

Радьков О.В.<sup>1</sup>, Коричкина Л.Н.<sup>1</sup>, Сизова О.В.<sup>1</sup>, Вольф Ю.В.<sup>2</sup>, Парамонова Е.К.<sup>2</sup>**БИОМАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России  
(170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Россия)<sup>2</sup> ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной»  
(170036, г. Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, 115/3, Россия)

Преэклампсия (ПЭ) – угрожающее жизни осложнение гестации с высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Цель работы – оценка маркерных свойств внеклеточных форм ДНК для прогноза ранней и поздней ПЭ, а также критериев диагностики задержки роста плода при этих заболеваниях. Диагностические критерии задержки роста плода рассчитаны по результатам анализов образцов крови, полученных в 26–36 недель гестации. С помощью ПЦР проведен анализ уровня внеклеточных плодной (впДНК) и общей ДНК (воДНК) в трёх группах беременных. Первую группу составили 24 женщины латентного периода ПЭ и с клиникой этого заболевания в дальнейшем (8 – ранняя ПЭ; 16 – поздняя ПЭ); вторую группу – 119 пациенток с симптомами ПЭ (47 – симптомы ранней ПЭ; 72 – симптомы поздней ПЭ); третью (контрольную) группу – 30 женщин. Установлено, что впДНК – значимый маркер прогноза ранней ПЭ, т. к. при значении впДНК > 0,87 нг/мл чувствительность составила 87,5 %, специфичность – 66,67 %. Уровни впДНК и воДНК ассоциированы с задержкой роста плода у пациенток с ранней ПЭ и являются значимыми биомаркерами этого заболевания.

**Ключевые слова:** преэклампсия, внеклеточная плодная ДНК, внеклеточная общая ДНК

**BIOMARKERS FOR PREDICTION AND DIAGNOSTICS OF PREECLAMPSIA**Radkov O.V.<sup>1</sup>, Korichkina L.N.<sup>1</sup>, Sizova O.V.<sup>1</sup>, Volf Yu.V.<sup>2</sup>, Paramonova E.K.<sup>2</sup><sup>1</sup> Tver State Medical University  
(ul. Sovetskaya 4, Tver 170100, Russian Federation)<sup>2</sup> E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Centre  
(Sankt-Peterburgskoe shosse, 115/3, Tver 170036, Russian Federation)

Preeclampsia (PE) is a life-threatening complication of pregnancy associated with a high rate of maternal and perinatal morbidity and/or mortality. This study was aimed at evaluation of total and fetal cell-free DNA (cftDNA and cffDNA) in maternal plasma to assess whether this could represent a reliable predictive marker of early, late PE and whether intra-uterine growth restriction (IUGR) as seen in PE is associated with levels of cell-free DNA. Diagnostic criteria for fetal growth retardation are calculated from the results of blood test results obtained in 26–36 weeks of gestation. We performed a PCR assay to compare the cftDNA and cffDNA concentration in maternal plasma among 3 groups of pregnant women. These included 119 women with overt PE (47 – early PE, 72 – late PE), 24 women at risk for the disease who developed PE (8 – early PE, 16 – late PE), and 30 controls. CffDNA quantification is a promising marker for early preeclampsia prediction. Cut-off value of 0,87 ng/ml for cffDNA (87.5 % sensitivity and 66,67 % specificity). Since the increase in cftDNA and cffDNA seems to be related to the presence IUGR in pregnancies which are complicated with early PE. Thus, it suggests that cftDNA and cffDNA could represent a potential biomarker of IUGR among individuals with early PE.

**Key words:** preeclampsia, fetal cell-free DNA, total cell-free DNA

**ВВЕДЕНИЕ**

Преэклампсия (ПЭ) осложняет от 5 до 8 % беременностей и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [8, 14]. Существует концепция о ранней (начало до 34 недель) и поздней (манифестация в 34 недели беременности и позже) формах ПЭ. Этио-патогенетические факторы этих вариантов ПЭ значимо различаются, что позволяет говорить о ранней и поздней ПЭ как о двух разных заболеваниях [3, 4, 6].

Ишемия плаценты и оксидативный стресс сопровождаются поступлением в кровотоки матери плодных ДНК и РНК, что запускает системную воспалительную реакцию, лежащую в основе ПЭ [10]. Концентрация внеклеточных форм ДНК в материнской крови (внеклеточной плодной ДНК (впДНК) и внеклеточной общей ДНК (воДНК)) может увеличиваться до появления клиники ПЭ. В этой связи для прогноза ПЭ уровни впДНК и воДНК в плазме крови матери могут быть использованы с I триместра беременности [1, 4, 13].

Однако в ряде работ значения внеклеточных форм ДНК для прогноза ПЭ не подтверждается [10]. Кроме того, сравнительный анализ относительно впДНК и воДНК в качестве биомаркеров прогноза ранней и поздней ПЭ не проводился. Учитывая специфичность источников циркулирующих форм ДНК, эти молекулы могут быть биомаркерами для пренатальной диагностики задержки роста плода [5, 12]. Однако механизм, с помощью которого внеклеточные формы ДНК ассоциируются с ПЭ и плацентарными нарушениями, неясен [11], а исследования количественных признаков внеклеточных форм ДНК для диагностики задержки роста плода у пациенток с ПЭ различных сроков манифестации не проводились.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценить маркерные свойства внеклеточных форм ДНК для прогноза ранней и поздней ПЭ, а также критериев диагностики задержки роста плода при этих формах гипертензии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведены две серии анализов образцов крови. Первая серия (расчет критериев прогноза ПЭ; забор крови в 15–18 недель) проведена в ретроспективно сформированных выборках, состоявших из пациенток, у которых при дальнейшем наблюдении отмечена ПЭ (8 пациенток – ранняя ПЭ; 16 пациенток – поздняя ПЭ). Диагностические критерии задержки роста плода (вторая серия тестов) рассчитаны по результатам анализов образцов крови, полученных в 26–36 недель гестации. В эту серию вошли группа ранней ПЭ (47 пациенток) и группа поздней ПЭ (72 пациентки). Контрольную группу для обеих серий тестов составили 30 женщин с физиологической гестацией. Критерии включения в группы ПЭ: артериальная гипертензия после 20-й недели беременности (систолическое артериальное давление (АД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст.) и клинически значимая протеинурия (суточная протеинурия  $\geq 0,3$  г/л) [14]. Критерии задержки роста плода: масса новорожденного ниже десятого процентиля для данного срока беременности и/или определённая антенатально по данным фетометрии предполагаемая масса плода ниже пятого процентиля. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Получение письменного информированного согласия на участие в исследовании – обязательная процедура для включения пациенток в группы наблюдения. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

Выделение внеклеточной ДНК проводили из 1000 мкл плазмы крови с использованием набора «РеалБест экстракция 1000» (ЗАО Вектор-Бест, РФ). Для определения концентрации ДНК использовали тест-системы «Quantifiler» и «Quantifiler Y» (Applied Biosystems, США) по методике производителя. С помощью данных тест-систем оценивали кинетику накопления продуктов амплификации локусов 5p15.33 (ген теломерной обратной транскриптазы TERT) для определения концентрации воДНК и Yp11.3 (ген

детерминирующего пол региона Y-хромосомы SRY) для определения уровня воДНК. Амплификацию проводили с помощью системы регистрации ПЦР ДНК «ABI Prism 7500» (Applied Biosystems, США).

При сравнении независимых выборок применяли критерий  $\chi^2$ , U-тест Манна – Уитни и коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез статистики в работе  $< 0,05$ . Для анализа тестовой ценности критериев анализировалась кривая ROC (англ. Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика приёмника) с расчётом площади под ней кривой (area under curve (AUC)), чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия положительного результата (+LR), отношения правдоподобия отрицательного результата теста (-LR). Расчёты выполнены в среде программы MedCalc 17.7.2 (MedCalc Software, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Наличие ПЭ в анамнезе характерно только для пациенток с гипертензией (табл. 1). Индекс массы тела (ИМТ) у пациенток с поздней ПЭ выше, чем в контроле ( $Z = 2,02$ ;  $p = 0,045$ ).

В группах с ранней и поздней ПЭ показатели систолического АД ( $Z = 2,04$ ,  $p = 0,041$  и  $Z = 1,99$ ,  $p = 0,045$ ), а также диастолического АД ( $Z = 2,02$ ,  $p = 0,042$  и  $Z = 2,04$ ,  $p = 0,040$ ) превосходили аналогичные в контроле. Количество пациенток в группе ранней ПЭ, родоразрешенных абдоминально, было наибольшим, что обеспечило различие по этому показателю с группой поздней ПЭ и контрольной группой ( $\chi^2 = 20,36$ ,  $p < 0,01$  и  $\chi^2 = 167,45$ ,  $p < 0,01$ ). При сравнении по частоте кесаревых сечений группы с поздней ПЭ и контрольной группы обнаружены различия ( $\chi^2 = 105,11$ ;  $p < 0,01$ ) за счёт высокой частоты оперативных родов у пациенток с гипертензией.

Значения воДНК для групп с латентным периодом ранней и поздней ПЭ составили 18,76 (0,00; 19,30) нг/мл и 15,50 (0,00; 20,53) нг/мл соответственно, что статистически значимо не отличалось от такового в контроле – 13,20 (0,00; 18,76) нг/мл. Отсутствие значимых различий по воДНК в этой серии исследований, вероятно, связано с отсутствием влияния материнского источника внеклеточной ДНК

Таблица 1

**Клиническая характеристика группы (n (%); Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>))**

Table 1

**Clinical characteristics of the group (n (%); Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>))**

Признак	Ранняя ПЭ (n = 47)	Поздняя ПЭ (n = 72)	Контроль (n = 30)
Возраст, лет	25,9 (19,3; 36,3)	29,4 (20,4; 41,2)	25,7 (18,8; 37,6)
ПЭ в анамнезе	4 (8,5 %)**	7 (9,7 %)*	0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,2 (27,4; 33,2)	30,7 (29,0; 34,6)*	27,4 (24,4; 30,1)
САД, мм рт. ст.	146,9 (142,7; 151,9)**	146,4 (141,5; 148,3)*	116,5 (108,2; 128,4)
ДАД, мм рт. ст.	92,6 (91,3; 98,0)**	92,7 (90,5; 97,6)*	78,5 (83,8; 68,1)
Кесарево сечение	44 (93,6 %)** #	54 (75,0 %)*	3 (10,0 %)
Естественные роды	3 (6,4 %)** #	18 (25,0 %)*	27 (90,0 %)

**Примечание.** Различия статистически значимы. \* – между группой с поздней ПЭ и контрольной группой; \*\* – между группой с ранней ПЭ и контрольной группой; # – между группой с ранней ПЭ и группой с поздней ПЭ (критерий  $\chi^2$  или U-тест Манна – Уитни).

в этом сроке гестации, что, в свою очередь, показано и другими авторами [4, 12].

Концентрация вДНК в латентном периоде поздней ПЭ составила 0,91 (0,55; 1,68) нг/мл, в контрольной группе – 0,39 (0,00; 1,32) нг/мл, без значимых различий. Однако уровень вДНК в плазме крови у беременных в латентном периоде ранней ПЭ составил 1,55 (1,05; 1,95) нг/мл и был выше, чем в контрольной группе ( $Z = 2,54; p = 0,011$ ). Повышение уровня вДНК в латентном периоде ранней ПЭ может быть связано с т. н. первым пиком увеличения уровня внеклеточного материала плода в крови матери по причине гипоксии/реоксигенации в межворсинчатом пространстве, некроза и плацентарного апоптоза, которые являются ведущими пусковыми механизмами ПЭ с ранней манифестацией [7, 12].

Нужно отметить, что по уровням обеих форм внеклеточных ДНК статистически значимых различий между группами в латентном периоде ранней и поздней ПЭ не найдено.

Рассчитаны критерии прогноза для вДНК относительно риска ранней ПЭ. Порогом для прогноза ранней ПЭ является уровень вДНК  $> 0,87$  нг/мл.  $AUC = 0,785$  ( $Z = 2,90; p = 0,028$ ), что указывает на «хорошее» качество модели. Чувствительность метода – 87,50 % с 95%-м доверительным интервалом (95% CI) (47,3–99,7 %); специфичность – 66,67 %, 95% CI (47,2–82,7%);  $LR+$  – 2,62, 95% CI (1,5–4,6);  $LR-$  – 0,19, 95% CI (0,03–1,2). Ряд авторов также придерживаются мнения о том, что вДНК может быть эффективным маркером прогноза ПЭ [5, 9]. Однако есть данные о том, что вДНК может быть предиктором только тяжёлой ПЭ или может быть вообще незначим для прогноза ПЭ, хотя нужно отметить, что в этих работах забор материала ДНК проведён в 11-13 недель гестации, что могло значительно влиять на воспроизводимость теста [4, 10].

Для второй серии тестов уровень воДНК в контрольной группе составил 17,20 (0,00; 20,01) нг/мл, что статистически значимо меньше, чем при манифесте ранней формы ПЭ – 20,10 (16,15; 24,06) нг/мл ( $Z = 2,75; p = 0,0059$ ) и поздней формы ПЭ – 18,65 (15,70; 21,75) нг/мл ( $Z = 1,97; p = 0,047$ ). В ряде работ показано, что источником высокого уровня воДНК у пациенток с ПЭ является преимущественно печёночная ткань, цитолиз которой отмечается при этом осложнении беременности и преобладает

у пациенток с ранней ПЭ [11, 12]. Однако, по нашим данным, уровень воДНК не зависел от срока начала ПЭ, т. к. статистически значимых различий для этого биомаркера между обеими группами с ПЭ не установлено.

Уровень вДНК в группе контроля составил 1,20 (0,00; 1,45) нг/мл, что статистически значимо ниже такового, в сравнении с группой пациенток с ранней ПЭ – 1,45 (1,01; 1,60) нг/мл ( $Z = 2,65; p = 0,008$ ) и с группой с поздним началом заболевания – 1,38 (0,89; 1,73) нг/мл ( $Z = 2,00; p = 0,044$ ). Уровень вДНК у пациенток с ранней ПЭ был значимо выше, чем у пациенток с поздней формой заболевания ( $Z = 2,14; p = 0,042$ ). С манифестом ПЭ в ряде работ описывают т. н. второй пик повышения крови вДНК. Показано, что, кроме процессов плацентарной деструкции, апоптоза и аномального васкулогенеза, за него могут отвечать нарушение почечного клиренса и снижение активности ДНКаз [10, 11]. Учитывая эти данные, можно полагать, что указанные процессы наиболее выражены при ранней ПЭ, что объясняет уровень вДНК в этой группе пациенток.

Среди пациенток с ранней ПЭ у 19 (44,2%) беременных отмечалась задержка роста плода при отсутствии таковой у 28 (55,8%) женщин этой группы. Концентрация всех форм внеклеточной ДНК была статистически значимо выше у пациенток с ранней ПЭ: по уровню воДНК и вДНК и групп с наличием и отсутствием задержки роста плода  $Z = 2,34-3,20, p = 0,0008-0,019$  и  $Z = 2,10-2,29, p = 0,022-0,035$  соответственно (табл. 2).

Наибольшая концентрация вДНК отмечена в группе ранней ПЭ, осложнившейся задержкой роста плода, где её значения превышали таковые, кроме контроля, ещё и при сравнении группой ранней ПЭ без задержки роста плода ( $Z = 2,04; p = 0,045$ ). Все результаты доплерометрической оценки кровотока в маточной и пуповинной артерии при ранней ПЭ выше, чем в группе контроля независимо от задержки роста плода ( $Z = 3,27-2,04; p = 0,0018-0,036$ ). Кроме того, по индексу резистентности (RI) маточной артерии и систоло-диастолическому отношению (S/D) артерии пуповины у пациенток с ранней ПЭ и задержкой роста плода показатели статистически значимо ниже, чем в группе ранней ПЭ без задержки роста плода ( $Z = 2,32$  и  $Z = 2,01; p = 0,021$  и  $p = 0,046$ ).

Выделено 2 пары значений со значимой связью показателей кровотока в системе «мать – плацен-

**Таблица 2**  
**Внеклеточные ДНК и показатели кровотока в зависимости от задержки роста плода при ранней ПЭ, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)**  
**Table 2**  
**Extracellular DNA and blood flow parameters depending on fetal growth retardation in early PE, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)**

Показатель	Задержка роста плода «+» (n = 19)	Задержка роста плода «-» (n = 28)	Контроль (n = 30)
воДНК, нг/мл	23,36 (20,30; 25,19)*	20,00 (16,32; 22,00)**	17,20 (0,00; 20,01)
вДНК, нг/мл	1,78 (1,41; 2,49)* #	1,35 (1,11; 1,56)**	1,20 (0,00; 1,45)
RI и S/D маточной артерии	0,71 (0,64; 0,84)* # 3,27 (2,86; 3,69)*	0,68 (0,59; 0,67)** 3,12 (2,58; 3,56)**	0,50 (0,38; 0,59) 2,10 (1,89; 2,68)
RI и S/D артерии пуповины	0,79 (0,72; 0,89)* 3,98 (3,77; 4,12)* #	0,74 (0,70; 0,81)** 3,53 (3,44; 3,68)**	0,67 (0,59; 0,71) 3,10 (2,77; 3,27)

**Примечание.** Различия статистически значимы: \* – между группой ПЭ с задержкой роста плода и контролем; \*\* – между группой ПЭ без задержки роста плода и контролем; # – между группами ПЭ с задержкой роста плода и без таковой (U-тест Манна – Уитни).

**Таблица 3**  
**Внеклеточные ДНК и показатели кровотока в зависимости от задержки роста плода при поздней ПЭ, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)**  
**Table 3**  
**Extracellular DNA and blood flow parameters depending on delayed fetal growth in late PE, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)**

Показатель	Задержка роста плода «+» (n = 29)	Задержка роста плода «-» (n = 43)	Контроль (n = 30)
водНК, нг/мл	19,50 (18,07; 22,54)*	18,02 (14,90; 19,95)**	17,20 (0,00; 20,01)
впДНК, нг/мл	1,41 (0,93; 1,87)*	1,26 (0,34; 1,52)	1,20 (0,00; 1,45)
RI и S/D маточной артерии	0,66 (0,56; 0,74)* # 3,08 (2,56; 3,57)*	0,56 (0,52; 0,61)** 2,87 (2,23; 3,24)	0,50 (0,38; 0,59) 2,10 (1,89; 2,68)
RI и S/D артерии пуповины	0,75 (0,68; 0,82)* # 3,75 (3,12; 3,92)*	0,70 (0,61; 0,78) 3,33 (3,04; 3,56)	0,67 (0,59; 0,71) 3,10 (2,77; 3,27)

**Примечание.** Различия статистически значимы: \* – между группой ПЭ с задержкой роста плода и контролем; \*\* – между группой ПЭ без задержки роста плода и контролем; # – между группами ПЭ с задержкой роста плода и без таковой (U-тест Манна – Уитни).

та – плод» и уровнем внеклеточных ДНК при ранней ПЭ, осложнившейся задержкой роста плода: «впДНК – RI в маточной артерии» ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,001$ ) и «водНК – RI в маточной артерии» ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,022$ ). Ранняя ПЭ демонстрирует значимую зависимость между задержкой роста плода и уровнем впДНК, что, можно полагать, отражает общность патогенеза этих осложнений беременности. Однако есть сведения, указывающие на то, что впДНК не может быть предиктором задержки роста плода [5]. Вместе с тем в большинстве работ показано, что уровень этого биомаркера отрицательно влияет на показатели кровотока в различных отделах сосудистой системы «мать – плацента – плод» [12, 13], что согласуется с нашими данными.

Задержка роста плода в группе поздней ПЭ отмечена у 29 (40,3 %) пациенток, тогда как у 43 (59,7 %) беременных рост плода соответствовал гестационному сроку. В группе поздней ПЭ с задержкой роста плода уровень водНК значимо выше, чем в контрольной группе ( $Z = 2,69$ ;  $p = 0,0034$ ). В свою очередь содержание впДНК был значимо выше только у пациенток с поздней ПЭ и задержкой роста плода, в сравнении с контролем ( $Z = 2,02$ ;  $p = 0,043$ ) (табл. 3).

У пациенток с поздней ПЭ и задержкой роста плода значения RI и S/D для обоих сосудов выше, чем в контроле ( $Z = 2,34-1,98$ ;  $p = 0,013-0,047$ ), а RI в обоих сосудах выше, чем в группе поздней ПЭ без задержки роста плода ( $Z = 2,12-1,94$ ;  $p = 0,023-0,048$ ). Без задержки роста плода в группе поздней ПЭ лишь RI маточной артерии выше, чем в контроле ( $Z = 2,00$ ;  $p = 0,044$ ). По данным корреляционного анализа пар «ДНК – кровоток» установлена положительная значимая связь для единственной пары: «водНК – RI в маточной артерии» ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,042$ ). Ассоциации с задержкой роста плода по уровню внеклеточных форм ДНК у беременных с поздней ПЭ не выявлено.

Диагностические возможности относительно задержки роста плода по данным концентрации внеклеточных форм ДНК зависели от срока начала ПЭ (табл. 4). Так, по уровню водНК и впДНК при поздней ПЭ показатель AUC демонстрировал «средний» показатель модели. Концентрации водНК и впДНК при ранней ПЭ показали значения AUC, характеризующие эти модели как «хорошую» и «очень хорошую» соответственно. Маркерные свойства впДНК относительно задержки роста плода показаны и другими авторами, которые ассоциируют эти биомолекулы с

выраженностью гипоксического повреждения плода [2, 10, 13].

**Таблица 4**  
**Характеристики диагностических моделей у пациенток с ПЭ и задержкой роста плода**  
**Table 4**  
**Characteristics of diagnostic models in patients with PE and fetal growth retardation**

Показатели	Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ
Порог водНК, нг/мл	>21,0	>20,7
AUC	0,721	0,646
Чувствительность, %	51,28 95%CI (34,8–67,6)	44,83% 95%CI (26,4–64,3)
Специфичность, %	86,21 95%CI (68,3–96,1)	82,76% 95%CI (64,2–94,2)
LR+	3,72 95%CI (1,4–9,7)	2,60 95%CI (1,10–6,40)
LR–	0,57 95%CI (0,4–0,8)	0,67 95%CI (0,50–1,00)
Порог впДНК, нг/мл	>1,45	>1,38
AUC	0,807	0,697
Чувствительность, %	75,00 95%CI (57,8–87,9)	71,00% 95%CI (52,1–80,9)
Специфичность, %	80,77 95%CI (60,6–93,4)	78,13% 95%CI (54,6–89,3)
LR+	3,90 95%CI (1,70–8,80)	2,45 95%CI (1,20–4,96)
LR–	0,31 95%CI (0,20–0,60)	0,51 95%CI (0,30–0,72)

Таким образом, можно полагать, что внеклеточные формы ДНК являются важными факторами патологических процессов, ассоциированными в большей степени с ранним началом ПЭ. Уровень впДНК в плазме крови матери является эффективным прогностическим маркером ранней ПЭ (AUC = 0,785), а также демонстрирует высокое качество диагностической модели относительно задержки роста плода у пациенток с ранней манифестацией этого осложнения беременности. Отсутствие маркерных свойств внеклеточных ДНК для прогноза поздней ПЭ, а также скромные диагностические возможности этих биомолекул относительно задержки роста плода у беременных с началом ПЭ после 34 недель гестации могут свидетельствовать о слабой ассоциации внеклеточной ДНК с патогенезом этого заболевания.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА  
REFERENCES

1. Грачева М.И., Кан Н.Е., Красный А.М. Роль внеклеточной фетальной ДНК в ранней диагностике осложнений беременности // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 5–10.

Gracheva MI, Kan NE, Krasnyi AM. (2016). Role of extracellular fetal DNA in the early diagnostics of pregnancy complications [Rol' vnekletchnoy fetal'noy DNK v ranney diagnostike oslozhneniy beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (10), 5-10.

2. Логутова Л.С., Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Циркуляция внеклеточной плодной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме матери и формирование клинко-патогенетических особенностей артериальной гипертензии у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 18–21.

Logutova LS, Radkov OV, Kalinkin MN, Zavarin VV. (2012). Circulation of extracellular fetal deoxyribonucleic acid in the pregnant woman's blood plasma and the formation of clinical and pathogenetic features of arterial hypertension in pregnant women [Tsirkulyatsiya vnekletchnoy plodnoy dezoksiribonukleinovoy kisloty v plazme materi i formirovanie kliniko-patogeneticheskikh osobennostey arterial'noy gipertonii u beremennykh]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 12 (2), 18-21.

3. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4–11.

Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Vikhlyayeva EM. (2013). Early and late preeclampsia: paradigms of pathobiology and the clinical practice [Rannyaya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmuy patobiologii i klinicheskaya praktika]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (10), 4-11.

4. Contro E, Bernabini D, Farina A. (2017). Cell-free fetal DNA for the prediction of pre-eclampsia at the first and second trimesters: a systematic review and meta-analysis. *Mol Diagn Ther*, 21 (2), 125-135.

5. Kim SY, Kim HJ, Park SY, Han YJ, Choi JS, Ryu HM. (2016). Early prediction of hypertensive disorders of pregnancy using cell-free fetal DNA, cell-free total DNA, and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*, 40 (4), 255-262.

6. Kınay T, Küçük C, Kayıkçıoğlu F, Karakaya J. (2015). Severe preeclampsia versus HELLP syndrome: maternal and perinatal outcomes at < 34 and ≥ 34 weeks' gestation. *Balkan Med J*, 32 (4), 359-363.

7. Konečná B, Vlková B, Celec P. (2015). Role of fetal DNA in preeclampsia (review). *Int J Mol Med*, 35 (2), 299-304.

8. Li XL, Guo PL, Xue Y, Gou WL, Tong M, Chen Q. (2016). An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens*, 6 (1), 47–52.

9. Martin A, Krishna I, Badell M, Samuel A. (2014). Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn*, 34 (7), 685-691.

10. Poon LC, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. (2013). Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther*, 33 (4), 215-223.

11. Seval MM, Karabulut HG, Tükün A, Koç A. (2015). Cell free fetal DNA in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 42 (6), 7877-7891.

12. Silver RM, Myatt L, Hauth JC, Leveno KJ, Peaceman AM, Ramin SM, Samuels P, Saade G, Sorokin Y, Clifton RG, Reddy UM. (2017). Cell-free total and fetal DNA in first trimester maternal serum and subsequent development of preeclampsia. *Am J Perinatol*, 34 (2), 191-198.

13. Smid M, Galbiati S, Lojaco A, Valsecchi L, Platto C, Cavoretto P, Calza S, Ferrari A, Ferrari M, Cremonesi L. (2006). Correlation of fetal DNA levels in maternal plasma with Doppler status in pathological pregnancies. *Prenat Diagn*, 26 (9), 785-790.

14. World Health Organization. (2014). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, 48 p.

Сведения об авторах  
Information about the authors

**Радьков Олег Валентинович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: sizov.d-80@mail.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0003-4398-3222>

**Radkov Oleg Valentinovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tver State Medical University (170100, Tver, ul. Sovetskaya, 4; tel. (4822) 32-17-79; e-mail: unag@mail.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0003-4398-3222>

**Коричкина Любовь Никитична** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: lnkor@yandex.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0002-7750-9521>

**Korichkina Lubov Nikitichna** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Advanced Level Therapy, Tver State Medical University (e-mail: lnkor@yandex.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0002-7750-9521>

**Сизова Ольга Владимировна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: sizov.d-80@mail.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0001-9280-7503>

**Sizova Olga Vladimirovna** – Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tver State Medical University (e-mail: sizov.d-80@mail.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0001-9280-7503>

**Вольф Юлия Владимировна** – врач акушер-гинеколог, ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» (170036, г. Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, 115/3; тел. (4822) 73-32-09; e-mail: wolffjul@mail.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0001-6382-5905>

**Volf Yulia Vladimirovna** – Obstetrician-Gynecologist, E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Centre (170036, Tver, Sankt-Peterburgskoe shosse, 115/3, tel. (4822) 73-32-09; e-mail: wolffjul@mail.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0001-6382-5905>

**Парамонова Екатерина Константиновна** – врач-кардиолог, ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» (e-mail: paramonova-katya@yandex.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0003-3973-296X>

**Paramonova Ekaterina Konstantinovna** – Cardiologist, E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Centre (e-mail: paramonova-katya@yandex.ru) ☉ <http://orcid.org/0000-0003-3973-296X>