ПЭ получено не было

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

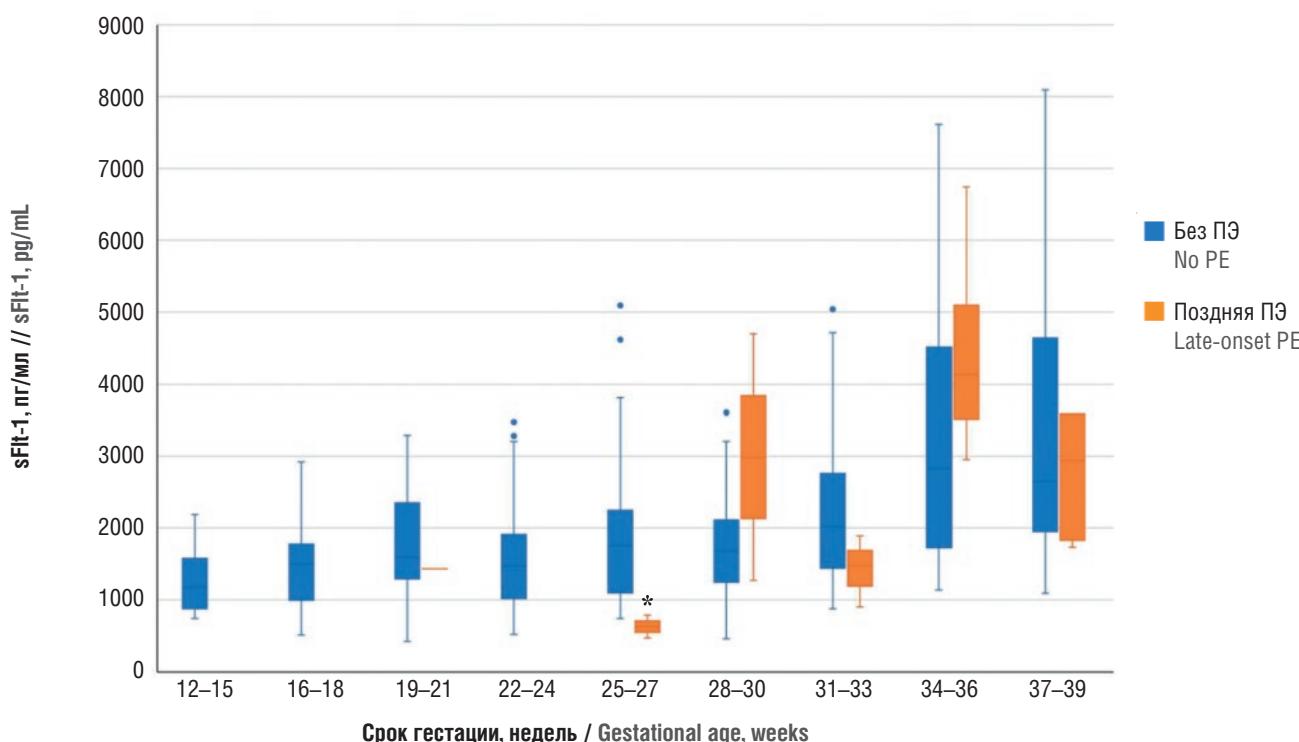
**Таблица 4.** Значения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с поздней преэклампсией.

**Table 4.** Gestational age-related soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with late-onset preeclampsia.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1, пг/мл // sFlt-1, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без преэклампсии / No preeclampsia n = 345	Поздняя преэклампсия / Late-onset preeclampsia n = 57	
12–15	1174 [876; 1574]	–	–
16–18	1501 [996; 1773]	–	–
19–21	1584 [1295; 2350]	1435	–
22–24	1480 [1019; 1908]	–	–
25–27	1756 [1096; 2246]	628 [548; 708]	<b>0,027</b>
28–30	1672 [1247; 2109]	2985 [2129; 3840]	0,522
31–33	2016 [1444; 2760]	1479 [1190; 1684]	0,158
34–36	2832 [1722; 4510]	4137 [3517; 5098]	0,125
37–39	2643 [1947; 4639]	2940 [1825; 3588]	0,933

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 5.** Сравнение значений растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с поздней преэклампсией (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 5.** Comparison of gestational age-related soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with late-onset preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0,05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

(табл. 5, рис. 6). При анализе соотношения sFlt-1/PIGF (табл. 6, рис. 7) статистически значимые различия между беременными были обнаружены на сроках гестации 25–27 недель (у пациенток без ПЭ – 4,3 [3,2; 8,1] и с поздней ПЭ – 1,3 [1,0; 1,6]; p = 0,027), а также

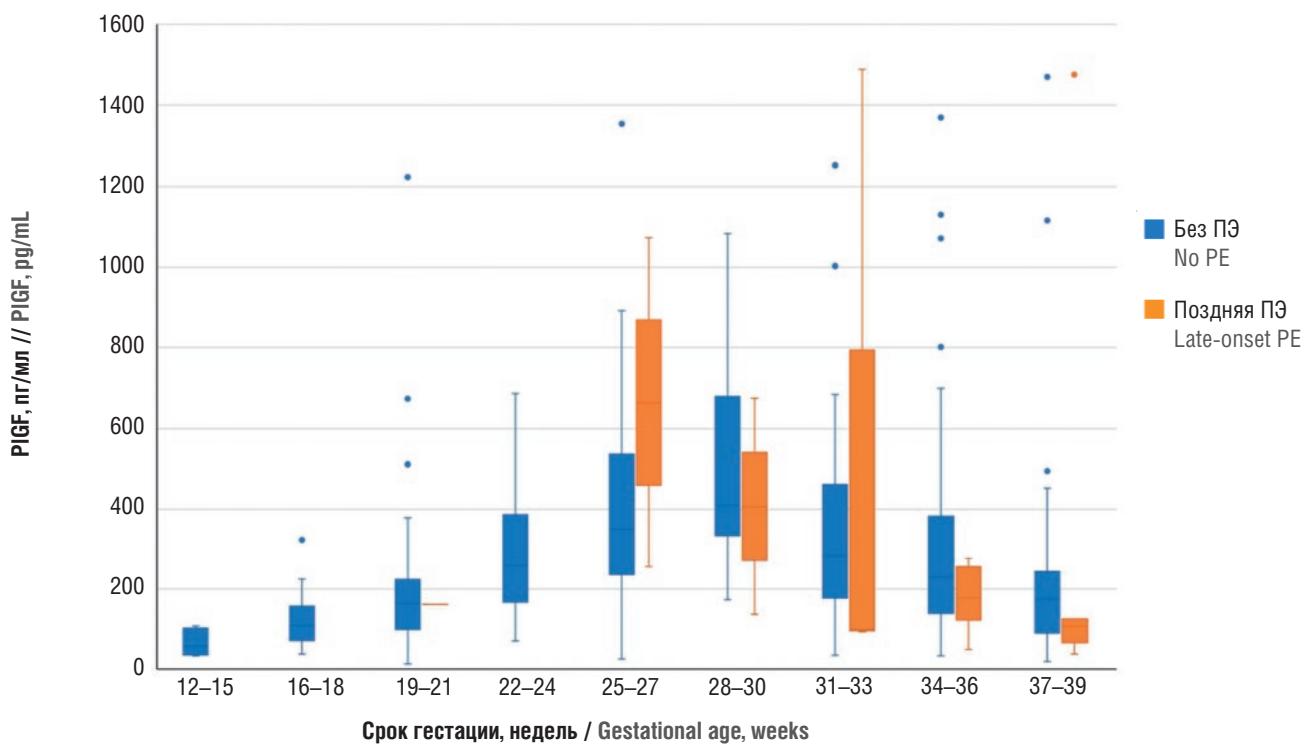
в 28–30 недель гестации (у пациенток без ПЭ – 3,5 [2,1; 6,2] и с ПЭ – 8,1 [7,5; 8,7]; p = 0,047).

Таким образом, определение ангиогенных факторов в качестве биомаркера ПЭ высокоэффективно при ранней ПЭ и менее эффективно при поздней ПЭ.

**Таблица 5.** Значения плацентарного фактора роста (PIGF) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с поздней преэклампсией.

**Table 5.** Gestational age-related placental growth factor (PIGF) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with late-onset preeclampsia.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	PIGF, пг/мл // PIGF, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без преэклампсии / No preeclampsia n = 345	Поздняя преэклампсия / Late-onset preeclampsia n = 57	
12–15	56 [35; 102]	—	—
16–18	109 [71; 157]	—	—
19–21	164 [99; 224]	161,5	—
22–24	259 [167; 387]	—	—
25–27	350 [236; 537]	665 [460; 869]	0,460
28–30	410 [334; 681]	406 [272; 541]	0,522
31–33	284 [177; 462]	99 [96; 794]	0,585
34–36	230 [139; 383]	177 [123; 256]	0,298
37–39	175 [90; 244]	107 [66; 126]	0,371



**Рисунок 6.** Сравнение значений плацентарного фактора роста (PIGF) в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с поздней преэклампсией (ПЭ).

**Примечание:** свободные элементы – выбросы.

**Figure 6.** Comparison of gestational age-related placental growth factor (PIGF) levels in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with late-onset preeclampsia (PE).

**Note:** free elements are outliers.

**Анализ показателей sFlt-1 и PIGF и соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с ПЭ и без ПЭ на протяжении всей беременности / Quantitating pregnancy-related sFlt-1 and PIGF levels along with sFlt-1/PIGF ratio in pregnant women with extragenital diseases, with and without preeclampsia**

Далее был проведен расчет эффективности биомаркеров у пациенток с экстрагенитальными заболева-

ниями с ПЭ и без ПЭ, проанализированы биомаркеры на всех сроках гестации.

При анализе уровня антиангидогенного маркера sFlt-1 (**табл. 7, рис. 8**) статистически значимые изменения начались на сроке гестации 22–24 недели ( $p = 0,001$ ), а также определены на сроках 28–30 ( $p = 0,001$ ) и 31–33 ( $p = 0,0002$ ) недели гестации соответственно.

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

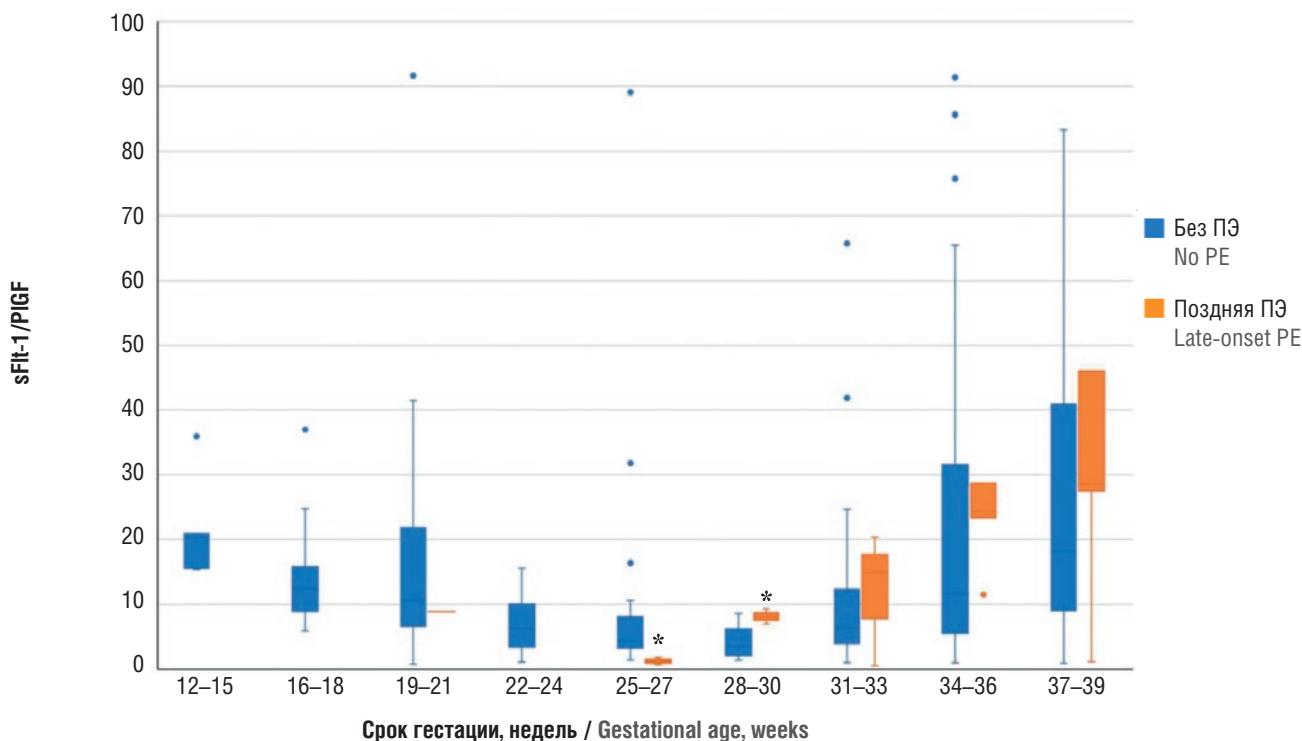
**Таблица 6.** Значения соотношения sFlt-1/PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с поздней преэклампсией.

Table 6. Gestational age-related sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with late-onset preeclampsia.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1/PIGF Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без преэклампсии / No preeclampsia n = 345	Поздняя преэклампсия / Late-onset preeclampsia n = 57	
12–15	20,3 [15,6; 20,9]	–	–
16–18	12,4 [8,9; 15,8]	–	–
19–21	10,7 [6,6; 21,8]	8,9	–
22–24	6,2 [3,4; 10,0]	–	–
25–27	4,3 [3,2; 8,1]	1,3 [1,0; 1,6]	<b>0,027</b>
28–30	3,5 [2,1; 6,2]	8,1 [7,5; 8,7]	<b>0,047</b>
31–33	6,4 [3,9; 12,3]	15,0 [7,8; 17,7]	0,682
34–36	11,7 [5,5; 31,6]	24,4 [23,3; 28,7]	0,116
37–39	18,1 [9,0; 40,9]	28,6 [27,5; 46,1]	0,353

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 7.** Сравнение значений соотношения sFlt-1/PIGF в различные сроки беременности у пациенток с экстрагенитальной патологией без преэклампсии и с поздней преэклампсией (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

Figure 7. Comparison of gestational age-related sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital pathology without preeclampsia and with late-onset preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0,05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

Аналогичным образом проанализирован и проангиогенный фактор PIGF, статистически значимые изменения содержания маркера отмечали на сроке гестации 28–30 ( $p = 0,002$ ) и 31–33 ( $p = 0,001$ ) недели (табл. 8, рис. 9) соответственно.

Проведена и оценка коэффициента sFlt-1/PIGF (табл. 9, рис. 10), установлены статистически значимые изменения, начиная с 22–24 недель гестации ( $p = 0,003$ ), а также на сроке 28–30 ( $p < 0,0001$ ) и 31–33 ( $p < 0,0001$ ) недели гестации.

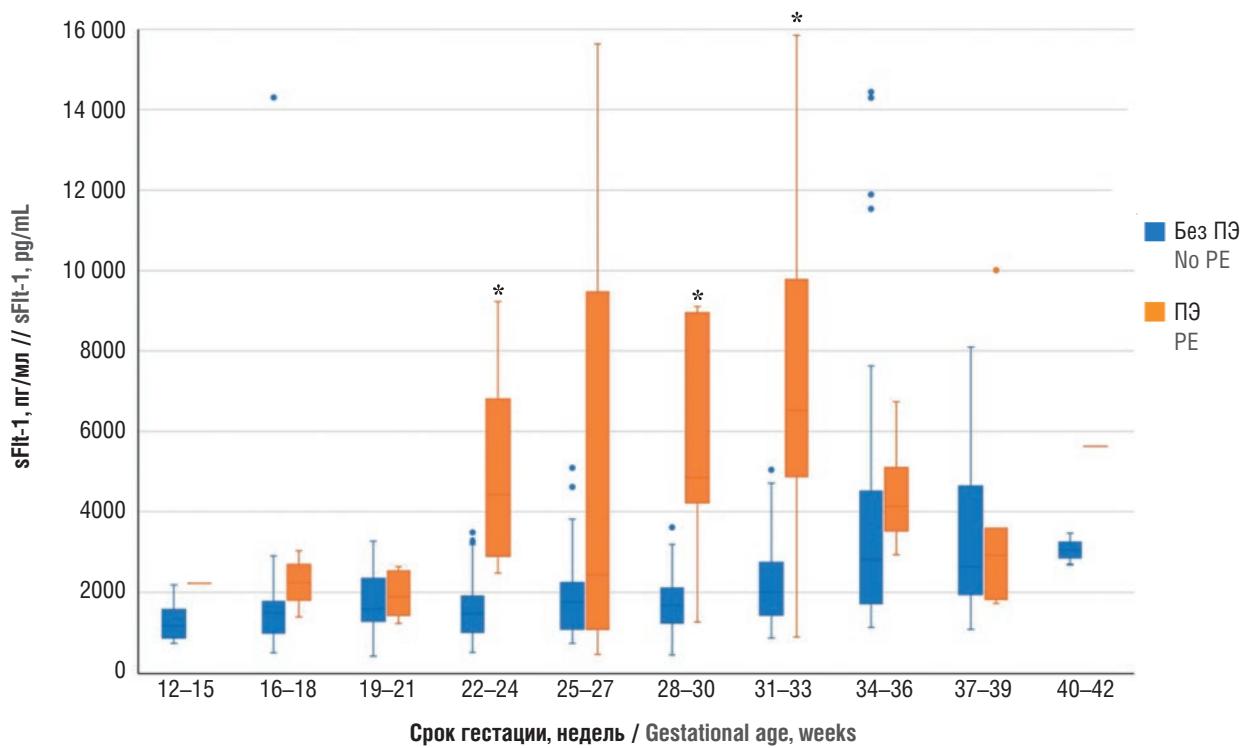
**Таблица 7.** Значения антиангийогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) на разных сроках гестации у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ).

**Table 7.** Gestational age-related anti-angiogenic factor – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in patients with extragenital pathology with and without preeclampsia (PE).

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1, пг/мл // sFlt-1, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без ПЭ / No PE n = 345	ПЭ / PE n = 94	
12–15	1174 [876; 1574]	2226	–
16–18	1501 [996; 1773]	2247 [1808; 2676]	0,089
19–21	1584 [1295; 2350]	1892 [1442; 2535]	0,779
22–24	1480 [1019; 1908]	4421 [2914; 6808]	<b>0,001</b>
25–27	1756 [1096; 2246]	2440 [1092; 9467]	0,483
28–30	1672 [1247; 2109]	4848 [4220; 8945]	<b>0,001</b>
31–33	2016 [1444; 2760]	6529 [4872; 9777]	<b>0,0002</b>
34–36	2832 [1722; 4510]	4137 [3517; 5098]	0,125
37–39	2643 [1947; 4639]	2940 [1825; 3588]	0,933
40–42	3073 [2877; 3268]	5629	–

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 8.** Сравнение уровней антиангийогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) на разных сроках гестации у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 8.** Comparison of gestational age-related anti-angiogenic factor – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in patients with extragenital pathology with and without preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0.05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

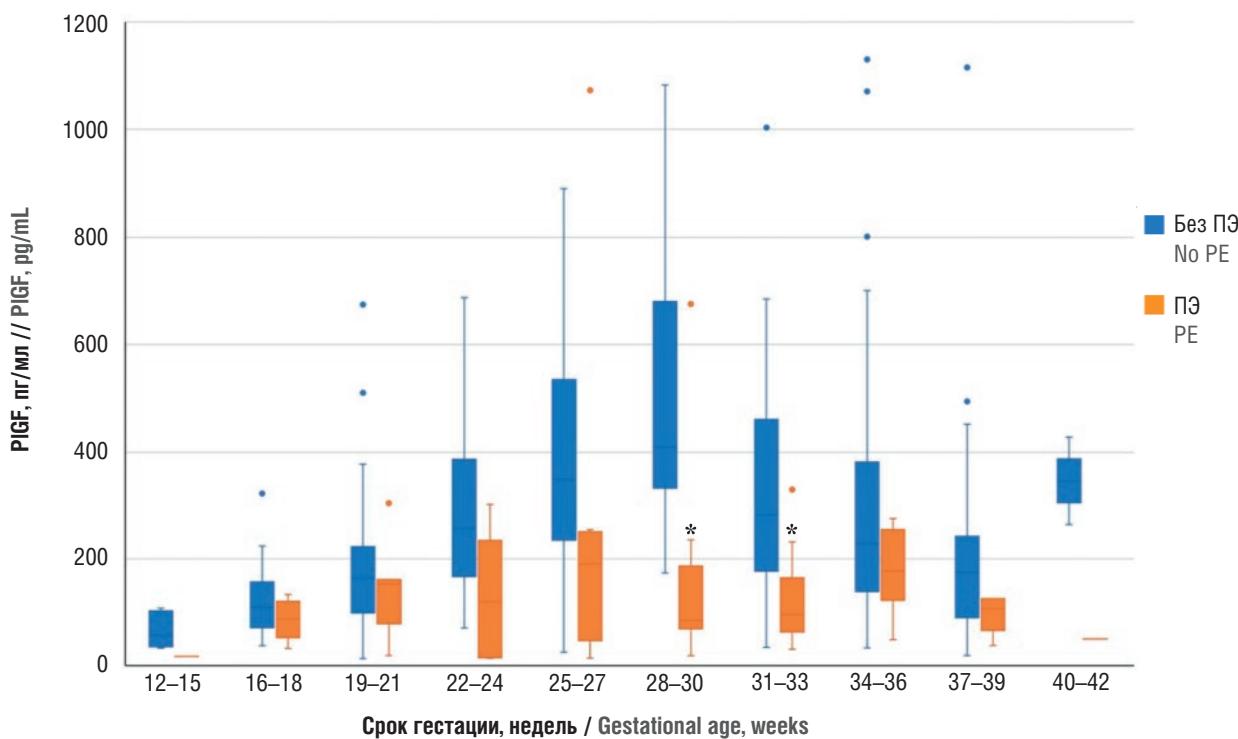
**Таблица 8.** Значения проангиогенного фактора – плацентарного фактора роста (PIGF) на разных сроках гестации у пациенток с экстрагенитальной патологией с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ).

**Table 8.** Gestational age-related pro-angiogenic factor – placental growth factor (PIGF) levels in patients with extragenital pathology with and without preeclampsia (PE).

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	PIGF, пг/мл // PIGF, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без ПЭ / No PE n = 345	ПЭ / PE n = 94	
12–15	56 [35; 102]	17	–
16–18	109 [71; 157]	88 [52; 120]	0,282
19–21	164 [99; 224]	153 [78; 161]	0,423
22–24	259 [167; 387]	120 [15; 236]	0,053
25–27	350 [236; 537]	191 [47; 252]	0,105
28–30	410 [334; 681]	85 [69; 187]	<b>0,002</b>
31–33	284 [177; 462]	96 [63; 165]	<b>0,001</b>
34–36	230 [139; 383]	177 [123; 256]	0,298
37–39	175 [90; 244]	107 [66; 126]	0,371
40–42	347 [306; 388]	50	–

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 9.** Сравнение уровней проангиогенного фактора – плацентарного фактора роста (PIGF) на разных сроках гестации у пациенток с экстрагенитальной патологией с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 9.** Comparison of gestational age-related pro-angiogenic factor – placental growth factor (PIGF) levels in patients with extragenital pathology with and without preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0.05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

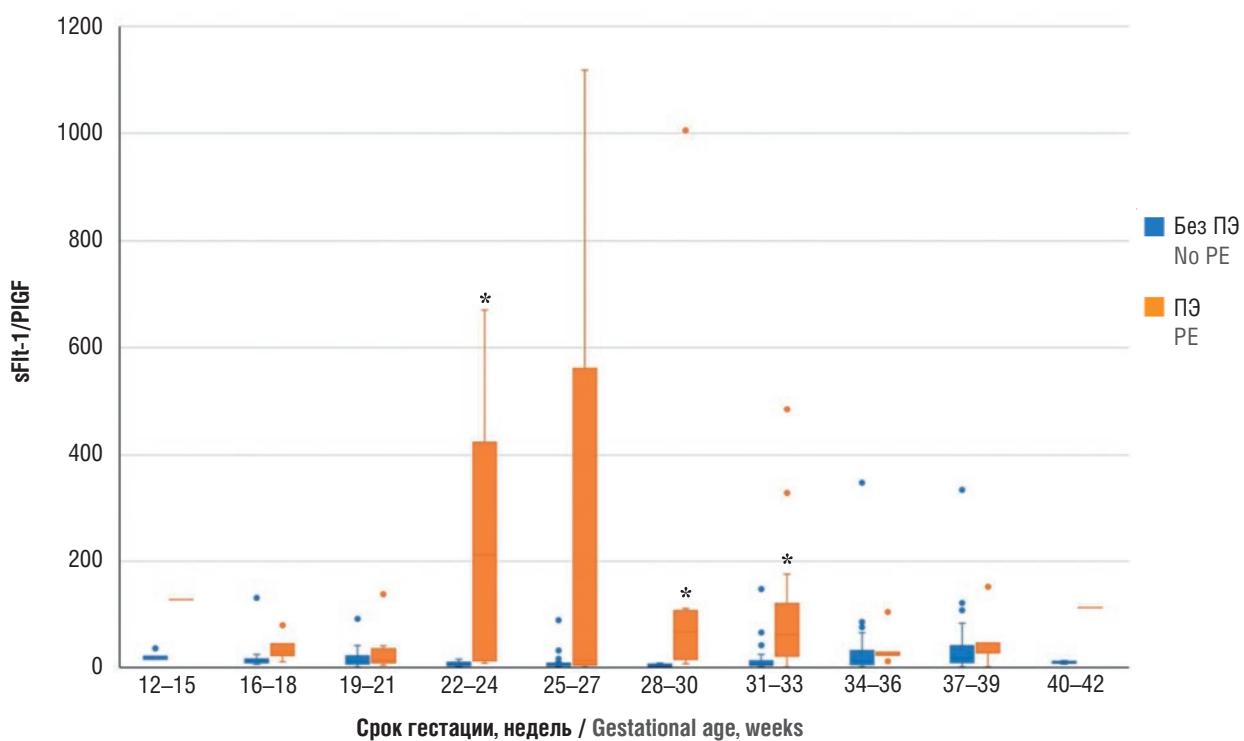
**Таблица 9.** Значения соотношения sFlt-1/PIGF на разных сроках гестации у пациенток с экстрагенитальной патологией с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ).

**Table 9.** Gestational age-related sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital pathology with and without preeclampsia (PE).

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1/PIGF Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		<b>p</b>
	Без ПЭ / No PE n = 345	ПЭ / PE n = 94	
12–15	20,3 [15,6; 20,9]	127,8	–
16–18	12,4 [8,9; 15,8]	29,6 [22,3; 44,6]	0,089
19–21	10,7 [6,6; 21,8]	13,7 [8,9; 35,4]	0,548
22–24	6,2 [3,4; 10,0]	213,1 [12,6; 424,2]	<b>0,003</b>
25–27	4,3 [3,2; 8,1]	13,1 [4,4; 563,3]	0,253
28–30	3,5 [2,1; 6,2]	66,9 [14,9; 107,3]	<b>&lt;0,0001</b>
31–33	6,4 [3,9; 12,3]	61,9 [21,2; 120,5]	<b>&lt;0,0001</b>
34–36	11,7 [5,5; 31,6]	24,4 [23,3; 28,7]	0,116
37–39	18,1 [9,0; 40,9]	28,6 [27,5; 46,1]	0,353
40–42	9,6 [8,0; 11,3]	112,6	–

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 10.** Сравнение соотношения sFlt-1/PIGF на разных сроках гестации у пациенток с экстрагенитальной патологией с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ).

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 10.** Comparison of gestational age-related sFlt-1/PIGF ratio in patients with extragenital pathology with and without preeclampsia (PE).

**Note:** \*p < 0.05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

Таким образом, маркеры имеют прогностическую ценность с 22-й по 33-ю неделю беременности, причем в этот период может выявляться как ранняя, так и поздняя ПЭ. После 33-й недели гестации эти маркеры становятся неинформативными.

#### **Анализ показателей sFlt-1 и PIGF и соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с ПЭ и без ПЭ на протяжении всей беременности для прогнозирования времени наступления ПЭ / Quantitating pregnancy-related sFlt-1 and PIGF levels along with sFlt-1/PIGF ratio in pregnant women with extragenital diseases, with and without preeclampsia for predicting timing of preeclampsia onset**

Для прогнозирования времени наступления ПЭ у беременных с экстрагенитальными заболеваниями были проанализированы биомаркеры, а также был произведен обратный отсчет сроков гестации до родов.

Так, при анализе антиangiогенного фактора sFlt-1 были получены статистически значимые различия у беременных с ПЭ по отношению к беременным без ПЭ ( $p = 0,0003$ ), начиная с 4 недель до родов (табл. 10, рис. 11). В то же время при анализе проангидогенного фактора PIGF статистически значимые изменения ( $p = 0,015$ ) были выявлены за 6 недель до родов (табл. 11, рис. 12). Аналогичным образом был произведен расчет и для соотношения sFlt-1/PIGF, статистически значимые изменения ( $p = 0,018$ ) также обнаружены за 6 недель до родов (табл. 12, рис. 13).

#### **Анализ показателей sFlt-1 и PIGF и соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями с ПЭ для определения эффективности маркеров / Assessing prognostic value for sFlt-1 and PIGF levels along with sFlt-1/PIGF ratio in pregnant patients with extragenital diseases and preeclampsia**

Для решения вопроса о диагностической значимости биомаркеров были построены ROC-кривые для определения их эффективности в диагностике ПЭ. Для построения ROC-кривых взяты данные определения биомаркеров в 22–33 недели гестации. Точка отсечения для каждого показателя взята при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, т. е. при их наиболее высоких значениях.

Для антиangiогенного фактора sFlt-1 точкой отсечения стало значение 3675, т. е. у пациенток с более высокими значениями развилась ПЭ (рис. 14). Точкой отсечения для проангидогенного фактора PIGF стало значение 256, при значениях ниже у пациенток развивалась ПЭ (рис. 15).

Аналогичным образом проанализировано соотношение sFlt-1/PIGF. По чувствительности, специфичности и AUC (площади под ROC-кривой) этот пока-

затель оказался самым эффективным в диагностике ПЭ. Точка отсечения достаточно низкая – 11,8, т. е. при соотношении выше этого значения ПЭ развивалась у большинства пациенток с экстрагенитальными заболеваниями (рис. 16).

#### **Обсуждение / Discussion**

Как было отмечено ранее, в настоящее время в диагностике и прогнозировании ПЭ используются антиangiогенный и проангидогенный биомаркеры – sFlt-1 и PIGF, соответственно. По данным литературы установлено, что значение соотношения  $sFlt/PIGF < 38$  позволяет исключить развитие ПЭ в течение 7 дней. При сроке беременности до 34 недель значение соотношения  $sFlt/PIGF > 85$ , а при сроке беременности более 34 недель соотношение  $sFlt/PIGF > 110$  свидетельствуют о высокой вероятности развития ПЭ или о ее наличии [2, 3]. В отечественных источниках описываются исследования при некоторых соматических заболеваниях. Так, В.Ф. Беженарь с соавт. предлагают в качестве порога для дифференциальной диагностики между ПЭ и заболеванием почек использовать значение  $sFlt-1/PIGF = 150,25$ , которое дает чувствительность и специфичность 100 % [24]. Эффективность использования соотношения sFlt-1/PIGF для дифференциальной диагностики хронической болезни почек и ПЭ показана и в работе И.Г. Никольской с соавт. [25]. Однако и при других соматических заболеваниях, которые являются факторами риска развития ПЭ, значения биомаркеров sFlt-1, PLGF и их соотношения при ПЭ могут отличаться от общепринятых критериев, в связи с чем нами было инициировано данное исследование.

Согласно полученным нами результатам, определение в сыворотке крови антиогенных факторов в качестве биомаркеров ПЭ высокоэффективно при ранней ПЭ и менее эффективно при поздней ПЭ у беременных с экстрагенитальными заболеваниями. Также в ходе определения более точного срока «работы» маркеров и их прогностической ценности на протяжении всего периода беременности выявлено, что исследуемые биомаркеры имеют прогностическую ценность с 22-й по 33-ю неделю беременности, причем в этот период может выявляться как ранняя, так и поздняя ПЭ. После 33-й недели гестации sFlt-1 и PIGF становятся неинформативными.

Клинически значимым для прогнозирования времени наступления ПЭ при расчетах для беременных с экстрагенитальными заболеваниями, проведя анализ антиогенных биомаркеров, можно сделать вывод, что развитие ПЭ можно прогнозировать за 6 недель до родоразрешения: расчет для соотношения sFlt-1/PIGF показал статистически значимые изменения ( $p = 0,018$ ).

Немаловажным оказалось исследование точки отсечения, которое отличается от общепринятых значений  $sFlt/PIGF < 38$ : в нашем исследовании оно оказа-

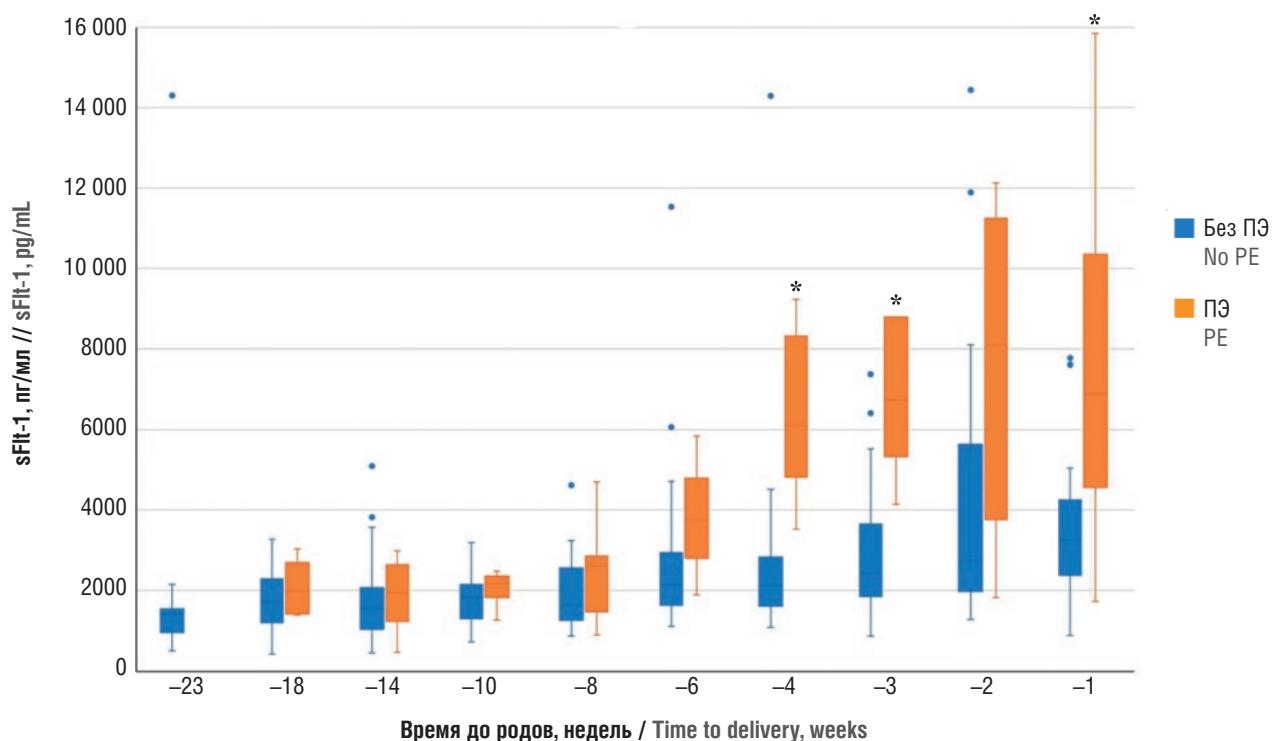
**Таблица 10.** Значения антиангиогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в динамике у беременных с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ), обратный отсчет времени до родов.

**Table 10.** Countdown to delivery: anti-angiogenic factor – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in pregnant women with extragenital diseases with and without preeclampsia (PE) in dynamics.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1, пг/мл // sFlt-1, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		<b>p</b>
	Без ПЭ / No PE <b>n = 345</b>	ПЭ / PE <b>n = 94</b>	
-23	1432 [966; 1538]	-	-
-18	1714 [1211; 2290]	1993 [1426; 2676]	0,453
-14	1550 [1043; 2072]	1944 [1239; 2644]	0,628
-10	1832 [1308; 2147]	2162 [1822; 2360]	0,502
-8	1624 [1267; 2560]	2607 [1479; 2875]	0,551
-6	2145 [1634; 2959]	3743 [2816; 4792]	0,232
-4	2130 [1608; 2845]	6115 [4816; 8307]	<b>0,0003</b>
-3	2427 [1849; 3645]	6743 [5324; 8784]	<b>0,008</b>
-2	2734 [1978; 5637]	8087 [3756; 11250]	0,107
-1	3280 [2379; 4246]	6892 [4562; 10353]	<b>0,007</b>

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 11.** Сравнение значений антиангиогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в динамике у беременных с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ), обратный отсчет времени до родов.

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 11.** Countdown to delivery: comparison of anti-angiogenic factor – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in pregnant women with extragenital diseases with and without preeclampsia (PE) in dynamics.

**Note:** \*p < 0.05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

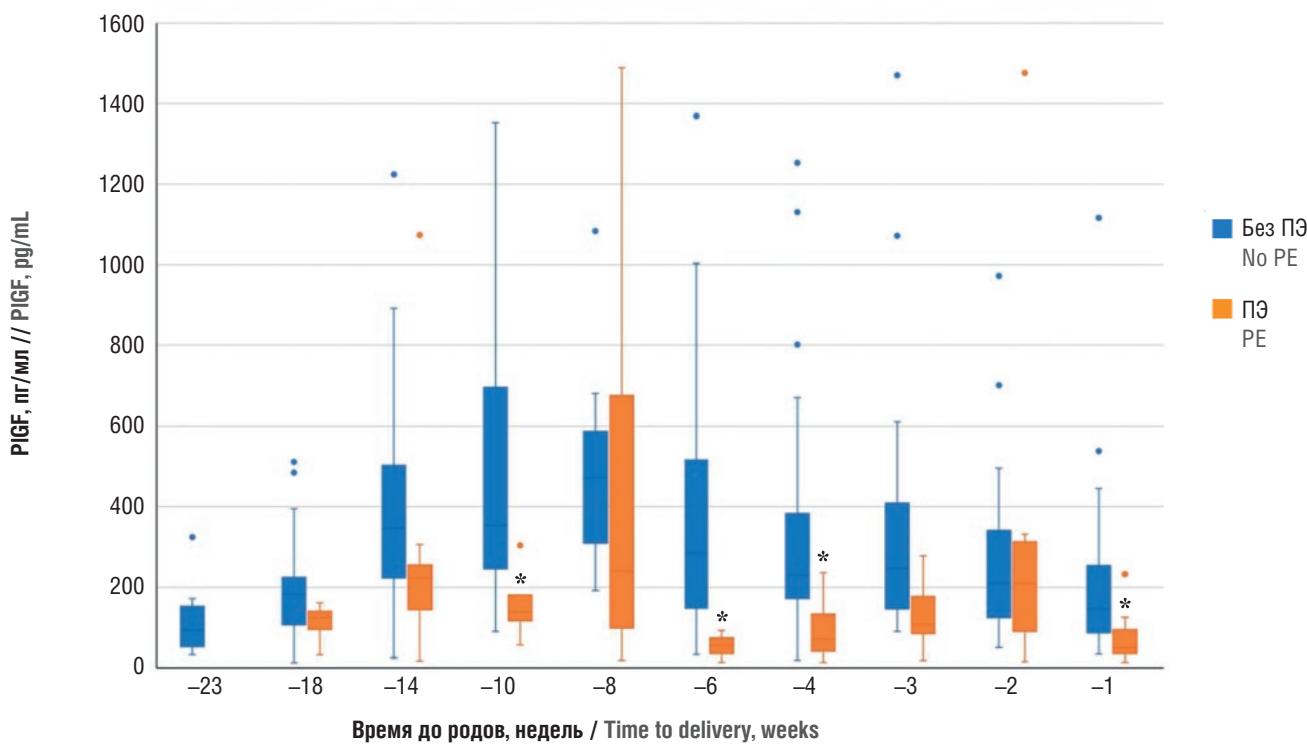
**Таблица 11.** Значения проангиогенного фактора – плацентарного фактора роста (PIGF) в динамике у беременных с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ), обратный отсчет времени до родов.

**Table 11.** Countdown to delivery: pro-angiogenic factor – placental growth factor (PIGF) levels in pregnant women with extragenital diseases with and without preeclampsia (PE) in dynamics.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	PIGF, пг/мл // PIGF, pg/mL Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		<b>p</b>
	Без ПЭ / No PE n = 345	ПЭ / PE n = 94	
-23	94 [52; 152]	–	–
-18	183 [107; 225]	125 [95; 140]	0,133
-14	346 [224; 503]	223 [145; 256]	0,061
-10	354 [246; 696]	139 [117; 181]	<b>0,024</b>
-8	473 [309; 588]	240 [99; 676]	0,412
-6	283 [148; 516]	56 [35; 74]	<b>0,015</b>
-4	230 [172; 383]	71 [41; 133]	<b>0,003</b>
-3	248 [146; 409]	107 [85; 177]	0,058
-2	210 [125; 341]	210 [90; 312]	0,865
-1	146 [87; 254]	50 [35; 94]	<b>0,006</b>

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.



**Рисунок 12.** Сравнение значений проангиогенного фактора – плацентарного фактора роста (PIGF) в динамике у беременных с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ), обратный отсчет времени до родов.

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

**Figure 12.** Countdown to delivery: comparison of pro-angiogenic factor – placental growth factor (PIGF) levels in pregnant women with extragenital diseases with and without preeclampsia (PE) in dynamics.

**Note:** \*p < 0,05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.

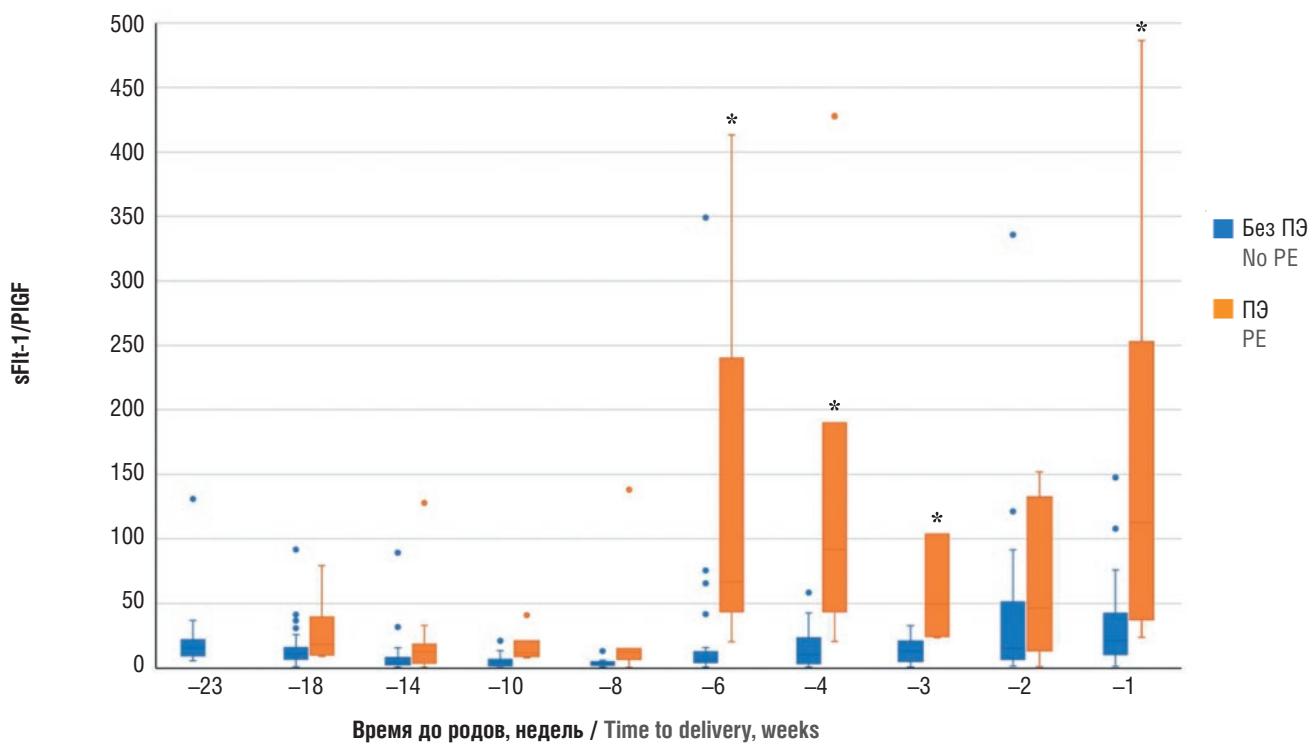
**Таблица 12.** Значения соотношения sFlt-1/PIGF в динамике у беременных с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ), обратный отчет времени до родов.

**Table 12.** Countdown to delivery: angiogenic sFlt-1/PIGF ratio in pregnant women with extragenital diseases with and without preeclampsia (PE) in dynamics.

Срок гестации, недель Gestational age, weeks	sFlt-1/PIGF Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		p
	Без ПЭ / No PE n = 345	ПЭ / PE n = 94	
-23	15,5 [9,4; 21,8]	-	-
-18	11,0 [7,1; 15,7]	18,4 [10,1; 39,6]	0,300
-14	4,4 [2,8; 8,1]	12,5 [4,1; 18,3]	0,096
-10	5,0 [1,9; 6,9]	11,8 [9,0; 21,0]	0,009
-8	4,1 [2,3; 5,1]	12,0 [6,9; 15,0]	0,101
-6	6,8 [4,6; 12,6]	66,9 [43,6; 240,1]	<b>0,018</b>
-4	10,0 [3,7; 23,3]	91,8 [43,7; 190,1]	<b>0,0003</b>
-3	12,9 [5,4; 20,8]	49,7 [24,4; 103,7]	<b>0,006</b>
-2	14,9 [6,9; 51,2]	46,4 [13,3; 132,6]	0,329
-1	21,2 [10,4; 42,4]	112,6 [37,3; 252,9]	<b>0,002</b>

**Примечание:** выделены значимые различия.

**Note:** significant differences are highlighted in bold.

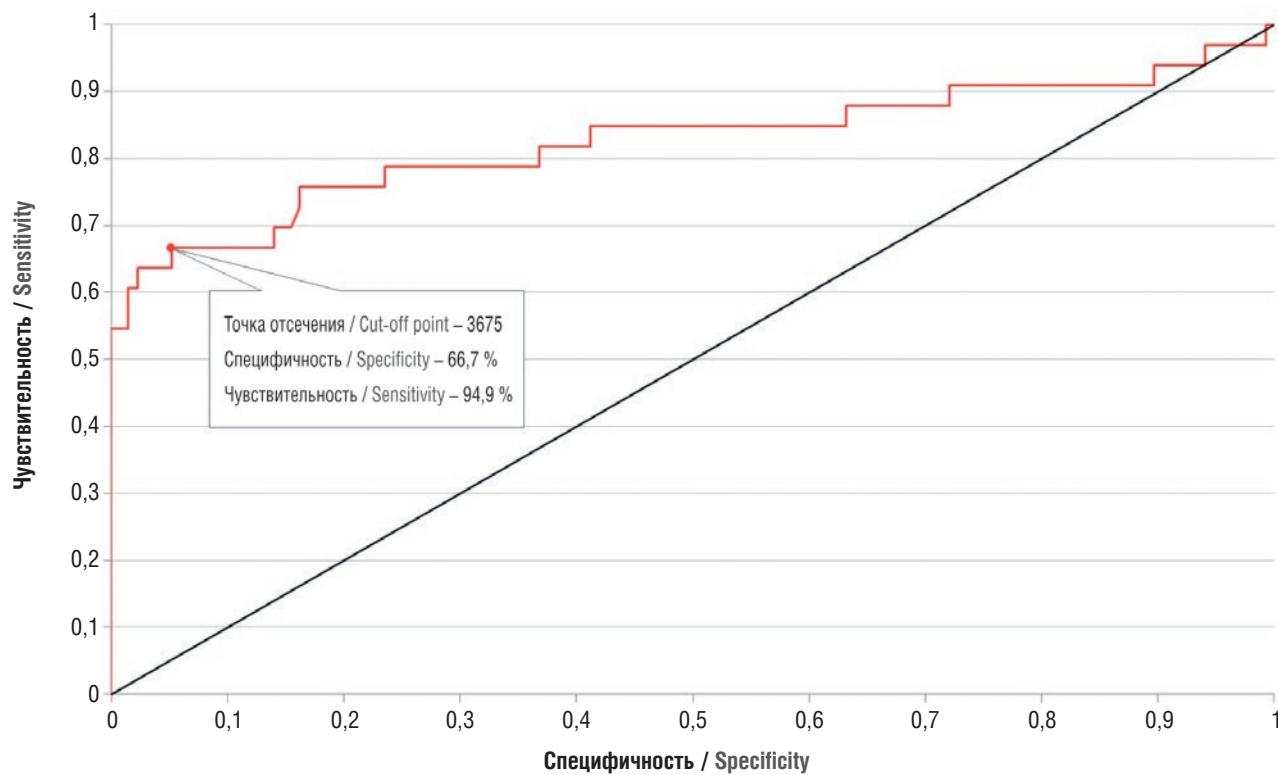


**Рисунок 13.** Сравнение соотношения sFlt-1/PIGF в динамике у беременных с экстрагенитальными заболеваниями с преэклампсией и без преэклампсии (ПЭ), обратный отчет времени до родов.

**Примечание:** \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с пациентками без преэклампсии; свободные элементы – выбросы.

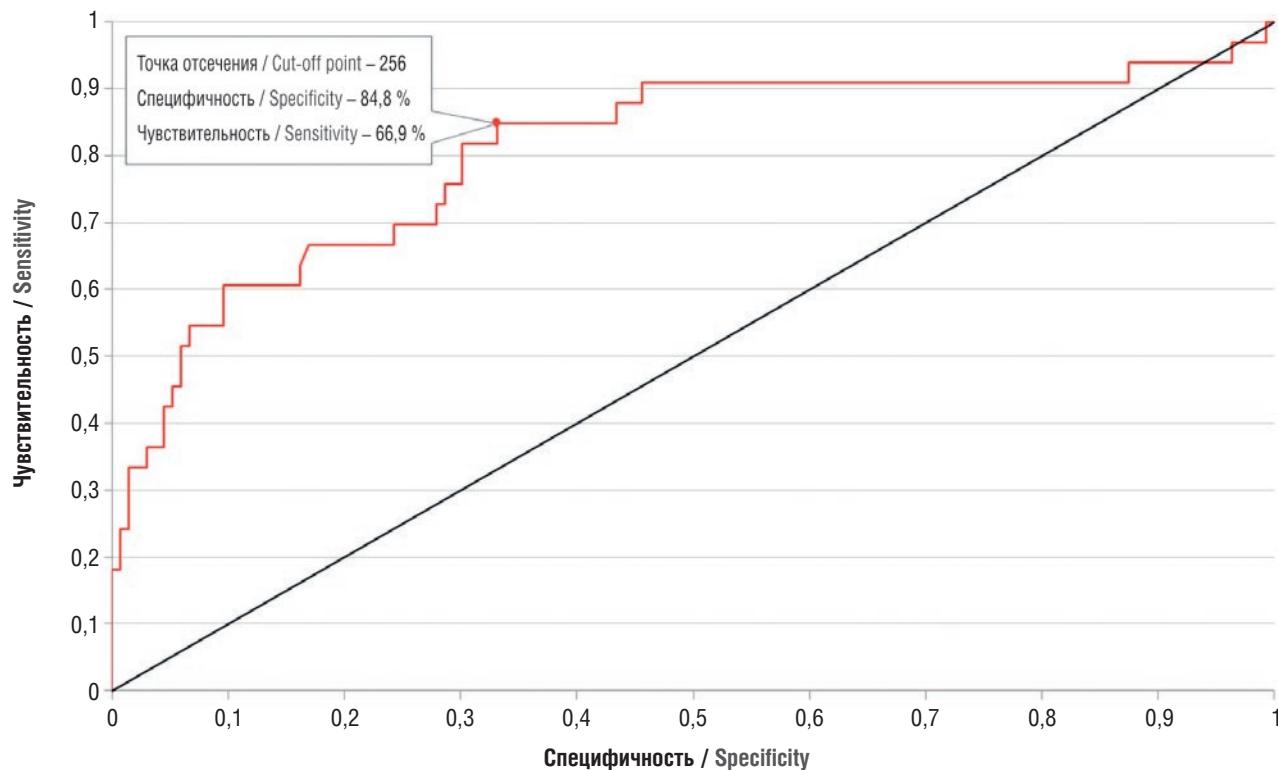
**Figure 13.** Countdown to delivery: comparison of angiogenic sFlt-1/PIGF ratio in pregnant women with extragenital diseases with and without preeclampsia (PE) in dynamics.

**Note:** \*p < 0.05 – significant differences compared with patients without preeclampsia; free elements are outliers.



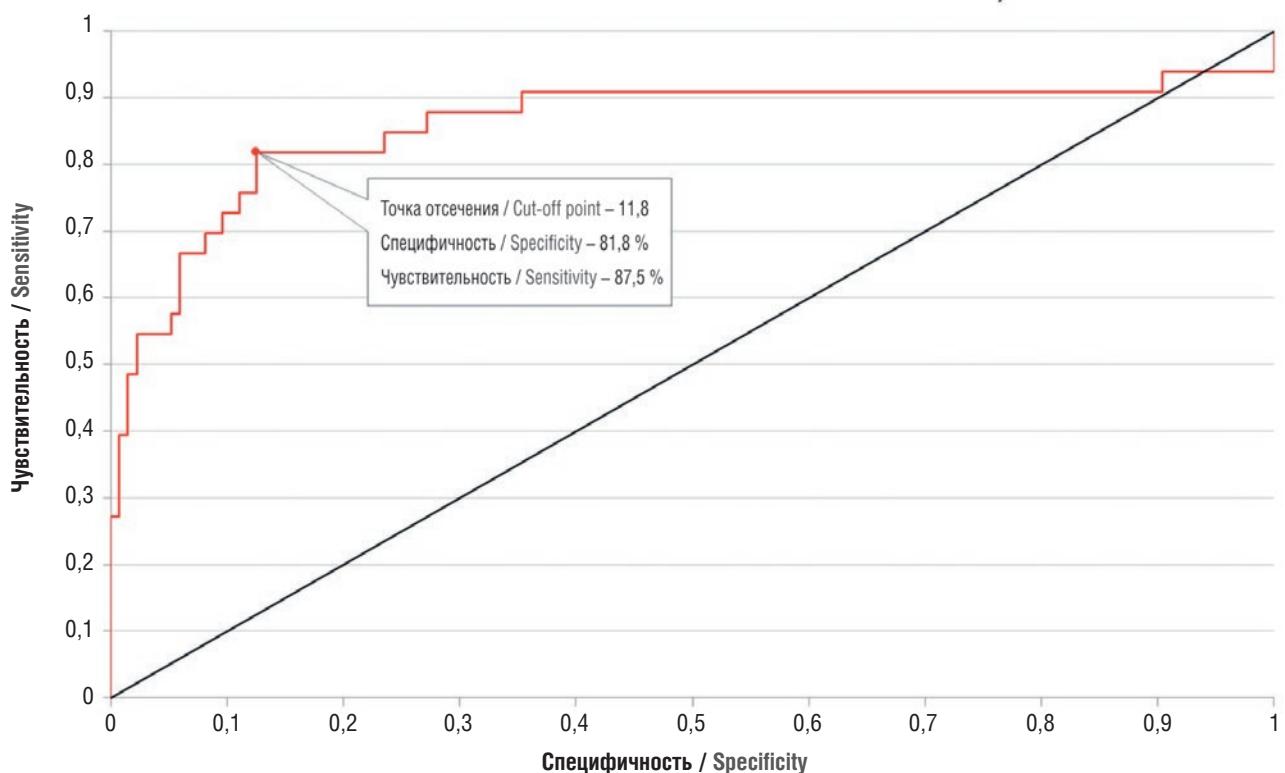
**Рисунок 14.** ROC-кривая для антиангиогенного фактора sFlt-1 у беременных с преэклампсией и экстрагенитальными заболеваниями; AUC = 0,825.

Figure 14. ROC curve for anti-angiogenic sFlt-1 factor in pregnant women with preeclampsia and extragenital diseases; AUC = 0.825.



**Рисунок 15.** ROC-кривая для проангиогенного фактора PIGF у беременных с преэклампсией и экстрагенитальными заболеваниями; AUC = 0,806.

Figure 15. ROC curve for pro-angiogenic factor PIGF in pregnant women with preeclampsia and extragenital diseases; AUC = 0.806.



**Рисунок 16.** ROC-кривая для соотношения sFlt-1/PIGF у беременных с преэкламсией и экстрагенитальными заболеваниями; AUC = 0,859.

**Figure 16.** ROC curve for PIGF ratio in pregnant women with preeclampsia and extragenital diseases; AUC = 0.859.

лось достаточно низким – 11,8, т. е. при соотношении выше этого значения ПЭ развивалась у большинства пациенток с экстрагенитальными заболеваниями.

### Заключение / Conclusion

Согласно полученным результатам, можно утверждать о прогностической и диагностической ценности определения sFlt-1 и PIGF как биомаркеров ПЭ у беременных с экстрагенитальными заболеваниями в конце II – начале III триместров беременности. В порядке убывания ценность биомаркеров располагается следующим образом: соотношение sFlt-1/PIGF > антиангиогенный

фактор sFlt-1 > проангиогенный фактор PIGF, что ясно демонстрируют расчеты соответствующих ROC-кривых. По чувствительности, специфичности и AUC соотношение sFlt-1/PIGF оказалось самым эффективным в диагностике ПЭ. Точка отсечения достаточно низкая – 11,8, т. е. при соотношении выше этого значения ПЭ развивалась у большинства пациенток с экстрагенитальными заболеваниями. У беременных с экстрагенитальными заболеваниями значения ангиогенных биомаркеров существенно различаются: при ранней ПЭ на сроках беременности с 22-й по 33-ю недели и при поздней – на сроках с 25-й по 30-ю недели. Максимальная глубина прогноза риска возникновения ПЭ составляет 6 недель.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ		ARTICLE INFORMATION	
Поступила: 31.07.2025.	Received: 31.07.2025.	В доработанном виде: 13.10.2025.	Revision received: 13.10.2025.
Принята к печати: 15.10.2025.		Accepted: 15.10.2025.	
Опубликована: 30.10.2025.		Published: 30.10.2025.	
Вклад авторов		Author's contribution	
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.		All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.	
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.		All authors have read and approved the final version of the manuscript.	
Конфликт интересов		Conflict of interests	
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.		The authors declare no conflict of interests.	
Финансирование		Funding	
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.		The authors declare no funding.	

Исследование уровней биомаркеров – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями для диагностики ранней и поздней преэклампсии

Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.
Раскрытие данных	Data sharing
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 месяца и до 2 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик vikabits@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 2 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox vikabits@mail.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Литература:

1. Tsigas E.Z. The Preeclampsia Foundation: the voice and views of the patient and her family. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1254–S1264. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.053>.
2. Ma'ayeh M., Costantine M.M. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>.
3. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование. *Практическая медицина.* 2018;16(6):45–51. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51>.
4. Ramos J.G.L., Sass N., Costa S.H.M. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(9):496–512. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604471>.
5. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году. *Акушерство и гинекология.* 2015;(4):11–7.
6. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности. *Акушерство и гинекология.* 2011;(7–1):4–10.
7. Magee L.A., Brown M.A., Hall G.R. et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148–69. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
8. Poon L., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
9. Pittara T., Vyrides A., Lamnisos D., Giannakou K. Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: an umbrella review. *BJOG.* 2021;128(9):1421–30. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16683>.
10. Kvalvik L., Wilcox A.J., Skjærven R. et al. Term complications and subsequent risk of preterm birth. *BMJ.* 2020;369:m1007. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1007>.
11. Серов В.Н. Гестоз – современная лечебная тактика. *Русский медицинский журнал.* 2005;13(1):2–6.
12. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* 2001;1(3):66–72.
13. Lee W., O'Connell C.M., Baskett T.F. Maternal and perinatal outcomes of eclampsia: Nova Scotia, 1981–2000. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(2):119–23. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30487-x](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30487-x).
14. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W. et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
15. Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2024–2025–2026 (05.09.2024). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. 53 с. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_Id/15/1564\\_kr24010016MZ.pdf](http://disuria.ru/_Id/15/1564_kr24010016MZ.pdf). [Дата обращения: 15.05.2025].
16. Webster K., Fishburn S., Maresh M. et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366:l5119. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5119>.
17. Здравоохранение в России: статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2023. 179 с.
18. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1–25. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000318>.
19. Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А. и др. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017;16(6):16–23.
20. Резолюция Совета экспертов «Нормативный регламент и вопросы организации скрининга и прогнозирования преэклампсии в РФ». *Акушерство и гинекология.* 2021;(5):219–21. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.219-221>.
21. Ходжаева З.С., Холин А.М., Шувалова М.П. и др. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PIGF. *Акушерство и гинекология.* 2019;(2):52–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.52-58>.
22. Stepan H., Hund M., Dilba P. et al. Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PIGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(9):1339–48. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1228>.
23. Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О. и др. Клиническое значение sFlt-1/PIGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2021;(7):195–200. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.195-200>.

24. Беженарь В.Ф., Смирнов А.В., Тимирбулатов Р.Р. и др. Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 1. *Доктор Ру*. 2020;19(6):23–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29>.
25. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Будыкина Т.С. Ангиогенные и антиangiогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PIGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии. *Нефрология и диализ*. 2016;18(4):440–51.

## References:

1. Tsigas E.Z. The Preeclampsia Foundation: the voice and views of the patient and her family. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1254–S1264. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.053>.
2. Ma'ayeh M., Costantine M.M. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>.
3. Yusupova Z.S., Novikova V.A., Olenov A.S. Current conceptions of preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prediction (literature review). [Современные представления о пreeклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование]. *Prakticheskaya medicina*. 2018;16(6):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51>.
4. Ramos J.G.L., Sassi N., Costa S.H.M. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(9):496–512. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604471>.
5. Sidorova I.S., Filippov O.S., Nikitina N.A., Guseva E.V. Causes of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in 2013. [Причины материнской смертности от пreeклампсии и eclampsii в 2013 году]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(4):11–7. (In Russ.).
6. Serov V.N. Prevention of maternal mortality. [Профилактика материнской смертности]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(7–1):4–10. (In Russ.).
7. Magee L.A., Brown M.A., Hall G.R. et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148–69. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
8. Poon L., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
9. Pittara T., Vyrides A., Lamnisos D., Giannakou K. Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: an umbrella review. *BJOG*. 2021;128(9):1421–30. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16683>.
10. Kvalvik L., Wilcox A.J., Skjærven R. et al. Term complications and subsequent risk of preterm birth. *BMJ*. 2020;369:m1007. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1007>.
11. Serov V.N. Gestosis is a modern therapeutic tactic. [Гестоз – современная лечебная тактика]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2005;13(1):2–6. (In Russ.).
12. Savelyeva G.M., Kulakov V.I., Serov V.N. et al. Current approaches to the diagnosis, prevention and treatment of gestosis. [Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза]. *Vestnik Rossijskoj assotsiacii akushero-ginekologov*. 2001;1(3):66–72. (In Russ.).
13. Lee W., O'Connell C.M., Baskett T.F. Maternal and perinatal outcomes of eclampsia: Nova Scotia, 1981–2000. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(2):119–23. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30487-x](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30487-x).
14. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W. et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
15. Guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, in childbirth and postpartum – 2024–2025–2026 (05.09.2024). [Клинические рекомендации – Preeklampsia. Eklampsia. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode – 2024–2025–2026 (05.09.2024)]. Moscow: Ministerstvo zdravooохранения Rossiskoj Federacii, 2024. 53 p. (In Russ.). Available at: [http://disuria.ru/\\_Id/15/1564\\_kr24010016MZ.pdf](http://disuria.ru/_Id/15/1564_kr24010016MZ.pdf). [Accessed: 15.05.2025].
16. Webster K., Fishburn S., Maresh M. et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366:l5119. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5119>.
17. Health care in Russia: statistical collection. [Zdravooохранение в России: статистический сборник]. Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat), 2023. 179 p. (In Russ.).
18. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1–25. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>.
19. Shalina R.I., Mikhalyova L.M., Simukhina M.A. et al. Features of the clinical course of severe forms of preeclampsia in modern conditions. [Osobennosti klinicheskogo techeniya tyazhelykh form preeklampsii v sovremennoj usloviyah]. *Voprosy ginekologii, akusherkstva i perinatologii*. 2017;16(6):16–23. (In Russ.).
20. Resolution of the Council of Experts "Regulatory guidelines and issues relating to the organization of screening and prediction of preeclampsia in the Russian Federation". [Rezolyuciya Soveta ekspertov «Normativnyj reglament i voprosy organizacii skrininga i prognozirovaniya preeklampsii v RF»]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(5):219–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.219-221>.
21. Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Shuvalova M.P. et al. A Russian model for evaluating the efficiency of the sFlt-1/PIGF test for preeclampsia. [Rossijskaya model' ocenki effektivnosti testa na preeklampsiju sFlt-1/PIGF]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(2):52–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.52-58>.
22. Stepan H., Hund M., Dilba P. et al. Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PIGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(9):1339–48. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1228>.
23. Guryeva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O. et al. Clinical significance of sFlt-1/PIGF in the diagnosis and prediction of preeclampsia. [Klinicheskoe znachenie sFlt-1/PIGF v diagnostike i prognozirovaniu preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(7):195–200. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.195-200>. (In Russ.).
24. Bezhnar V.F., Smirnov A.V., Timirkulatov R.R. et al. Renal dysfunction in preeclampsia patients: prediction and differential diagnosis. Part 1. [Pochechnaya disfunkciya pri preeklampsii: prognozirovaniye i differencial'nyi diagnoz. Chast' 1]. *Doktor Ru*. 2020;19(6):23–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29>.
25. Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Budikina T.S. Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of sFlt-1/PIGF ratio in the prediction and diagnosis of preeclampsia. [Angiogennye i antiangiogennye faktory u beremennyh s hronicheskoi bolezniyu pochek: rol' koefitsienta sFlt-1/PIGF v prognozirovaniyu i diagnostike preeklampsii]. *Nefrologiya i dializ*. 2016;18(4):440–51. (In Russ.).

## Сведения об авторах / About the authors:

- Матвеев Максим Олегович / Maxim O. Matveev**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2431-1615>.
- Прокопенко Елена Ивановна**, д.м.н., проф. / Elena I. Prokopenko, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>. Scopus Author ID: 6603371670. WoS ResearcherID: M-4222-2014. eLibrary SPIN-code: 1396-4369.
- Никольская Ирина Георгиевна**, д.м.н. / Irina G. Nikolskaya, MD, Dr Sci Med. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>. Scopus Author ID: 57206276951. WoS ResearcherID: JZE-2597-2024. eLibrary SPIN-code: 9928-6390.
- Федосов Алексей Анатольевич**, к.м.н. / Alexey A. Fedosov, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>.
- Блинов Дмитрий Владиславович**, д.м.н. / Dmitry V. Blinov, MD, Dr Sci Med, MBA. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. WoS ResearcherID: E-8906-2017. eLibrary SPIN-code: 9779-8290.
- Бицадзе Виктория Омаровна**, д.м.н., проф., профессор РАН / Victoria O. Bitsadze, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor RAS. E-mail: [vikabits@mail.ru](mailto:vikabits@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.