

ДИСБАЛАНС ПЛАЦЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «РАННЕЙ» И «СВОЕВРЕМЕННОЙ» ПРЕЭКЛАМПСИИ. ВЗГЛЯД НЕФРОЛОГА

Козловская Н.Л.¹, Меркушева Л.И.^{1,2}, Кирсанова Т.В.², Бобкова И.Н.¹, Боброва Л.А.¹, Рунихина Н.К.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва; ² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва

Для корреспонденции: Козловская Наталья Львовна — д-р мед. наук, проф. кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, nkozlovskaya@yandex.ru

Приведены данные о нефрологических проявлениях «ранней» и «своевременной» преэклампсии (ПЭ). Клинические проявления сопоставлены с маркерами плацентарного ангиогенеза: васкулоэндотелиальным фактором роста (VEGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназой 1 (sFlt-1). Установлено, что женщины с «ранней» ПЭ (срок беременности Me 32 [29; 34] нед) имели более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления (средние $170 \pm 16,8$ мм рт. ст. против $156 \pm 6,56$ мм рт. ст. и $105 \pm 8,9$ мм рт. ст. против $99 \pm 6,9$ мм рт. ст. соответственно), у них в 4 раза чаще встречались нарушения почечной функции в виде снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (Me 70 [51; 80] мл/мин) и/или повышения уровня сывороточного креатинина (Me 90 [78; 102] мкмоль/л), в 7 раз чаще развивался нефротический синдром, а уровень sFlt-1 в 3 раза превышал таковой у пациенток со «своевременной» ПЭ (срок беременности Me 38 [36; 39] нед). Установлена обратная корреляция между параметрами СКФ и sFlt-1 ($r = -0,42$; $p = 0,050$) и прямая между СКФ и VEGF ($r = 0,47$; $p = 0,038$) у пациенток с ПЭ. Роль дисбаланса плацентарных маркеров ангиогенеза в формировании протеинурии, артериальной гипертензии и ренальной дисфункции при ПЭ, а также вклад тромбофилии в ее развитие обсуждаются.

Ключевые слова: преэклампсия; гломерулярное поражение; васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF); растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1); артериальная гипертензия; скорость клубочковой фильтрации; протеинурия, подоцинурия.

ANGIOGENESIS PLACENTAL FACTORS IMBALANCE AND CLINICAL FEATURES OF “EARLY” AND “LATE” PRE-ECLAMPSIA

Kozlovskaya N.L.¹, Merkusheva L.I.^{1,2}, Kirsanova T.V.², Bobkova I.N.¹, Bobrova L.A.¹, Runikhina N.K.²

¹I.M. Setchenov First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991; ²V.I. Kulakov Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russian Federation, 117997

Address for correspondence: nkozlovskaya@yandex.ru. Kozlovskaya N.L.

Nephrological manifestations of “early” and “late” pre-eclampsia (PE) are described. Clinical manifestations are analyzed with consideration for the placental angiogenesis markers: VEGF and sFlt-1. Women with early PE (gestation age Me32 [29; 34] weeks) had higher systolic and diastolic BP (170 ± 16.8 vs. 156 ± 6.56 mm Hg and 105 ± 8.9 vs. 99 ± 6.9 mm Hg, respectively), 4-fold higher incidence of renal dysfunction, presented by low glomerular filtration rate (GFR; Me 70 [51; 80] ml/min) and/or high serum creatinin levels (Me 90 [78; 102] μ mol/liter), 7-fold higher incidence of the nephrotic syndrome, and 3-fold higher level of sFlt-1 than patients with late PE (gestation age Me 38 [36; 39] weeks). Inverse correlation between GFR and sFlt-1 ($r = -0.42$; $p = 0.050$) and direct correlation between GFR and VEGF ($r = 0.47$; $p = 0.038$) were detected in PE patients. The contribution of angiogenesis placental markers imbalance to the formation of proteinuria, arterial hypertension, and renal dysfunction in PE and the contribution of thrombophilia to PE development are discussed.

Key words: pre-eclampsia; glomerular involvement; vascular endothelial growth factor (VEGF); soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1); arterial hypertension; glomerular filtration rate; proteinuria; podocynuria.

Преэклампсия (ПЭ), осложняющая 5—10% всех беременностей, до настоящего времени остается основной причиной материнской и перинатальной смертности [1]. Ежегодно в мире регистрируется более 8 млн случаев ПЭ, что позволяет рассматривать ее в качестве самой частой причины гломерулярного поражения почек [2, 3]. Патогенез ПЭ сложен и не до конца расшифрован. Установлено, что в основе развития ПЭ лежит нарушение плацентации вследствие дефекта ремоде-

ирования сосудов миометрия, что на ранних сроках беременности приводит к неполноценной инвазии трофобласта. В дальнейшем поврежденная ишемизированная плацента начинает в избыточном количестве секретировать мощный антиангиогенный фактор — растворимый рецептор к васкулоэндотелиальному фактору роста (VEGF), идентифицированный как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1). Этот фактор ингибирует как VEGF, так и плацентарный фактор роста

(PLGF), обеспечивающие нормальное развитие и функцию плаценты. Циркулируя в кровотоке матери, sFlt-1 может вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ [4, 5]. Поражение эндотелия в почках представлено картиной гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отеком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящими к окклюзии просвета капилляров. Это позволяет рассматривать поражение почек при ПЭ как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА), несмотря на редкость развития тромбозов капиллярных петель клубочков [6—8]. Генез клинических проявлений ПЭ, в том числе артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии (ПУ), до настоящего времени окончательно не расшифрован. В последние годы в качестве важного механизма развития не только АГ, но и ПУ у пациенток с ПЭ, широко обсуждается роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов аналогично таковому при лечении злокачественных опухолей антиангиогенными препаратами, блокирующими VEGF. Оказалось, что подобная терапия может индуцировать развитие ренальной ТМА [8—11].

Имеются основания полагать, что выраженность клинических проявлений ПЭ обусловлена сроком беременности при развитии последней: чем раньше дебютирует ПЭ, тем тяжелее она протекает [12]. В то же время особенности проявлений ПЭ на разных сроках гестации практически неизвестны нефрологам, поскольку в современной литературе основной целью сравнения «ранней» и «своевременной» ПЭ — является изучение акушерских аспектов проблемы (состояния маточно-плацентарного кровотока и перинатальной смертности) [13].

Цель нашего исследования — сравнить клинические проявления нефропатии у женщин с «ранним» и «своевременным» развитием ПЭ, исследовать содержание в крови VEGF и sFlt-1 и подоцина в моче и оценить связь этих маркеров с выраженностью ПЭ.

Материал и методы

Характеристика больных

В исследование была включена 51 женщина в возрасте от 19 до 52 лет (средний возраст $31,4 \pm 6,2$ года), наблюдавшаяся в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова в период с 2010 по 2011 г.

Основную группу составили 43 пациентки (средний возраст $32,7 \pm 5,7$ года), с диагностированной во время беременности ПЭ. Диагноз ПЭ установлен в соответствии с критериями ВОЗ (2008) на основании появления после 20-й недели гестации АГ и ПУ (более 0,3 г белка в суточной моче) с возможным развитием органной дисфункции. В контрольную группу вошли 8 здоровых женщин (средний возраст $24,3 \pm 3,5$ года) со сроком гестации 36—40 нед, с нормальными анализами мочи, уровнем креатинина сыворотки и показателями артериального давления (АД).

У 24 (55,8%) женщин основной группы до развития преэклампсии АД было нормальным. У 13 (30,2%) АД выше 140/90 мм рт. ст. было зафиксировано до беременности или в первые 20 нед гестации, что было расценено как проявление хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Эти пациентки были расценены как имеющие ХАГ. У 6 (14%) женщин после 20-й недели беременности дебютировала гестационная АГ (ГАГ). У всех женщин до развития ПЭ протеинурия и признаки ренальной дисфункции отсутствовали. 17 (39,5%) женщин основной группы были обследованы на наличие антифосфолипидных антител (АФА), которые были обнаружены у 9 из них. Диагноз «антифосфолипидный синдром» (АФС) установлен в соответствии с критериями, принятыми в Саппоро в 1998 г., с дополнениями 2004 г., на основании сочетания артериальных, венозных и/или микроциркуляторных тромбозов и/или акушерской патологии (синдром потери плода, в том числе тяжелая ПЭ или эклампсия до 34-й недели беременности, плацентарная недостаточность) с серологическими маркерами (антителами к кардиолипину (класса IgG и/или IgM, и/или антителами к $\beta 2$ -гликопротеину 1 класса IgG и/или IgM, и/или «волчаночным антикоагулянтном»). У 19 (44,2%) женщин определены полиморфизмы генов гемостаза (табл. 1). Мутации в одном гене были обнаружены лишь у 2 (4,6%) пациенток, в 2 генах и более — у 17 (39,5%) (табл. 2), что позволило диагностировать у них мультигенную тромбофилию (МТФ) (комбинация 2 аллельных полиморфизмов генов свертывания крови и более). Комбинированная тромбофи-

Таблица 1. Распределение генотипов исследованных генов гемостаза у пациенток с преэклампсией

Полиморфизм генов	Генотип	Количество больных	
		абс.	%
Метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T	C/C	4	21,1
	C/T	7	36,8
	T/T	8	42,1
Лейденская мутация V фактора F5 G1691A	G/G	18	94,7
	G/A	1	5,3
	A/A	0	0
Мутация гена протромбина PTGG20210A	G/G	17	89,5
	G/A	2	10,5
Ингибитора активатора плазминогена-1 PAI-1-675 5G/4G	5G/5G	1	5,3
	4G/5G	10	52,6
	4G/4G	8	42,1
β -Цепи фибриногена FGB-455 G>A	G/G	9	47,4
	G/A	10	52,6
	A/A	0	0
Метионин синтазы редуктазы MTRR A66G	A/A	7	36,8
	A/G	7	36,8
	G/G	5	26,3
Метионин синтазы MTR A2756G	A/A	14	73,7
	A/G	5	26,3
	G/G	0	0

Таблица 2. Распределение пациенток по количеству выявленных полиморфизмов генов свертывания крови

Количество мутаций	ПЭр (n = 13)	ПЭс (n = 6)	p
1 мутация, абс. (%)	1 (7,7)	1 (16,7)	0,57
2 мутации и более, абс. (%)	12 (92,3)	5 (83,3)	0,15

лия (КТФ) — одновременное носительство АФА и наличие замен в генах гемостаза — выявлена у 6 (14,2%) женщин. Таким образом, у 22 (52,2%) пациенток из основной группы диагностирована приобретенная и/или наследственная тромбофилия (рис. 1).

В зависимости от сроков развития ПЭ пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу (ПЭр) вошли 28 (65,1%) женщин с «ранней» (до 35-й недели беременности) ПЭ, во 2-ю (ПЭс) — 15 (34,9%) женщин со «своевременной» ПЭ (после 35-й недели беременности). Признаки нефропатии включали: мочевого синдром, АГ и нарушения функции почек в различных сочетаниях.

Критериями АГ у беременных считались систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., подтвержденное как минимум двумя измерениями с интервалом не менее 4 ч [14]. При уровне АД 140—159 / 90—109 мм рт. ст. АГ считали умеренной, при АД $\geq 160/110$ мм рт. ст. — тяжелой [15, 16].

Нарушения функции почек у пациенток констатировали при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по методу Реберга — Тареева ниже 100 мл/мин и/или при уровне креатинина сыворотки более 90 мкмоль/л. Протеинурию определяли как суточную экскрецию белка более 0,3 г (0,3—1 г/сут — минимальная, 0,5—3 г/сут — умеренная, более 3 г/сут — выраженная). Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали либо при поступлении беременной в клинику с признаками ПЭ, либо для родоразрешения в плановом порядке. У всех женщин прослежена динамика показателей начиная со II триместра беременности.

У пациенток основной группы в момент развития ПЭ и у женщин группы контроля перед родами определяли содержание в плазме крови VEGF и растворимых рецепторов к нему, известных как тирозинкиназоподобные рецепторы (sFlt-1 или VEGFR1), а также подоцина в моче методом ELISA (табл. 3).

Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере. При описании количественных данных использовали следующие расчетные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили Me [25; 75%] либо среднее арифметическое и стандартное отклонение — $m \pm \sigma$ в зависимости от соответствия данных нормальному

Таблица 3. Специальные методы исследования

Изученные медиаторы	Метод определения, наборы реактивов для исследования	Количество женщин с ПЭр/ПЭс/ контроль
В плазме: Human VEGF-A, пг/мл	ELISA (“eBioscience”, Северная Америка)	26/15/8
Humans VEGF-R1 (sFlt-1), нг/мл	ELISA (“eBioscience”, Северная Америка)	27/14/8
В моче: HumanPodocin, нг/мл	ELISA (“Uscn”, Китай)	20/7/8

распределению. Достоверность различий средних оценивали методом непараметрической статистики Манна — Уитни или с помощью t -теста. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий согласия Пирсона χ^2 или точный критерий Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями, применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Достоверными считали корреляции с $p < 0,05$.

Результаты исследований

Акушерская характеристика

Средний срок беременности в подгруппе ПЭр составил 32 [29; 34] нед. Масса тела новорожденного соответствовала сроку гестации менее чем у половины пациенток — у 12 (42,9%). У 19 (68%) женщин отмечались признаки страдания плода: 15 (53,6%) родили детей с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР) — средняя масса тела 1813 [980; 2260] г. Всем новорожденным требовались реанимационные мероприятия. У 4 (14,3%) пациенток дети умерли в первые сутки.

Средний срок беременности у женщин подгруппы ПЭс составил 38 [36; 39] нед. У всех родились живые

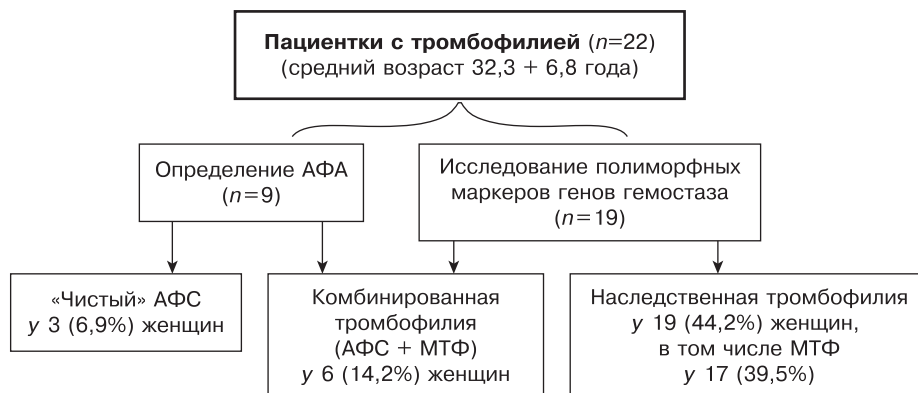


Рис. 1. Структура проведенных исследований маркеров тромбофилии у больных основной группы, отобранных для окончательного анализа.

АФА — антифосфолипидные антитела, АФС — антифосфолипидный синдром, МТФ — мультигенная тромбофилия.

дети с нормальной массой тела (средняя масса тела 3155 [2684,7; 3610] г). Ни одному новорожденному не потребовалось пребывание в условиях ОРИТ (табл. 4).

Характеристика тромбофилии

В подгруппе ПЭр 16 (57,1%) женщин имели тромбофилии различной этиологии. У 3 (10,7%) пациенток был диагностирован АФС, у 8 (28,6%) — наследственная тромбофилия, 5 (17,9%) женщин имели КТФ.

В подгруппе ПЭс тромбофилия выявлена у 6 (40%) женщин. У 5 (33,3%) пациенток была диагностирована наследственная тромбофилия (см. табл. 3, 4). Лишь у 1 (6,7%) имелась КТФ. Изолированных АФА в этой подгруппе не обнаружено.

У женщин из подгруппы ПЭр чаще встречалась МТФ и реже — замена в одном гене (см. табл. 3).

Клиническая характеристика преэклампсии

Артериальная гипертензия. В подгруппе ПЭр 11 (39,3%) женщин имели ХАГ, у 3 (10,7%) развилась ГАГ и у 14 (50%) АГ до развития преэклампсии отсутствовала. В подгруппе ПЭс 2 (13,3%) женщины имели ХАГ, у 3 (20%) развилась ГАГ и у 10 (66,7%) АГ отсутствовала. Однако достоверные различия в частоте этих видов АГ между подгруппами отсутствуют ($p = 0,55$) (см. табл. 4).

У всех женщин контрольной группы на протяжении беременности АГ отсутствовала.

В момент развития ПЭ женщины 1-й подгруппы имели среднее САД $170 \pm 16,8$ мм рт. ст., что достоверно выше показателя САД женщин во 2-й подгруппе — $156 \pm 6,56$ мм рт. ст. ($p = 0,01$). Среднее ДАД также было выше при ПЭр — $105 \pm 8,9$ мм рт. ст. против $99 \pm 6,9$ мм рт. ст. при ПЭс, с тенденцией к статистической достоверности ($p = 0,069$) (рис. 2).

Протеинурия. Мочевой синдром, представленный ПУ разной степени выраженности в отсутствие мочевого осадка, был выявлен у всех 43 пациенток. В контрольной группе ПУ отсутствовала или не превышала допустимые во время беременности значения — 300 мг/сут. При развитии ПЭ у женщин в 1-й подгруппе ПУ была недостоверно выше, чем у пациенток 2-й подгруппы: 1,65 [0,6; 2,6] г/сут против 0,9 [0,5; 2] г/сут соответственно ($p = 0,46$) (см. табл. 4; рис. 3).

У 12 (42,7%) женщин 1-й подгруппы, в том числе у 6 пациенток с тромбофилией (у 2 — АФС, у 4 — МТФ), ПУ достигла нефротического уровня и привела к развитию нефротического синдрома. Лишь у 1 пациентки из подгруппы ПЭс с ГАГ и МТФ развился нефротический синдром.

Показатели функции почек. У большей части пациенток — 22 (76,8%) из 28 — с «ранней» ПЭ отмечено нарушение функции почек в виде снижения СКФ и/или повышения сывороточного креатинина (СКр) (см. табл. 4). Медианы СКФ и СКр составили 70 [51; 80] мл/мин и 90 [78; 102] мкмоль/л соответственно. Изолированное снижение СКФ (при нормальном СКр) демонстрировали 10 (35,7%) пациенток подгруппы ПЭр, сочетание снижения СКФ и повышения СКр имелось у 12 (42,9%) женщин.

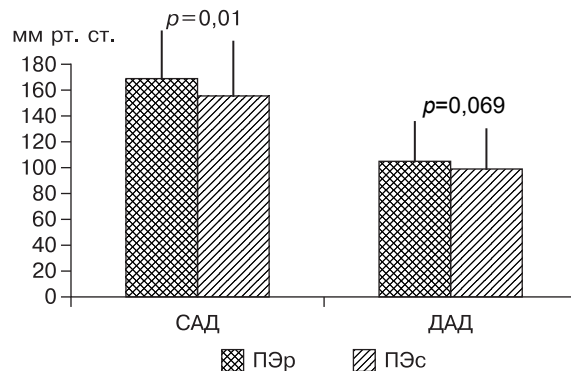


Рис. 2. Показатели артериального давления в зависимости от срока развития преэклампсии.

Следует подчеркнуть, что нарушение функции почек отмечено у всех пациенток с нефротическим синдромом, причем у них наблюдались наиболее низкие показатели СКФ и высокие СКр: минимальная СКФ достигала 37 мл/мин, медиана СКФ составила 64 [37; 78] мл/мин, уровень сывороточного креатинина у половины пациенток был выше допустимых значений при беременности и составил 93 [74; 104] мкмоль/л.

В подгруппе ПЭс нарушение функции почек (снижение СКФ и повышение уровня креатинина) имели лишь 3 (20%) пациентки, что достоверно ниже частоты ренальной дисфункции в подгруппе ПЭр ($p = 0,05$). В среднем параметры функции почек в этой подгруппе, хотя и достоверно отличались от показателей группы контроля, находились в пределах нормальных значений: медианы СКр и СКФ составили 80 [71,5; 92] мкмоль/л и 95 [78; 98] мл/мин соответственно (см. табл. 4). У пациенток со «своевременной» преэклампсией СКФ оказалась достоверно выше ($p = 0,027$), а величина СКр — ниже, чем у больных с «ранней» ПЭ (см. табл. 4). У женщин группы контроля, имевших во время беременности нормальные показатели СКФ (149,5 [129,5; 165] мл/мин), к моменту родоразрешения также отмечено снижение СКФ, однако ее уровень был не ниже допустимых для беременных значений — 142,5 [122,5; 150] мл/мин. При анализе изменений показателей функции почек по группам в динамике было установлено, что СКФ и СКр у женщин группы контроля оставались стабильными на протяжении II и III триместров беременности и практически не изменились к моменту родов, тогда как в обеих подгруппах женщин с преэклампсией СКФ резко уменьшилась (не менее чем на 20 мл/мин) до значений, ниже допустимых у беременных, а уровень СКр повысился, приближаясь к верхней границе гестационной нормы в подгруппе ПЭр. Величина СКФ прямо коррелировала со сроком гестации ($r = 0,4$; $p = 0,03$) и массой тела новорожденного ($r = 0,35$; $p = 0,06$).

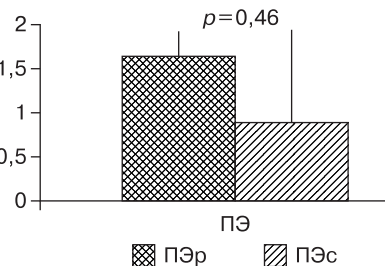


Рис. 3. Суточная протеинурия (в г) у женщин с разными сроками развития преэклампсии.

Таблица 4. Сравнительная характеристика клинических показателей в группах исследования, Me [25; 75]

Показатель	1-я подгруппа, ПЭр (n = 28)	2-я подгруппа, ПЭс (n = 15)	Контроль (n = 8)	p
Повышение АД, %	100	100	0	
САД, мм рт. ст.	170 ± 16,8	156 ± 6,56	115 ± 8	$p_{1,2} = 0,01$ $p_{1,k} = 0,06$ $p_{2,k} = 0$
ДАД, мм рт. ст.	105 ± 8,9	99 ± 6,9	74 ± 7,3	$p_{1,2} = 0,069$ $p_{1,k} = 0,065$ $p_{2,k} = 0$
ХАГ, %	39,3	13,3	—	$p_{1,2} = 0,53$
ГАГ, %	10,7	20	—	$p_{1,2} = 0,6$
Нарастание протеинурии (нефротический синдром), %	100 (42,7)	100 (6,7)	—	$p_{1,2} = 0,028$ $p = 0,46$
Уровень суточной протеинурии, г	1,65 [0,6; 2,6]	0,9 [0,5; 2]		
Признаки ренальной дисфункции (СКр / СКФ), %	42,9 / 78,6	20 / 20	0	$p_{1,2} = 0,05$ $p_{1,k} = 0$ $p_{2,k} = 0,07$
СКр, мкмоль/мл	90 [78; 102]	80 [71,5; 92]	60 [53; 67]	$p_{1,2} = 0,179$ $p_{1,k} = 0,13$ $p_{2,k} = 0,001$
СКФ, мл/мин	70 [51; 81]	95 [78; 98]	142,5 [125; 150]	$p_{1,2} = 0,027$ $p_{1,k} = 0$ $p_{2,k} = 0,001$
Антифосфолипидный синдром, %	28,6	6,7	0	$p_{1,2} = 0,525$
Наследственная тромбофилия	28,6	40		$p_{1,2} = 0,61$
Комбинированная тромбофилия	17,9	6,7	0	—
Количество умерших детей / с признаками ЗВУР, %	14,3 / 53,6	0 / 0	0	$p_{1,2} = 0,12 / 0,01$
VEGF, пг/мл	34,4 [13,0; 272,5]	50,8 [26,0; 1065,0]	21,5 [12,3; 34,9]	$p_{1,2} = 0,658$ $p_{1,k} = 0,092$ $p_{2,k} = 0,013$
sFlt-1, нг/мл	1,5 [0,5; 4,25]	0,54 [0,39; 1,88]	0,59 [0,4; 0,75]	$p_{1,2} = 0,03$ $p_{1,k} = 0,02$ $p_{2,k} = 0,651$
Подоцин, нг/мл	0,25 [0,13; 0,24]	0,01 [0; 0,6]	0 [0; 0,029]	$p_{1,2} = 0,69$ $p_{1,k} = 0,5$ $p_{2,k} = 0,24$

Показатели ангиогенеза: VEGF/sFlt-1. Исследовали уровни VEGF и sFlt-1 у женщин основной и контрольной групп. За норму были приняты показатели здоровых беременных контрольной группы: для VEGF Me 21,49 [12,29;34,91] пг/мл, для sFlt-1 Me 0,59 [0,4; 0,75] нг/мл (см. табл. 4).

Уровень VEGF оказался повышенным в обеих подгруппах больных с ПЭ, причем во 2-й подгруппе достоверно превышал норму — 50,8 [26,0; 1065,0] пг/мл ($p = 0,013$), а в 1-й подгруппе, где его концентрация составила 34,4 [13,0; 272,5] пг/мл, имелась тенденция к достоверности ($p = 0,09$). Показатели VEGF в подгруппах больных с ПЭ не различались, хотя его уровень оказался ниже у пациенток с ранним развитием ПЭ.

Уровень sFlt-1 в подгруппе ПЭс практически не отличался от такового в группе контроля, составляя 0,54

[0,39; 1,88] нг/мл против 0,59 [0,4;0,75] нг/мл, тогда как у пациенток с ПЭр, у которых составил 1,53 [0,49; 4,25] нг/мл, достоверно превышал не только показатели здоровых беременных, но и оказался втрое выше, чем при ПЭс ($p = 0,03$) (см. табл. 4; рис. 4).

Показатели VEGF и sFlt-1 обратно коррелировали между собой в подгруппах ПЭр и ПЭс: при «ранней» ПЭ $r = 0,643; p < 0,001$, при «своевременной» ПЭ $r = -0,811; p < 0,001$. В контрольной группе корреляция между показателями отсутствовала ($r = -0,024; p = 0,955$).

У пациенток с ПЭ выявлена связь изученных показателей ангиогенеза с параметрами функционального состояния почек. Так, уровень СКр прямо коррелировал с концентрацией sFlt-1 ($r = 0,34; p = 0,003$) и обратно — с содержанием VEGF ($r = -0,33; p = 0,05$). Напротив, СКФ обратно коррелировала с концентрацией sFlt-1 ($r = -0,4; p = 0,003$) и прямо — с уровнем VEGF ($r = 0,37; p = 0,05$). Корреляции между изученными маркерами ангиогенеза и ПУ, а также между ними и показателями АД отсутствовали.

Подоцинурия. Исследование подоцина в моче у пациенток с ПЭ и здоровых беременных не выявило его присутствия у последних, что и было принято за норму (см. табл. 4; рис. 5). В моче пациенток с ПЭ подоцин определялся независимо от срока ее развития. Медиана концентрации этого мочевого маркера в подгруппе ПЭр составила 0,25 [0,13; 0,24] нг/мл, недостоверно превосходя таковую в подгруппе ПЭс — 0,01 [0; 0,6] нг/мл ($p = 0,69$). Возможно, отсутствие статистической достоверности в данном случае связано с недостаточным

количеством больных, поскольку уровень подоцина у пациенток с «ранней» ПЭ более чем в 20 раз превышал таковой при «своевременной» ПЭ.

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что независимо от сроков развития ПЭ тромбофилию следует рассматривать как фактор риска последней: в группе ПЭр частота выявления тромбофилии составила 57,1%, в группе ПЭс — 40%. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, обусловленное, по-видимому, малым числом наблюдений, структура тромбофилии в группах различалась: у женщин с «ранней» ПЭ чаще, чем со «своевременной», выявлялись АФС (28,6 и 6,7%) и КТФ (17,9 и 6,7%) при сходной частоте наследственной тромбофилии (28,6 и

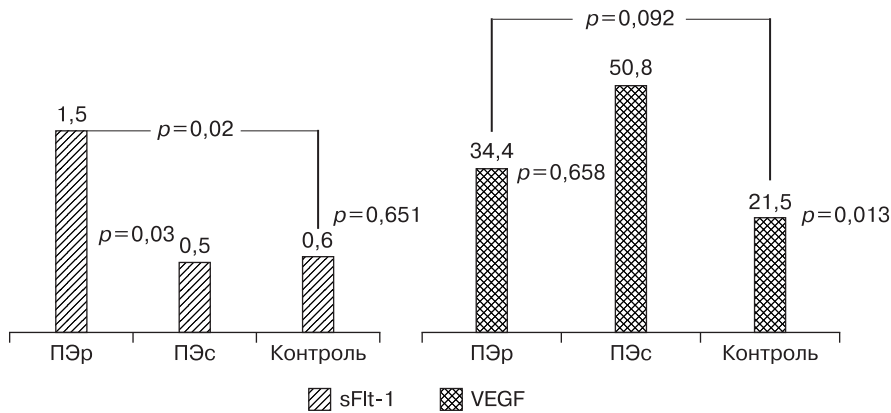


Рис. 4. Показатели sFlt-1 (в нг/мл) и VEGF (в пг/мл) в зависимости от сроков развития преэклампсии.

33,3% соответственно). Анализ структуры последней показал, что в обеих группах преобладала МТФ (носительство 2 полиморфизмов и более в генах гемостаза), однако при «ранней» ПЭ она встречалась чаще. Таким образом, наши данные согласуются с результатами исследований D. Branch и соавт., выявивших связь между тяжелой ПЭ при сроке беременности менее 34 нед и антителами к фосфолипидам [17] и G. Dekker и соавт., обнаруживших аналогичную связь между ПЭ и наследственными тромбофилиями [18]. Несмотря на то что до настоящего времени не все исследователи разделяют точку зрения о существовании связи между тромбофилией и ПЭ, можно предполагать, что независимо от характера (наследственная или приобретенная) тромбофилия способна повлиять как на сроки развития ПЭ, так и на тяжесть ее клинических проявлений, что подтверждают полученные нами данные.

Анализ исходов беременности продемонстрировал благоприятный прогноз у всех новорожденных у пациенток со «своевременной» ПЭ: все они были доношены, имели нормальную массу тела при рождении, у них отсутствовали признаки ЗВУР, в связи с чем никто из них не нуждался в пребывании в ОРИТ. Напротив, всем новорожденным, у матерей которых развилась «ранняя» ПЭ, потребовалось проведение реанимационных мероприятий, 4 (14,3%) из них умерли в первые сутки, а у 19 (68%) отмечены признаки ЗВУР. Лишь у 42% новорожденных этой группы масса тела при рождении соответствовала сроку гестации. Состояние новорожденных, безусловно, отражает не только наличие или отсутствие плацентарной недостаточности при ПЭ, являющейся предметом исследования акушеров, но и различия в клинических проявлениях «материнского синдрома» у пациенток с «ранней» и «своевременной» ПЭ, о чем свидетельствуют данные нашего исследования, в том числе и наличие прямой корреляционной связи между массой тела новорожденного и величиной СКФ.

Развитию ПЭ в нашей когорте больных предшествовала ХАГ беременных, втрое чаще отмеченная в подгруппе ПЭр по сравнению с группой ПЭс (39,3 и 13,3% соответственно), и ГАГ, напротив, чаще наблюдавшаяся у пациенток с ПЭс, чем с ПЭр (20 и 10,7% соот-

ветственно). Таким образом, в целом 50% пациенток из группы ПЭр и 33% из группы ПЭс имели артериальную гипертензию, являющуюся, по современным представлениям, одним из основных факторов риска ПЭ. При этом ХАГ удваивает риск ПЭ и значительно повышает риск неблагоприятного исхода для плода, в том числе ЗВУР [1]. Принимая во внимание высокую частоту ХАГ, сопоставимую с частотой тромбофилии у пациенток с «ранней» ПЭ, нельзя исключить существование связи между ними, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем исследовании. Косвенным подтверждением

возможности существования такой связи в нашем исследовании служит как большая частота тромбофилии в подгруппе ПЭр, так и большая выраженность АГ у пациенток. Оказалось, что величина и диастолического и особенно систолического АД у женщин с «ранней» ПЭ существенно превышала таковую у беременных со «своевременной» ПЭ. Безусловно, тромбофилия — необходимый, но не единственный фактор развития ранней ПЭ, в пользу чего свидетельствует ее наличие более чем у половины пациенток. Гестационная АГ обладает меньшим прогностическим значением в отношении развития ПЭ: ее появление после 36-й недели беременности повышает риск последней лишь на 10% [19], что согласуется с результатами нашей работы.

Анализ клинических проявлений ПЭ в обеих подгруппах беременных указывает на более тяжелое ее течение при «раннем» развитии, о чем свидетельствуют не только более высокие цифры АД, но и значительная выраженность ПУ с формированием нефротического синдрома почти в 43% случаев, а также и более частых признаках ренальной дисфункции, характеризующейся не только снижением СКФ у 78,6% пациенток, но и повышением СКр у 42,9% из них (в подгруппе ПЭс частота ренальной дисфункции составила 20%).

Уровень ПУ у пациенток в подгруппе ПЭр почти вдвое превышал таковой в подгруппе ПЭс, хотя различие оказалось недостоверным. 12 из 13 женщин с ПУ нефротического уровня наблюдались именно с «ранней» ПЭ, у 6 из них выявлена тромбофилия (у 2 — АФС и у 4 — МТФ). Таким образом, нефротический синдром отмечен у женщин в 1-й подгруппе более чем в 6 раз чаще, чем во 2-й, — 42,9 и 6,7% соответственно. Преэклампсия считается ведущей причиной развития нефротического синдрома во время беременности [7], хотя

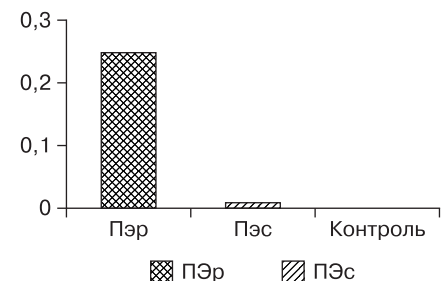


Рис. 5. Уровень подоцина (в нг/мл) в моче в зависимости от сроков развития преэклампсии.

этот факт практически не известен нефрологам. Однако он был подтвержден еще в 1977 г. К. Fisher и соавт., выполнявшими биопсию почки беременным с ПЭ в связи с развитием нефротического синдрома и в 67% случаев обнаружившими в биоптатах лишь ее гистологические признаки [20]. В целом нефротический синдром — довольно редкое осложнение беременности, частота которого не превышает 0,0025% [21], однако до настоящего времени не проводилось исследований по выявлению зависимости частоты нефротического синдрома от сроков развития ПЭ. Полученные нами данные позволяют предполагать, что именно «ранней» ПЭ можно объяснить большинство случаев нефротического синдрома во время беременности. По-видимому, в генезе массивной ПУ, ведущей к формированию нефротического синдрома при «ранней» ПЭ, основную роль играет тяжелое и рано возникающее повреждение плаценты, что косвенно подтверждает клиническое наблюдение А. Cohen и соавт. развития нефротического синдрома при ПЭ у женщин с пузырным заносом [21].

Другой отличительной особенностью «ранней» ПЭ является высокая частота ренальной дисфункции, наблюдавшейся в подгруппе ПЭр почти в 4 раза чаще, чем в подгруппе ПЭс: 78,6% против 20% ($p < 0,05$) (см. табл. 4). При этом у 1/3 пациенток из подгруппы ПЭр зафиксировано изолированное снижение СКФ при нормальном уровне креатинина крови. Следует отметить, что такой же характер ренальной дисфункции выявлен нами ранее у больных с АФС-нефропатией и нефропатией, ассоциированной с наследственными тромбофилиями [22, 23], которые относятся к группе ТМА. Таким образом, результаты настоящего исследования могут рассматриваться как дополнительные, хотя и косвенные свидетельства принадлежности ПЭ к этой группе болезней почек. Интересно, что наиболее выраженное нарушение функции почек отмечено у пациенток с «ранней» ПЭ и нефротическим синдромом. Так, минимальные показатели СКФ (30—40 мл/мин) зарегистрированы у 3 женщин этой подгруппы с нефротическим синдромом и МТФ. Эти данные позволяют предполагать, что последняя, способная сама по себе привести к развитию почечной ТМА, при беременности может стать своеобразным «триггером» ПЭ, обеспечивая не только ее раннее развитие, но и тяжелое течение, по-видимому, из-за сочетания нескольких патогенетических механизмов.

В попытке найти объяснение столь значительному различию клинических проявлений «ранней» и «своевременной» ПЭ мы исследовали уровни VEGF и sFlt-1 в крови и подоцина в моче пациенток с ПЭ и здоровых женщин на сроке беременности, соответствующем сроку развития «своевременной» ПЭ. Выбор данных маркеров был обусловлен сведениями о ведущей роли дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами как важного патогенетического механизма ПЭ [4, 5, 7] и подоцитарной дисфункции как причине ПУ при этой патологии [8, 10, 11]. У пациенток с ПЭ уровень VEGF оказался повышен по сравнению с группой контроля независимо от срока развития ПЭ, однако максимально

высок он был у женщин из подгруппы ПЭс, превосходя почти в 1,5 раза таковой в подгруппе ПЭр (см. табл. 4). Уровень sFlt-1 у больных с «ранней» ПЭ втроекратно превосходил этот показатель у пациенток со «своевременной» ПЭ, при которой практически не отличался от показателя здоровых беременных (см. табл. 4). Мы выявили сильную обратную связь исследованных показателей друг с другом в обеих подгруппах женщин с ПЭ при ее отсутствии у здоровых беременных. Таким образом, наши данные, подтверждают результаты других исследований, установивших значительное повышение концентрации sFlt-1 у женщин с ПЭ [4, 5, 8], однако, на первый взгляд, это касается только подгруппы ПЭр. Очевидно, избыточно высокий уровень sFlt-1 подавляет активность VEGF, приводя к его дефициту за счет связывания непосредственно в кровотоке. Недостаток VEGF, необходимого для эмбрионального васкулогенеза и ангиогенеза, в свою очередь нарушает нормальное развитие плацентарного сосудистого русла и, как было показано на экспериментальных моделях, приводит к гибели эмбриона [24, 25]. При беременности, осложненной ПЭ, нарастание уровня sFlt-1 в циркуляции, как установили S. Kagumanchi и соавт., начинается примерно за 5—6 нед до клинической манифестации ПЭ, что сопровождается снижением концентрации VEGF, коррелирует с тяжестью болезни и рождением ребенка с массой тела, недостаточной для срока гестации [4, 7]. С другой стороны, те же исследователи показали, что в последние 2 мес нормальной физиологически протекающей беременности уровень циркулирующего sFlt-1 неуклонно нарастает по мере приближения срока родов, а уровень VEGF, напротив, снижается [4]. Исходя из этих данных, можно предположить, что в нашем исследовании у пациенток из группы ПЭр, в которой медиана срока развития осложнения составила 32 нед [29; 34], повышение концентрации sFlt-1 началось не позже 26 нед. В связи с этим расцененный нами как «повышенный» уровень VEGF, скорее всего, является сниженным относительно данного гестационного срока, тем более что мы не имели возможности исследовать показатели VEGF/sFlt-1 у здоровых женщин с соответствующим сроком гестации и ориентировались на значения этих маркеров, полученные на более поздних сроках течения нормальной беременности, что, безусловно, затрудняет трактовку результатов. Напротив, показатели VEGF/sFlt-1 здоровых беременных, определенные практически перед родами, могли отражать результат их динамики, свойственной нормальной беременности, т.е. уже завершённому процессу повышения уровня sFlt-1 и соответственно снижения VEGF. В этом случае самыми необычными представляются результаты, зарегистрированные у женщин со «своевременной» ПЭ: крайне высокий уровень VEGF при «нормальных» значениях sFlt-1. На первый взгляд это противоречит результатам других исследователей. Однако можно предположить, что у этих пациенток по каким-то причинам плацента продолжает вырабатывать значительные количества VEGF, несмотря на близкий срок окон-

чания беременности, что подтверждается нормальными антропометрическими характеристиками новорожденных в подгруппе ПЭс в нашем исследовании и индивидуальными значениями VEGF, многократно превышающими норму, у некоторых женщин. Тогда «нормальные» показатели sFlt-1, по-видимому, следует рассматривать как проявление феномена потребления этого фактора, который секретируется плацентой в избыточных количествах, для подавления неадекватно высокого для данного срока гестации уровня VEGF. Правомерность этого предположения подтверждает выявленная нами сильная обратная связь между обоими исследуемыми факторами не только в группе ПЭр, но и в группе ПЭс при отсутствии таковой у здоровых беременных. Однако в действительности имеет место лишь «относительная нормализация» sFlt-1, концентрация которого все же, вероятно, достаточно велика, чтобы индуцировать клинические проявления «материнского синдрома» как своеобразного сигнала к завершению беременности, поскольку сохраняющийся высокий уровень VEGF, скорее, свидетельствует о том, что беременность «затягивается». Безусловно, данные предположения нуждаются в проверке, для чего необходимы исследования VEGF/sFlt-1 в динамике начиная со II триместра беременности.

Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о важной роли дисбаланса VEGF/sFlt-1 в развитии «почечных» проявлений ПЭ, в первую очередь нарушения функции почек, что подтверждает наличие корреляций между исследованными маркерами ангиогенеза и показателями СКФ и креатинина крови. Так, концентрация sFlt-1 прямо коррелировала с уровнем креатинина и обратно — со значениями СКФ, а концентрация VEGF демонстрировала наличие связей с теми же параметрами, но противоположных sFlt-1. Таким образом, наиболее высокий уровень sFlt-1, обнаруженный у женщин с «ранней» ПЭ, закономерно связан с высокой частотой ренальной дисфункции и худшими показателями СКФ и СКр у них по сравнению с пациентками со «своевременной» ПЭ, у которых значения sFlt-1 оказались в 3 раза ниже. Известно, что снижение СКФ — характерный признак ПЭ, причем величина СКФ у женщин с ПЭ на 30—40% ниже, чем у здоровых беременных с тем же сроком гестации [26, 27], что согласуется с результатами нашего исследования: СКФ в группе ПЭс оказалась сниженной по сравнению с группой контроля на 30%, а в группе ПЭр — почти на 50%. Важной причиной уменьшения СКФ при ПЭ, как было установлено R. Lafayett и соавт. [26], является утрата fenestr клетками эндотелия клубочков. Оказалось, что fenestrация эндотелия происходит под воздействием вырабатываемого подоцитами VEGF [28], который взаимодействует со своими рецепторами, локализованными на поверхности эндотелиальных клеток и представляющими собой мембраносвязанный Flt-1. Недостаток VEGF, продемонстрированный в эксперименте на мышцах с гетерозиготной мутацией гена VEGF, приводит к развитию гломерулярного эндотелиоза с клиническими проявлениями, аналогичными ПЭ [29]. У человека

схожий с ПЭ симптомокомплекс развивается при применении противоопухолевых препаратов, ингибирующих действие VEGF либо посредством блокады связывания его с рецепторами (анти-VEGF-антитела), либо в результате ингибции внутриклеточных сигнальных путей VEGF-рецепторов (ингибиторы рецепторов тирозинкиназы) [11], что подтверждает значение блокады VEGF как одного из важных патогенетических механизмов гломерулярного повреждения [9, 30]. При ПЭ дефицит VEGF возникает вследствие связывания данного фактора со своими растворимыми рецепторами — sFlt-1 — в кровотоке, что препятствует взаимодействию VEGF с мембраносвязанными рецепторами в клубочках и индуцирует развитие эндотелиоза.

Сходство клинических проявлений побочного действия анти-VEGF-терапии и ПЭ, установленное в последнее время, дало новый импульс к изучению механизмов развития основных «почечных» симптомов последней. Получены убедительные доказательства того, что при ПЭ дефицит гломерулярного VEGF играет важную роль не только в генезе ренальной дисфункции, но ПУ и АГ. Как оказалось, подоцитарный VEGF обладает не только паракриной функцией в отношении эндотелиальных клеток, но и аутокринной в отношении самих подоцитов [31]. В связи с этим есть основания полагать, что нейтрализация VEGF избыточными количествами sFlt-1 приводит к повреждению подоцитов, а следовательно, — к ПУ [2, 11]. Немногочисленные на сегодняшний день исследования продемонстрировали снижение экспрессии нефрина и синаптоподина в клубочках почек женщин, умерших от ПЭ, и у экспериментальных животных при введении им sFlt-1 или анти-VEGF-антител [10], а также наличие подоцитов в моче женщин с ПЭ [32, 33], что подтверждает предположение о роли подоцитарного повреждения в генезе ПУ и позволяет использовать подоцитирию как ранний маркер ПЭ. Выявление в нашем исследовании экскреции подоцина у пациенток с ПЭ и ее отсутствие у здоровых беременных согласуется с приведенными данными. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, возможно, связанное с небольшим числом обследованных женщин, обращает на себя внимание 20-кратное увеличение концентрации подоцина в моче у пациенток с ПЭр по сравнению с подгруппой ПЭс, дающее основания предполагать большую выраженность гломерулярного повреждения при «ранней» ПЭ по сравнению со «своевременной».

Заключение

Результаты исследования дают основания предполагать, что «ранняя» ПЭ — это тяжелое заболевание беременных, первично поражающее плаценту и приобретающее системный характер вследствие генерализации поражения сосудистого эндотелия из-за дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами плацентарного происхождения. В то же время «своевременную» ПЭ следует рассматривать, скорее, как синдром, клинические проявления которого, хотя и сходные с симптомами болезни, выражены в значительно меньшей

степени, несмотря на общность механизмов развития. Правомерность такого предположения обоснована полученными недавно сведениями о том, что гломерулярный эндотелиоз — морфологический феномен, обусловленный беременностью как таковой, и при локальных формах не проявляет себя клинически, что подтверждается обнаружением его гистологических признаков в биоптатах почек не только пациенток с индуцированной беременностью АГ, но и здоровых женщин в III триместре беременности [8, 34]. С этой позиции ПЭ представляет собой крайне выраженное проявление эндотелиоза [34], а «ранняя» ПЭ, с нашей точки зрения, вероятно, может

рассматриваться как его катастрофический вариант, характеризующийся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом для матери и плода. При развитии «ранней» ПЭ у беременных дополнительными факторами риска эндотелиального повреждения служат тромбофилии, артериальная гипертензия и т.п., что дает основания использовать для объяснения развития этого варианта ПЭ теорию «двойного удара».

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 12-04-00785-а от 2012 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. 1—13, 15—21, 24—34 — с м. REFERENCES)

14. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов.* М., 2008.

22. Боброва Л.А. Поражение почек при наследственных и приобретенных тромбофилиях: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

23. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Метелева Н.А., Козловская Л.В., Мирошниченко Н.Г., Варшавский В.А. и др. Клинические проявления нефропатии, связанной с антифосфолипидным синдромом, при первичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив.* 2003; 75 (6): 22—7.

REFERENCES

1. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart.* 2004; 90: 1499—504.

2. Henaio D., Saleem M.A., Cadavid A.P. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis. *Hypertens Pregnancy.* 2009; 29 (1): 1—11.

3. Noris M., Perico N., Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2005; 1(2): 98—114.

4. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.-H., England L.J., Kai F.Yu. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 672—83.

5. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (5): 649—58.

6. Baumwell A., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: clinical manifestation and molecular mechanisms. *Nephron Clin. Pract.* 2007; 106: 72—81.

7. Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E., Epstein F.H., Sukhatme V.P. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005; 67: 2101—13.

8. Stillman I.E., Karumanchi S.A. The glomerular injury of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2281—4.

9. Eremina V., Jefferson A., Kowalewska J., Hochster H., Haas M., Weisstuch J. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (11): 1129—39.

10. Garovic V., Wagner S., Petrovic L., Gray C.E., Hall P., Sugimoto H. et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1136—43.

11. Muller-Deile J., Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy. *J. Pregnancy.* 2011.

12. Ihle B.U., Long P., Oats J. Early onset preeclampsia: Recognition of underlying renal disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1987; 294: 79.

13. Poon L.C.Y., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaidis K.H. First — trimestre prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009; 53: 812—8.

14. *Diagnostics and treatment of arterial hypertension. The Russian recommendations (the third revision) Russian medical society on an arterial hypertension and the All-Russian scientific organization of cardiologists. [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов].* М., 2008. (in Russian)

15. Brown M.A., Lindheimer M.D., de Swiet M., van Assche A., Moutquin J.M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). (Review). *Hypertens. Pregnancy.* 2001; 20 (1): 9—14.

16. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Ob-*

stet. Gynaecol. 2000; 183: 1—22.

17. Lee R.M., Brown M.A., Branch D.W., Ward K., Silver R.M. Anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet. and Gynecol.* 2003; 102: 294—300.

18. Dekker G.A., de Vries J.I.P., Doelitzsch P.M., Huijgens P.C., von Blomberg B.M., Jakobs C. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 1042—8.

19. Saudan P., Brown M.A., Buddle M.L., Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 105 (11): 1177—84.

20. Fisher K.A., Ahuja S., Luger A.M., Spargo B.H., Lindheimer M.D. Nephrotic proteinuria with pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 129 (6): 643—6.

21. Cohen A.W., Burton N.G. Nephrotic syndrome due to preeclamptic nephropathy in hydatidiform mole and coexistent fetus. *Obstet. and Gynecol.* 1979; 53 (1): 130—4.

22. Боброва Л.А. *Damage of kidneys at hereditary and acquired the trombofiliiakh: edging. medical sciences [Поражение почек при наследственных и приобретенных тромбофилиях: Дис. ... канд. мед. наук].* М., 2010. (in Russian)

23. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Метелева Н.А., Козловская Л.В., Мирошниченко Н.Г., Варшавский В.А. etc. Clinical manifestations of the nephropathy connected with an antifosfolipidny syndrome, at primary antifosfolipidny syndrome. *Therapeutic archive.* 2003; 75 (6): 22—7. (in Russian)

24. Hertig A., Watnick S., Strevens H., Boulanger H., Berkane N., Rondeau E. How should women with pre-eclampsia be followed up? New insights from mechanistic studies. *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2008; 4 (9): 503—9.

25. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011; 123: 2856—69.

26. Lafayette R.A., Druzin M., Sibley R., Derby G., Malik T., Huie P. et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int.* 1998; 54 (4): 1240—9.

27. Moran P., Baylis P.H., Lindheimer M.D., Davison J.M. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(3): 648—52.

28. Ballermann B.J. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int.* 2005; 67: 1668—71.

29. Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N. et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (5): 707—16.

30. Bollée G., Patey N., Cazajous G., Robert C., Goujon J.M., Fakhouri F. et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (2): 682—5.

31. Muller-Deile J., Worthman K., Saleem I., Tossidou I., Haller H., Schiffer M. The balance of autocrine VEGF-A and VEGF-C determines podocyte survival. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297 (6): 1656—67.

32. 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.

33. Garovic V.D., Wagner S.J., Turner S.T. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196: 320—7.

34. Strevens H., Wide-Svensson D., Hansen A., Horn T., Ingemarsson I., Larsen S. et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2003; 110 (9): 831—6.

Поступила 27.01.14
Received 27.01.14