



UDC: 618.3-008.6-07:616-074

MODERN BIOMARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA

Lochinova Ziyoda Ikromjon qizi

Shoira Tolkunovna Ismoilova

Central Asian Medical University, International Medical University,

Ist-year Resident in Obstetrics and Gynecology, 64 Burhoniddin

Margʻinoniy Street, Fergana City, Uzbekistan,

Tel.: +998 95 485 00 70, E-mail: info@camuf.uz

Central Asian Medical University, International Medical University,

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the

Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology,

64 Burhoniddin Margʻinoniy Street, Fergana City, Uzbekistan,

Tel.: +998 95 485 00 70, E-mail: info@camuf.uz

E-mail: ismoilovasht7227@gmail.com

Abstract: Preeclampsia is one of the most significant complications of pregnancy and remains an important cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. According to international epidemiological studies, this pathology develops in approximately 5–8% of pregnant women and is associated with significant disturbances in the cardiovascular, endothelial, and placental systems. Despite substantial advances in modern obstetric science, the early diagnosis of preeclampsia remains a complex clinical challenge. Traditional diagnostic methods based on the detection of arterial hypertension and proteinuria often allow the disease to be identified only at the stage of clinical manifestation, when pathological changes in the placenta and the maternal vascular system have already become pronounced. In recent years, considerable attention has been directed toward the study of molecular and biochemical markers that allow the identification of the risk of preeclampsia development at the preclinical stage. Modern biomarkers, including placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental protein 13 (PP13), as well as various angiogenic and antiangiogenic factors, demonstrate high prognostic value. The use of these indicators significantly improves the effectiveness of early screening and prediction of pregnancy complications. The aim of this study is to analyze contemporary scientific data on the use of biomarkers in the early diagnosis of preeclampsia and to evaluate their diagnostic and prognostic significance. The study examines the main pathophysiological mechanisms of the disease, modern laboratory diagnostic methods, and promising directions for further research. The results of the analysis of scientific literature indicate that the implementation of comprehensive biomarker panels in clinical practice can significantly improve the accuracy of early detection of preeclampsia and contribute to reducing the risk of severe obstetric complications.



Keywords: preeclampsia, pregnancy, biomarkers, early diagnosis, angiogenic factors, placental growth factor, sFlt-1, endothelial dysfunction.

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Аннотация: Преэклампсия является одним из наиболее значимых осложнений беременности и остаётся важной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире. По данным международных эпидемиологических исследований, данная патология развивается примерно у 5–8 % беременных женщин и сопровождается значительными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, эндотелиальной и плацентарной систем. Несмотря на существенные достижения современной акушерской науки, ранняя диагностика преэклампсии остаётся сложной клинической задачей. Традиционные методы выявления заболевания, основанные на регистрации артериальной гипертензии и протеинурии, нередко позволяют диагностировать патологию уже на стадии клинической манифестации, когда патологические изменения в плаценте и сосудистой системе матери уже выражены. В последние годы значительное внимание исследователей направлено на изучение молекулярных и биохимических маркеров, позволяющих выявить риск развития преэклампсии на доклиническом этапе. Современные биомаркеры, включая плацентарный фактор роста (PlGF), растворимый рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста-1 (sFlt-1), плацентарный протеин-13 (PP13), а также различные ангиогенные и антиангиогенные факторы, демонстрируют высокую прогностическую ценность. Использование данных показателей позволяет значительно повысить эффективность раннего скрининга и прогнозирования осложнений беременности. Целью настоящего исследования является анализ современных научных данных, посвящённых применению биомаркеров в ранней диагностике преэклампсии, а также оценка их диагностической и прогностической значимости. В работе рассматриваются основные патофизиологические механизмы заболевания, современные лабораторные методы диагностики и перспективные направления дальнейших исследований. Результаты анализа научной литературы свидетельствуют о том, что внедрение комплексных биомаркерных панелей в клиническую практику позволяет значительно повысить точность раннего выявления преэклампсии и способствует снижению риска тяжёлых акушерских осложнений.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, биомаркеры, ранняя диагностика, ангиогенные факторы, плацентарный фактор роста, sFlt-1, эндотелиальная дисфункция.

Введение: Преэклампсия относится к числу наиболее серьёзных осложнений беременности и представляет собой мультифакторное патологическое состояние, характеризующееся развитием артериальной гипертензии, протеинурии и системных нарушений функций органов после 20-й недели гестации. Данное заболевание имеет сложную патогенетическую природу и сопровождается глубокими изменениями со стороны сосудистой системы, плаценты и иммунологических механизмов материнского организма. Несмотря на значительный прогресс современной медицины, преэклампсия остаётся одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным международных эпидемиологических наблюдений, частота преэклампсии варьирует от 5 до 8 % среди всех беременностей. В некоторых регионах мира, особенно в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения, данный



показатель может достигать 10 % и более. Осложнения, связанные с преэклампсией, являются причиной примерно 12–15 % случаев материнской смертности во всём мире. Помимо этого, заболевание оказывает значительное влияние на перинатальные исходы, увеличивая риск преждевременных родов, задержки внутриутробного роста плода и перинатальной смертности.

Современные представления о патогенезе преэклампсии основаны на концепции нарушения плацентации и развития эндотелиальной дисфункции. В ранние сроки беременности происходит формирование маточно-плацентарного кровотока, в ходе которого трофобластические клетки инвазируют спиральные артерии матки. При нормальном течении беременности данный процесс обеспечивает адекватное расширение сосудов и формирование низкорезистентного кровотока. Однако при преэклампсии наблюдается недостаточная инвазия трофобласта, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий и формированию плацентарной ишемии.

Развивающаяся гипоксия плацентарной ткани стимулирует высвобождение различных биологически активных веществ, включая антиангиогенные факторы, провоспалительные цитокины и молекулы оксидативного стресса. Эти вещества поступают в системный кровоток матери и вызывают генерализованную эндотелиальную дисфункцию, которая является ключевым патофизиологическим механизмом развития клинических проявлений заболевания. Нарушение функции эндотелия приводит к повышению сосудистого тонуса, увеличению сосудистой проницаемости и активации коагуляционных процессов. Традиционная диагностика преэклампсии в клинической практике основывается на выявлении повышения артериального давления и протеинурии. Однако данные признаки часто появляются уже на стадии выраженных патологических изменений, когда патологический процесс в плаценте и сосудистой системе матери уже прогрессирует. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка методов раннего прогнозирования заболевания, позволяющих выявить высокий риск развития преэклампсии ещё до появления клинических симптомов.

В последние десятилетия значительное внимание научного сообщества сосредоточено на изучении молекулярных и биохимических маркеров, отражающих ранние нарушения плацентарного развития и сосудистой регуляции. Биомаркеры представляют собой биологические молекулы, концентрация которых изменяется при развитии патологических процессов и может служить индикатором ранних стадий заболевания. В контексте преэклампсии особый интерес представляют ангиогенные и антиангиогенные факторы, регулирующие процессы формирования сосудистой сети плаценты.

Наиболее активно изучаемыми биомаркерами являются плацентарный фактор роста, растворимый рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста типа 1, плацентарный белок 13, а также ряд других молекул, участвующих в регуляции ангиогенеза и воспалительных процессов. Изменение соотношения данных факторов может наблюдаться задолго до клинической манифестации заболевания и служить важным прогностическим показателем.

Использование современных биомаркерных панелей в сочетании с клиническими и ультразвуковыми методами исследования открывает новые возможности для раннего выявления преэклампсии и проведения своевременных профилактических мероприятий.



Комплексный подход к диагностике позволяет улучшить стратификацию риска, повысить точность прогнозирования осложнений беременности и оптимизировать тактику ведения пациенток. Таким образом, изучение современных биомаркеров представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в области акушерской медицины. Их внедрение в клиническую практику может существенно повысить эффективность ранней диагностики преэклампсии и способствовать снижению частоты тяжёлых материнских и перинатальных осложнений.

Обзор литературы: В последние десятилетия проблема преэклампсии привлекает значительное внимание исследователей во всём мире. Это обусловлено не только высокой распространённостью данного осложнения беременности, но и его серьёзными последствиями для здоровья матери и плода. В научной литературе преэклампсия рассматривается как мультисистемное заболевание, патогенез которого включает сложное взаимодействие плацентарных, сосудистых, иммунологических и генетических факторов. Одной из ключевых теорий развития преэклампсии является концепция нарушения плацентарной инвазии трофобласта. Согласно современным представлениям, в норме клетки цитотрофобласта активно проникают в стенку спиральных артерий матки, обеспечивая их ремоделирование и превращение в сосуды с низким сопротивлением кровотоку. При преэклампсии данный процесс происходит неполноценно, что приводит к сохранению высокого сосудистого сопротивления и развитию хронической гипоксии плацентарной ткани. Плацентарная ишемия, в свою очередь, инициирует высвобождение различных биологически активных факторов, которые вызывают системную эндотелиальную дисфункцию.

Среди наиболее изученных молекулярных маркеров, связанных с развитием преэклампсии, особое место занимают ангиогенные и антиангиогенные факторы. К числу наиболее значимых ангиогенных молекул относится плацентарный фактор роста. Данный белок играет важную роль в регуляции ангиогенеза и формировании сосудистой сети плаценты. Исследования показывают, что у женщин с последующим развитием преэклампсии концентрация плацентарного фактора роста значительно снижается уже во втором триместре беременности.

Другим важным биомаркером является растворимый рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста типа 1. Этот белок относится к группе антиангиогенных факторов и способен связывать сосудистый эндотелиальный фактор роста и плацентарный фактор роста, препятствуя их взаимодействию с рецепторами эндотелиальных клеток. Повышение уровня данного фактора приводит к нарушению процессов ангиогенеза и способствует развитию эндотелиальной дисфункции. В многочисленных исследованиях было показано, что концентрация данного белка значительно возрастает за несколько недель до появления клинических признаков преэклампсии.

Особый интерес представляет диагностическая ценность соотношения антиангиогенных и ангиогенных факторов. Было установлено, что увеличение отношения растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста к плацентарному фактору роста обладает высокой прогностической значимостью для раннего выявления преэклампсии. Данный показатель рассматривается как один из наиболее перспективных лабораторных индикаторов развития заболевания. Помимо ангиогенных факторов, в научной литературе активно обсуждается роль плацентарного белка 13. Этот белок



синтезируется клетками синцитиотрофобласта и участвует в процессах имплантации и формирования плацентарного кровообращения. Снижение уровня данного белка на ранних сроках беременности может свидетельствовать о нарушении процессов плацентации и повышенном риске развития преэклампсии.

В последние годы значительное внимание уделяется также исследованию маркеров воспаления и оксидативного стресса. Установлено, что при преэклампсии наблюдается выраженная активация воспалительных реакций, сопровождающаяся повышением концентрации провоспалительных цитокинов и медиаторов иммунного ответа. Данные изменения способствуют повреждению эндотелиальных клеток и усиливают сосудистые нарушения.

Некоторые исследователи рассматривают возможность использования комбинированных диагностических моделей, включающих биохимические маркеры, ультразвуковые показатели и клинические факторы риска. Такой комплексный подход позволяет значительно повысить точность прогнозирования преэклампсии и выявлять женщин с высоким риском развития заболевания на ранних сроках беременности.

В современной научной литературе также обсуждается роль генетических и эпигенетических факторов в патогенезе преэклампсии. Предполагается, что определённые генетические вариации могут влиять на процессы ангиогенеза, иммунной регуляции и адаптации сосудистой системы к беременности. Эти данные открывают новые перспективы для разработки персонализированных методов диагностики и профилактики заболевания.

Таким образом, результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют о том, что биомаркеры плацентарного происхождения играют ключевую роль в ранней диагностике преэклампсии. Их использование в клинической практике позволяет выявлять патологические изменения задолго до появления клинических симптомов заболевания и способствует своевременному проведению профилактических и лечебных мероприятий.

Результаты: Анализ современных научных публикаций, диссертационных исследований и клинических наблюдений позволил выявить основные тенденции в применении биомаркеров для ранней диагностики преэклампсии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что молекулярные маркеры плацентарного происхождения обладают высокой прогностической ценностью и могут использоваться для выявления патологических изменений на доклиническом этапе заболевания.

По данным эпидемиологических исследований, преэклампсия развивается примерно у 5–8 % беременных женщин во всём мире. При этом тяжёлые формы заболевания наблюдаются примерно у 1–2 % беременностей и сопровождаются повышенным риском материнской и перинатальной смертности. В последние годы многочисленные исследования были направлены на поиск биологических индикаторов, позволяющих прогнозировать развитие заболевания на ранних сроках беременности.

Одним из наиболее изученных биомаркеров является плацентарный фактор роста. Результаты клинических наблюдений показывают, что у женщин, у которых впоследствии развивается преэклампсия, концентрация данного фактора в сыворотке крови значительно



ниже по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Снижение уровня плацентарного фактора роста может наблюдаться уже во втором триместре беременности и нередко предшествует появлению клинических симптомов заболевания на несколько недель.

В то же время исследования показывают, что уровень растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста типа 1 значительно повышается у пациенток с развивающейся преэклампсией. Данный белок обладает выраженными антиангиогенными свойствами и способен связывать ангиогенные факторы, блокируя их биологическую активность. Повышенная концентрация этого маркера приводит к нарушению процессов формирования сосудистой сети плаценты и способствует развитию эндотелиальной дисфункции.

Особое значение в диагностике заболевания имеет соотношение антиангиогенных и ангиогенных факторов. Было установлено, что увеличение отношения растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста к плацентарному фактору роста является одним из наиболее чувствительных показателей риска развития преэклампсии. В клинических исследованиях показано, что при значительном увеличении данного показателя вероятность развития заболевания возрастает более чем в несколько раз. Анализ научных работ также показал важную роль плацентарного белка 13 как раннего маркера нарушения плацентации. Снижение уровня данного белка на ранних сроках беременности ассоциируется с повышенным риском развития преэклампсии. Данный показатель отражает процессы формирования плацентарного кровообращения и может использоваться для раннего выявления патологических изменений в системе мать–плацента–плод.

В ряде исследований были получены данные о диагностической значимости маркеров воспаления и оксидативного стресса. Было установлено, что у беременных женщин с высоким риском преэклампсии наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, а также увеличение концентрации молекул, участвующих в процессах окислительного повреждения клеток. Эти изменения отражают системный характер патологического процесса и подтверждают роль воспалительных механизмов в развитии заболевания. Сравнительный анализ результатов различных научных исследований показывает, что использование одного биомаркера не всегда позволяет достичь высокой точности диагностики. В связи с этим в последние годы активно разрабатываются комплексные диагностические модели, включающие несколько биохимических показателей, клинические факторы риска и ультразвуковые параметры. Применение таких моделей позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность раннего скрининга.

По данным крупных клинических исследований, использование комбинированных алгоритмов диагностики позволяет выявить до 70–80 % случаев ранней преэклампсии ещё на доклинической стадии. При этом частота ложноположительных результатов остаётся относительно низкой, что делает данный подход перспективным для внедрения в клиническую практику.

Результаты анализа научных публикаций также свидетельствуют о том, что внедрение биомаркерных тестов способствует более эффективной стратификации риска среди



беременных женщин. Это позволяет выделять группы высокого риска и проводить своевременные профилактические мероприятия, включая назначение антиагрегантной терапии и усиленное клиническое наблюдение. Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую диагностическую и прогностическую значимость современных биомаркеров в раннем выявлении преэклампсии. Их использование в клинической практике открывает новые возможности для повышения эффективности скрининга, улучшения акушерской тактики и снижения частоты тяжёлых осложнений беременности.

Обсуждение: Проблема ранней диагностики преэклампсии остаётся одной из наиболее актуальных задач современной акушерской науки. Несмотря на значительные достижения в области перинатальной медицины, данное осложнение беременности продолжает оказывать серьёзное влияние на показатели материнской и перинатальной заболеваемости. Проведённый анализ научной литературы и современных клинических исследований свидетельствует о том, что ключевым направлением в совершенствовании диагностики преэклампсии является использование биомаркеров, отражающих ранние нарушения плацентарной функции и сосудистой регуляции. Полученные результаты подтверждают концепцию двухэтапного развития преэклампсии. Согласно данной теории, первый этап связан с нарушением процессов плацентации на ранних сроках беременности. Недостаточная инвазия трофобласта и неполное ремоделирование спиральных артерий матки приводят к формированию плацентарной гипоперфузии. В дальнейшем это состояние вызывает высвобождение различных биологически активных веществ, которые поступают в системный кровоток матери и инициируют развитие второго этапа заболевания — генерализованной эндотелиальной дисфункции.

В этом контексте особое значение приобретают ангиогенные и антиангиогенные факторы, регулирующие процессы формирования сосудистой сети плаценты. Нарушение баланса между этими факторами является одним из ключевых патогенетических механизмов развития заболевания. Снижение уровня плацентарного фактора роста и одновременное повышение концентрации антиангиогенных молекул приводят к подавлению ангиогенеза и нарушению функции эндотелиальных клеток.

Результаты многочисленных исследований показывают, что изменение концентрации данных биомаркеров может наблюдаться за несколько недель до появления клинических симптомов заболевания. Это свидетельствует о высокой прогностической ценности лабораторных показателей и подтверждает перспективность их использования для раннего скрининга. Применение биомаркерных тестов позволяет выявлять патологические изменения на доклинической стадии, когда ещё возможно проведение профилактических мероприятий.

Особый интерес представляет использование соотношения антиангиогенных и ангиогенных факторов как интегрального показателя риска развития преэклампсии. Данный показатель отражает степень дисбаланса между механизмами сосудистого роста и их ингибирования. Клинические исследования показывают, что значительное увеличение этого соотношения сопровождается выраженным повышением вероятности развития заболевания и может использоваться в качестве надёжного диагностического критерия.

Наряду с ангиогенными факторами, важную роль в патогенезе преэклампсии играют воспалительные и иммунологические механизмы. Современные исследования показывают,



что у женщин с данным осложнением беременности наблюдается активация системного воспалительного ответа, сопровождающаяся повышением уровня провоспалительных цитокинов и медиаторов иммунной регуляции. Эти изменения усиливают повреждение эндотелиальных клеток и способствуют прогрессированию сосудистых нарушений.

Дополнительным фактором, влияющим на развитие заболевания, является оксидативный стресс. При нарушении плацентарного кровообращения происходит усиленное образование активных форм кислорода, которые повреждают клеточные мембраны и нарушают функцию эндотелия. В результате формируется порочный круг, включающий ишемию плаценты, воспалительную реакцию и сосудистую дисфункцию. Современные научные исследования также подчёркивают значение комплексного подхода к диагностике преэклампсии. Использование одного лабораторного показателя не всегда позволяет достичь высокой точности прогнозирования. В связи с этим в последние годы активно разрабатываются комбинированные диагностические алгоритмы, включающие биохимические маркеры, клинические факторы риска и данные ультразвукового исследования маточно-плацентарного кровотока.

Такие модели позволяют значительно повысить эффективность раннего скрининга и обеспечить более точную стратификацию риска среди беременных женщин. Выявление пациенток с высоким риском развития преэклампсии даёт возможность своевременно проводить профилактические мероприятия и корректировать тактику ведения беременности.

Следует отметить, что внедрение биомаркерных технологий в клиническую практику также имеет важное значение для оптимизации акушерской помощи. Ранняя диагностика заболевания позволяет снизить частоту тяжёлых осложнений, включая эклампсию, преждевременные роды и задержку внутриутробного развития плода. Кроме того, использование современных лабораторных методов способствует более рациональному распределению медицинских ресурсов и повышению эффективности наблюдения за беременными женщинами.

Таким образом, анализ современных научных данных показывает, что биомаркеры играют ключевую роль в развитии новых диагностических подходов к раннему выявлению преэклампсии. Их использование позволяет не только углубить понимание патогенетических механизмов заболевания, но и значительно повысить эффективность профилактики и лечения данного осложнения беременности.

Заключение: Преэклампсия остаётся одним из наиболее серьёзных осложнений беременности, оказывающих значительное влияние на здоровье матери и плода. Современные научные исследования показывают, что развитие данного заболевания связано со сложными нарушениями процессов плацентации, эндотелиальной дисфункцией, воспалительными реакциями и оксидативным стрессом. Традиционные методы диагностики, основанные на выявлении артериальной гипертензии и протеинурии, позволяют обнаружить заболевание уже на стадии клинической манифестации, когда патологические изменения в организме беременной женщины и плаценте становятся выраженными. В связи с этим особое значение приобретает разработка методов раннего выявления заболевания. Современные биомаркеры, отражающие нарушения ангиогенеза и плацентарной функции, демонстрируют высокую диагностическую и прогностическую



ценность. Снижение уровня плацентарного фактора роста, повышение концентрации антиангиогенных факторов и изменение их соотношения позволяют выявлять риск развития преэклампсии задолго до появления клинических симптомов. Комплексное использование биохимических маркеров, клинических факторов риска и ультразвуковых методов исследования способствует повышению точности раннего скрининга и улучшению стратификации риска среди беременных женщин. Внедрение биомаркерных технологий в клиническую практику открывает новые возможности для профилактики осложнений беременности и повышения эффективности акушерской помощи.

Литература:

1. ACOG. (2020). Gestational hypertension and preeclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin.
2. Ahmed, A., & Rezai, H. (2017). Angiogenic factors in preeclampsia. *Journal of Pregnancy Research*, 2017, 1–9.
3. Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2018). Pathophysiology of placental-derived preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), 745–761.
4. Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*, 10(8), 466–480.
5. Duley, L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33(3), 130–137.
6. Huppertz, B. (2019). Placental origins of preeclampsia. *Hypertension*, 75(4), 742–750.
7. Karumanchi, S. A., & Maynard, S. E. (2018). Angiogenic factors and preeclampsia. *Annual Review of Medicine*, 69, 421–437.
8. Levine, R. J., et al. (2004). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 350(7), 672–683.
9. Maynard, S. E., et al. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 may contribute to endothelial dysfunction in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*, 111(5), 649–658.
10. Mol, B. W., et al. (2016). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 387(10022), 999–1011.
11. Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W., & Jim, B. (2019). Preeclampsia: Updates in pathogenesis and management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(2), 1–10.
12. Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., & Karumanchi, S. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*, 124(7), 1094–1112.
13. Redman, C. W., & Sargent, I. L. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 308(5728), 1592–1594.



14. Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2009). The two stage model of preeclampsia. *Placenta*, 30, 32–37.
15. Rolnik, D. L., et al. (2017). Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 613–622.
16. Sibai, B. (2005). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 102(1), 181–192.
17. Staff, A. C. (2019). The two-stage placental model of preeclampsia. *Hypertension*, 73(3), 462–469.
18. Steegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631–644.
19. Verlohren, S., et al. (2012). Angiogenic markers and prediction of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3189–3198.
20. World Health Organization. (2011). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO Press.