

Дубровина С.О.<sup>1</sup>, Муцалханова Ю.С.<sup>2</sup>

## Ранние прогностические маркеры преэклампсии

1 - ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, 2 - ФГБУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Минздрава России, Ростов-на-Дону

Dubrovina S.O., Mucalhanova Ju.S.

### Early predictive markers of preeclampsia

#### Резюме

Преэклампсия остается лидирующей причиной перинатальной заболеваемости и смертности, несмотря на это патофизиология преэклампсии остается неизвестной. Сочетание анамнеза, биофизических и биохимических маркеров предпочтительнее других тестов в раннем прогнозировании развития преэклампсии. Раннее прогнозирование преэклампсии позволит вовремя начать превентивную терапию. В данной статье проанализированы недавние исследования наиболее важных стратегий по прогнозу преэклампсии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, беременность, биомаркеры, прогноз

#### Summary

Despite of preeclampsia is a leading cause of perinatal morbidity and mortality, the pathophysiology of preeclampsia remains unknown. Early prediction of preeclampsia would allow for timely initiation of preventive therapy. A combination of anamnesis, biophysical and biochemical markers are superior to other tests for early prediction of the development of preeclampsia. This article reviews the current research of the most important strategies for prediction of preeclampsia, including the use of maternal risk factors and biomarkers.

**Key words:** preeclampsia, pregnancy, biomarker, prognosis

#### Введение

Преэклампсия – потенциально грозное осложнение беременности, встречающееся в 7% всех беременностей [1], ответственное за более чем 50000 ежегодных смертей [2]. Согласно данным ВОЗ, гипертония во время беременности – причина от 9 до 25% всей материнской смертности, однако точные данные определить сложно [3].

Преэклампсия моделируется материнскими факторами такими, как ожирение, гипертония, сахарный диабет и дислипидемия, негативно влияющими на васкуляризацию. Предложен ряд теорий для объяснения преэклампсии: плацентарная ишемия, генетические изменения, иммунная дисадаптация и оксидантный стресс [4].

Раннее выявление преэклампсии позволит планировать соответствующий мониторинг для клинического наблюдения с последующим ранним выявлением осложнений. Профилактические мероприятия, начатые в середине беременности, не эффективны. В то же время, предикторы преэклампсии в период ранней гестации могут привести к более эффективной ранней профилактической стратегии [8].

Многочисленные научные исследования последних лет посвящены возможностям прогнозирования данной патологии, выявлению групп высокого риска развития преэклампсии с целью обеспечения более благоприятно-

го течения беременности [6]. Это позволит осуществить более интенсивный мониторинг групп высокого риска, выполнять профилактические вмешательства, своевременную диагностику и лечение [7].

Поскольку профилактические мероприятия, начатые в середине беременности, не эффективны, выявленные достоверные ранние предикторы преэклампсии могут способствовать эффективной ранней профилактической стратегии [8]. Есть данные, что применение низких доз аспирина (50-150 мг в день), начатое до 16 недели, у женщин с высоким риском преэклампсии уменьшает частоту и тяжесть преэклампсии без отрицательных последствий для плода [9]. После 16 недель эффективность профилактики аспирином значительно снижается. Поэтому поиск биомаркеров-предикторов преэклампсии является сегодня приоритетной задачей [10].

Второй этап профилактических мероприятий в 30-33 недели беременности сфокусирован на эффективном прогнозировании преэклампсии с целью своевременного родоразрешения в сроках до или после 34 недель, что способствует улучшению перинатальных исходов с помощью антигипертензивной терапии и раннего родоразрешения [11].

Из материнских факторов значимыми для ранней преэклампсии являются предшествующие преэклампсии,

черная раса, предшествующие гипертензия и использование индукторов овуляции. Для поздней ПЭ важны предшествующая преэклампсия, семейный анамнез, черная раса, индекс массы тела, возраст матери [12].

На сегодняшний день наиболее хорошо изучена значимость про- и антиангиогенных факторов как сыровоточных ранних предикторов исходов беременности при преэклампсии [13]. Их прогностические возможности обусловлены тем, что механизм, связанный с развитием преэклампсии, основан на альтерации плацентарной перфузии, приводящей к ишемии, реализации провоспалительных факторов, активации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции [16].

### Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А (PAPP-A)

Ассоциированный с беременностью плацентарный белок А (PAPP-A) является большим, высоко гликозилированным белком, который вырабатывается в развивающемся трофобласте. PAPP-A модулирует активность инсулиноподобных факторов роста путем расщепления белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. Предполагается, что PAPP-A играет роль в имплантации, в повседневной практике используется в качестве биомаркера синдромом Дауна. Повышение PAPP-A в материнской сыворотке при клинической преэклампсии было выявлено еще 40 лет назад, а позднее – в третьем триместре (34 неделя) до развития преэклампсии [15]. Кроме того, PAPP-A может быть маркером задержки роста плода [16]. В сочетании с доплеровским индексом резистентности маточных артерий (PI) он улучшает уровень прогнозирования преэклампсии [17], но чувствительность этого теста остается слишком низкой, чтобы быть полезной в качестве скринингового биомаркера преэклампсии.

Комбинация материнских факторов риска, пульсационного индекса маточных артерий, среднего артериального давления, сыровоточной концентрации ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (PAPP-A), фактора роста плаценты, PP13, фетального гемоглобина в 11-13 недель гестации может быть полезной для идентификации беременности, угрожающей по преэклампсии 18,19, 21,

### Ингибин А и активин А

Ингибин А и активин А являются гликопротеидными гормонами из  $\beta$ -группы TGF (трансформирующих факторов роста). Плацента — это основной источник этих циркулирующих белков, их концентрация увеличивается в третьем триместре при неосложненных беременностях. Часто встречается одновременное увеличение активина А и ингибина А, возможно из-за того, что активин А стимулирует секрецию ХГЧ (хорионический гонадотропин человеческий), в то время как ХГЧ, в свою очередь, стимулирует продукцию ингибина А [15]. По сравнению с группой с нормальным АД у женщин с преэклампсией повышается концентрация ингибина А и/или активина А в материнской сыворотке [22-25].

Чем выше показатели  $\alpha$ -фетопротейна (АФП), ХГЧ и ингибина, тем больше вероятность развития пре-

эклампсии, причем раннего начала заболевания. Эти данные могут способствовать выявлению пациенток с более высоким риском неблагоприятных исходов, требующих тщательного мониторинга. Одним из возможных объяснений полученных данных может быть то убеждение, что раннее и позднее начало преэклампсии могут быть двумя разными, отличающимися заболеваниями со сложным взаимодействием между плацентарными факторами, материнским организмом и беременностью как сосудистой и иммунологической адаптацией, приводящей к различным синдромам. Это подтверждает растущее число литературных данных [26].

### Дизинтегрин и металлопротеаза 12 (a Disintegrin and Metalloproteinase – ADAM)

Дизинтегрин и металлопротеаза 12 (a Disintegrin and Metalloproteinase – ADAM) – протеаза для протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста [27,28]. Недавние исследования выявили ассоциацию между низким уровнем ADAM 12 и преэклампсией [29].

### Цистатин С

Цистатин С – исследованный маркер для функции почек [30]. Плацентарная экспрессия цистатина С повышается при ПЭ, что может способствовать повышенному уровню цистатина С в плазме крови при ПЭ [30, 31].

Наряду с PAPP-A ретинолсвязывающий протеин 4 вовлечен в развитие плаценты, а его альтерация и дисфункция могут играть роль в развитии ПЭ [32]. Жировая ткань – наибольший ресурс ретинолсвязывающего протеина (RBP4), его повышение характерно для воспалительного статуса, что может быть связано с регуляцией иммунного ответа, ассоциированного с патогенезом ПЭ [33]. Повышенный уровень RBP4 также ассоциирован со связанными с ожирением заболеваниями, включая инсулинорезистентность, дислипидемию, гипертензию [34]. В двух исследованиях RBP4 в первом триместре беременности с последующим развитием ПЭ был значительно выше по сравнению с нормально протекающей беременностью [35, 36]. Исследование RBP4 было выполнено совместно с изучением PAPP-A, при этом сыровоточный уровень PAPP-A в такой же период беременности был значительно ниже в группе с последующей ПЭ [35,37]. Таким образом, PAPP-A является доступным для исследования маркером ПЭ в первом триместре беременности в связи с его частым использованием в скрининге трисомии, а RBP4 – один из наиболее перспективных маркеров для исследования в плане прогноза преэклампсии [38]. Тем не менее, делать окончательные выводы в отношении PAPP-A и RBP4 рано. Сам по себе уровень PAPP-A имеет низкую чувствительность и дает ложноположительные результаты [38]. RBP4 также имеет низкую чувствительность для прогноза ПЭ как самостоятельный маркер [35]. Кроме того, есть исследования, отрицающие предсказательную ценность RBP4 для ПЭ, хотя данное исследование было малочисленным (36 человек), и сыворотка крови взята на исследование в 30 недель уже после начала ПЭ [39]. Однако в другом исследовании не найдены различия и в сроке 11-13 недель [40].

В совсем недавнем канадском исследовании, охватившем 10710 женщин, данные, полученные в отношении прогностической ценности PAPP-A, отрицают какие-либо изменения PAPP-A у пациенток с последующей ПЭ. sFlt также не продемонстрировал каких-либо значимых различий между случаями и контролем. Фактор роста плаценты (ФРП) снижался в случаях ПЭ, но не имел различий в подгруппах, разделенных по тяжести течения и началу ПЭ. Ингибин А повышался в группах с последующей ПЭ, кроме того, отмечены статистически значимые различия в группах с гипертензией, преждевременными родами и тяжелой ПЭ. Наиболее значимыми маркерами для раннего начала ПЭ были индекс массы тела и среднее артериальное давление [41].

Таким образом, данные в отношении прогностический ценности PAPP-A противоречивы, либо подтверждающие его прогностическую роль [42], либо, напротив, отрицающие [43]. Противоречивы также и данные в отношении ФРП и sFlt. Так в предшествующем канадскому другому научном исследовании не найдено статистически значимых различий между группами в отношении ФРП и sFlt до 15 недель беременности [44].

### Подоциты

Отмечается растущий интерес к использованию подоцитов как возможных прогностических маркеров преэклампсии. Когда одна аллель VEGF удаляется в подоцитах у мышей, в почках развиваются патологические процессы, характерные для преэклампсии [45]. W.D. Garovic с соавторами, продолжив изучение на людях, продемонстрировали, что при биопсии почек у пациентов с преэклампсией экспрессия специфического для подоцитов белка снижена [46]. Кроме того, они могут быть выделены в моче у таких пациентов [47]. Описано присутствие подоцитурии у 15 женщин с преэклампсией или HELLP синдромом (гемолиз, повышение ферментов печени, тромбоцитопения) и 16 контрольных пациентов. Авторы культивировали подоциты в моче, определяя их с использованием подоцина, нефрина, подокалексина и синаптоподина как подоцин-специфичных белков. Чувствительность и специфичность подоцин-положительных клеток достигала 100%. А вот чувствительность и специфичность других белков были низкими [47]. В последствии, K. Aita с соавторами обнаружили подоцитуррию у пациентов с преэклампсией на 35 неделе беременности и на 4 день после родов, но не на 1 месяце после родов. По мнению авторов, этот срок предполагает полное восстановление почек после повреждений, вызванных преэклампсией. Интересно отметить, что даже у 9 из 45 нормотензивных женщин на 4-й день после родов выявлена подоцитуррия, что означает либо то, что подоцитуррия не является специфической для преэклампсии, либо то, что она может также определяться и у здоровых женщин [48, 49]. Несмотря на первоначальный энтузиазм по поводу подоцитуррии, этот метод остается слабым диагностическим критерием, учитывая трудную изоляцию, частую контаминацию точного определения верного подоцита.

Кроме того, другие исследования обнаружили, что ранняя или поздняя преэклампсия возникают из различных гемодинамических состояний, поздняя преэклампсия наблюдается чаще у пациентов с высоким ИМТ, высоким сердечным выбросом и низким общим сосудистым сопротивлением. При ранних формах имеется меньший ИМТ, повышенное сосудистое сопротивление маточной артерии [50].

Во всем мире было бы предпочтительнее иметь доступ к неинвазивным тестам, которые могут предсказать преэклампсию, так как в развивающихся странах доступ к забору крови женщин ограничен. Поэтому определение биомаркеров в моче может быть многообещающим исследованием в прогнозе преэклампсии.

### Выводы

Одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства является поиск способов диагностики преэклампсии у беременных. До настоящего времени остаются до конца неизвестными этиологические факторы возникновения преэклампсии, маркеры скорости прогрессирования патологических изменений, ограничены возможности лечения и предотвращения преэклампсии. Тем не менее, есть надежда, что с помощью более глубокого изучения природы ранней и поздней преэклампсии возможно построить лучшие прогностические модели, которые касаются различных проявлений этих болезненных состояний, и выявить женщин с высоким риском для проспективного клинического испытания, одновременной разработки лучших профилактических стратегий. Также своевременная диагностика позволит вовремя начать профилактику внутриутробного страдания плода и, как следствие, снизить процент реанимационной помощи новорожденным при необходимости досрочного родоразрешения, снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности.■

*Дубровина Светлана Олеговна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; Муцалханова Юлдуз Султановна, аспирант ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку - Дубровина Светлана Олеговна, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. Телефон: 8(863)234-38-66. E-mail: s.dubrovina@gmail.com.*

## Литература:

1. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 543-9.
2. Ghulmiyyah, L.; Sibai, B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin. Perinatol.* 2012, 36, 56-59.
3. Jim B., Phipps E., Polsani S. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia *Advances in Chronic Kidney Disease* 2013; 20(3): 271-279.
4. Somani S., Somani S., Choudhary V., Babu P., Vijayalaxmi A. To determine association of lipid profile, serum uric acid and body mass index as a marker for preeclampsia. *Int J Cur Res Rev* 2015; 7:11:53-57.
5. Thilaganathan, B.; Wormald, B.; Zanardini, C.; Sheldon, J.; Ralph, E.; Papageorgiou, A.T. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting pre-eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2010, 115, 1233-1238.
6. D'Alton M., Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER trial. *Semin. Perinatol.* 2005; 729: 240-6
7. Wu P, van den Berg C., Alfrevic Z., O'Brien S. Et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2015, 16, 23035-23056.
8. Thilaganathan, B.; Wormald, B.; Zanardini, C.; Sheldon, J.; Ralph, E.; Papageorgiou, A.T. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2010, 115, 1233-1238.
9. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, von Dadelszen P, Vaiman D, Tapp S, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2012; 29:551-556. [PubMed: 22495898]
10. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *PrenatDiagn* 2011;31: 66-74.
11. Koopmans, C.M.; Bijlenga, D.; Groen, H.; Vijgen, S.M.; Aarnoudse, J.G.; Bekedam, D.J.; van den Berg, P.P.; de Boer, K.; Burggraaff, J.M.; Bloemenkamp, K.W.; et al. Induction of labour vs. expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 374, 979-988.
12. Park H.J., Shim S.S., Cha D.H. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 17952-17974.
13. Small H., Currie G., Delles C. Prostatin, proteases, and preeclampsia. *Journal of Hypertension* 2016, 34:193-195.
14. Allen RE, Rogozinska E, Cieverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2014; 182:194-201. doi: 10.1016/j.ajogrb.2014.09.027 PMID: 25305662.
15. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2011; 1(1): 28-42.
16. Canini S., Prefumo F., Pastorino D., Crocetti L., Affitto C.G., Venturini P.L. et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil. Steril.* 2008; 89(1): 174-8.
17. Spencer K., Yu C.K., Cowans N.J., Otigbah C., Nicolaides K.H. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat.Diagn.* 2005; 25(10): 949-53.
18. Akolekar, R.; Syngelaki, A.; Beta, J.; Kocylowski, R.; Nicolaides, K.H. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.* 2009, 29, 1103-1108.
19. Cuckle, H.S. Screening for pre-eclampsia—Lessons from aneuploidy screening. *Placent* 2011, 32 (Suppl. 1), S42-S48.
20. Anderson, U.D.; Gram, M.; Jalmy, M.; Kerstrom, B.; Hansson, S.R. [167-POS]: The human endogenous protection system against cell-free hemoglobin is overwhelmed during pre-eclampsia—New biomarkers and potential targets for therapy. *Pregnancy Hypertens.* 2015, 5, 86.
21. Anderson, U.D.; Gram, M.; Thilaganathan, B.; Kerstrom, B.; Hansson, S.R. [97-POS]: Free fetal hemoglobin and hemoglobin-scavenging proteins are predictive first and second trimester biochemical markers for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2015, 5, 53.
22. Diesch C.H., Holzgreve W., Hahn S., Zhong X.Y. Comparison of activin A and cell-free fetal DNA levels in maternal plasma from patients at high risk for preeclampsia. *Prenat.Diagn.* 2006; 26(13): 1267-70.
23. Reddy A., Suri S., Sargent I.L., Redman C.W., Muttukrishna S. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and preeclampsia. *PLoS ONE* 2009; 4(2): 4453.
24. Hanisch C.G., Pfeiffer K.A., Schiebisch H., Schmolling J. Adhesion molecules, activin and inhibin—candidates for the biochemical prediction of hypertensive diseases in pregnancy? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2004; 270(2): 110-5.
25. Khalil A., Jauniaux E., Harrington K., Muttukrishna

- S. Placental production and maternal serum and urine levels of inhibin A and activin A are modified by antihypertensive therapy in hypertensive disorders of pregnancy. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 2009; 70(6): 924–31.
26. Olsen R.N., Woelkers D., Dunsmoor-Su R., La Coursiere D.Y. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia 2012; 207(3): 228.
  27. Shi Z., Xu W., Loechel F., Wewer U.M., Murphy L.J. ADAM 12, a disintegrin metalloprotease, interacts with insulin-like growth factor-binding protein-3. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 18574–18580.
  28. Loechel F., Fox J.W., Murphy G., Albrechtsen R., Wewer U.M. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. *Biochem.Biophys. Res. Commun.* 2000, 278, 511–515.
  29. Spencer K., Cowans N.J., Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat.Diagn.* 2008, 28, 212–216.
  30. Kristensen K., Larsson L., Hansson S.R. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol. Hum. Reprod.* 2007, 13, 189–195.
  31. Thilaganathan B., Ralph E., Papageorghiou A.T., Melchiorre K., Sheldon J. Raised maternal serum cystatin C: An early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2009, 16, 788–793.
  32. Metcalfe A, Langlois S, Macfarlane J, Vallance H, Joseph KS. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *PrenatDiagn* 2013;2:172–9.
  33. Vaisbuch E, Romero R, Mazaki-Tovi S, Erez O, Kim SK, Chaiworapongsa T et al. Retinol binding protein 4—a novel association with early-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2010; 382:129–39.
  34. Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Vanhoutte PM, Krishnaswamy S, Xu A. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women. *PLoS One* 2012;710:e48612.
  35. Ylioniemi A., Nurkkala M.-M., Kopman S., Korpimaki T. et al. First Trimester Placental Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) and Pregnancy-Associated Placental Protein A (PAPP-A) in the Prediction of Early-Onset Severe Preeclampsia. *Metabol clinic experimental* 2015; 64:521-26.
  36. Shangguan XI, Liu F, Wang H, Hu XJ, Zhang FQ, Yong ZS, et al. Alterations in serum adipocyte fatty acid binding protein and retinol binding protein-4 in normal pregnancy and pre-eclampsia. *ClinChimActa* 2009;4071–2:58–61.
  37. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [NICHD] Maternal-Fetal Medicine Units [MFMU] Network. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *ObstetGynecol* 2012;1196:1234–42.
  38. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH, et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound ObstetGynecol* 2009;33:23–33.
  39. Stepan H, Ebert T, Schrey S, Reisenbüchler C, Blüher M, Stumvoll M, et al. Preliminary report: serum levels of retinol binding protein 4 in preeclampsia. *MetabClinExp* 2009;58:275–7.
  40. Nanda S, Nikolettakis G, Markova D, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal serum retinol-binding protein-4 at 11–13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Metabolism* 2013;626:814–9.
  41. Giguere Y., Masse J., Gariault S., Bujold E. et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG* 2015;122:402–410.
  42. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound ObstetGynecol* 2009;33: 23–33.
  43. Giguere Y, Masse J., Gariault S., Bujold E. et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG* 2015;122:402–410.
  44. Powers RW, Roberts JM, Plymire DA, Pucci D, Datwyler SA, Laird DM, et al. Low placental growth factor across pregnancy identifies a subset of women with preterm preeclampsia: type 1 versus type 2 preeclampsia? *Hypertension* 2012;60:239–46.
  45. Jim B., Phipps E., Polsani S. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia *Advances in Chronic Kidney Disease* 2013; 20(3): 271-279.
  46. Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, Gray C.E, Hall P, Sugimoto H, Kalluri R et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2007; 22(4): 1136-1143.
  47. Garovic V.D., Wagner S.J., Turner S.T., Rosenthal D.W., Watson W.J., Brost B.C. et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(10): 320e.1-7.
  48. Aita K., Etoh M., Hamada H., Yokoyama C., Takahashi A., Suzuki T. et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron. Clin. Pract.* 2009; 112(2): 65-70.
  49. Jim B., Jean-Louis P., Qipo A., Garry D., Mian S., Matos T et al. Podocyturia as a diagnostic marker for preeclampsia amongst high-risk pregnant patients. *J. Pregnancy.* 2012; 2012:984630.
  50. Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G., Novelli G.P. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52: 873-80.