

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.3-06:616.8-009.24-036.3]-074

Т.Ю. Иванец, М.Л. Алексеева, Н.С. Логинова, В.Г. Колодько, Д.М. Насонова, З.Ш. Хасьянова

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА И FMS-ПОДОБНАЯ ТИРОЗИНКИНАЗА-1 КАК МАРКЕРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава Российской Федерации, 117997, Москва

Представлены референсные пределы концентраций плацентарного фактора роста (PIGF) и fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и значений их соотношения в динамике физиологической беременности и у пациенток с преэклампсией различной степени тяжести в I и III триместрах беременности. Установлено, что у пациенток с преэклампсией соотношение sFlt-1/PIGF значительно превышает таковое у пациенток с физиологически протекающей беременностью. Степень повышения значений отношения sFlt-1/PIGF коррелирует со степенью тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарный фактор роста (PIGF), fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1)

T.Yu. Ivanets, M.L. Alekseyeva, N.S. Loginova, V.G. Kolodko, D.M. Nasonova, Z.Sh. Khasiyanova

THE PLACENTAL GROWTH FACTOR AND FMS-SIMILAR TYROSINE KINASE-1 AS MARKERS OF PRE-ECLAMPSY IN DYNAMICS OF PREGNANCY

The academician V.I. Kulakov research center of obstetrics, gynecology and perinatology, Moscow, Russia

The article presents reference limits of concentrations of placental growth factor and fms-similar tyrosine kinase-1 and values of their ratio in dynamics of physiologic pregnancy and in female patients with pre-eclampsy of different degree of severity in I and III trimesters of pregnancy. It is established that in female patients with pre-eclampsy ratio of fms-similar tyrosine kinase-1 and placental growth factor significantly exceed ratio in female patients with physiological course of pregnancy. The degree of increase of values of ration between fms-similar tyrosine kinase-1 and placental growth factor correlates with degree of severity of pre-eclampsy.

Key words: pre-eclampsy, placental growth factor, fms-similar tyrosine kinase-1

Известно, что преэклампсия является одним из очень серьезных и достаточно часто встречающихся (5–8%) осложнений беременности. Преэклампсия характеризуется повышением артериального давления (более 140/90 мм рт. ст.) и увеличением концентрации белка (свыше 100 мг/дл в случайных образцах мочи, собранных в интервале 4 ч) [4].

Этиопатогенез преэклампсии до сих пор окончательно не выяснен. Существует около 30 теорий развития этой патологии, однако, с нашей точки зрения, одна из них заслуживает особого внимания [3, 5, 8, 10].

Установлено, что процесс формирования плаценты начинается с перемещения большого количества трофобластов против течения крови в мелких спиральных артериях матки. Эти клетки стимулируют синтез цитокинов, факторов роста и молекул адгезии, в результате чего происходит расширение спиральных артериол, формирование кровеносных сосудов большего диаметра, которые способны обеспечить развивающийся плод кислородом и необходимыми питательными веществами [6, 14]. Этот процесс начинается в конце I триместра и завершается в 18–20 нед [1, 2, 11].

Если начальный поток трофобластов аномально мал, происходит неполная перестройка спиральных артерий, что может явиться причиной недостаточного кровоснабжения развивающегося плода и развития преэклампсии. В целях компенсации недостатка кровоснабжения плода в плаценте начинают синтезироваться растворимые факторы, поступающие в материнский кровоток. Однако эти факторы приводят к системной эндотелиальной дисфункции, развитию гипертензии и протеинурии [9, 10, 14].

Многие из этих факторов выделены и проанализирована их информативность при попытках ранней диагностики преэклампсии. В настоящее время показано, что наиболее чувствительными и специфичными прогностическими показателями преэклампсии являются маркеры ангиогенеза – плацентарный фактор роста (PIGF) и fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), являющаяся вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1) [5, 9, 13]. Чувствительность тестов достигает 89%, а специфичность – 97% [12, 13].

Было показано, что снижение концентрации PIGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются задолго до проявления клинических признаков преэклампсии и могут являться скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности. Однако данные о концентрации этих маркеров и их соотношении в динамике физиологической беременности приводятся только в единичных публикациях [1, 12, 13].

В связи с изложенным выше целью настоящего исследования явилась разработка референсных пределов концентраций sFlt-1 и PIGF, а также значений их соотношения в I, II и III триместрах физиологической беременности для ранней диагностики угрозы развития преэклампсии, а также демонстрация информативности этих тестов при умеренной и тяжелой преэклампсии.

Материалы и методы. Концентрацию PIGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных женщин определяли с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тест-систем Elecsys PIGF и Elecsys sFlt-1 концерна "Хоффманн Ля Рош" (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas e411 той же фирмы. Были обследованы:

- в I триместре – 78 пациенток со сроком физиологической беременности 11–13 нед, имеющих по данным УЗИ нормально развивающийся плод и низкий риск патологии плода согласно результатам пренатальной диагностики;

- во II триместре – 124 пациентки со сроком физиологической беременности 16–20 нед, не имеющие патологий развития плода;

Для корреспонденции:

Иванец Татьяна Юрьевна

Адрес: 117997, Москва, ул. акад. Опарина, 4

Телефон: 495-438-25-66

E-mail: t_ivanets@mail.ru

Таблица 1

Концентрации PIGF (в пг/мл) и sFlt-1 (в пг/мл) и их соотношения в I триместре беременности (11–13 нед)

| Показатель | PIGF (n = 78) | sFlt-1 (n = 78) | sFlt-1/PIGF (n = 78) |
|------------------------|---------------|-----------------|----------------------|
| Медиана | 42,3 | 1544 | 36,2 |
| 10-й перцентиль | 27,4 | 978 | 21,2 |
| 90-й перцентиль | 63,2 | 2191 | 67,7 |
| Среднее арифметическое | 44,7 | 1602 | 39,3 |
| Стандартная ошибка | 4,1 | 23,5 | 4,2 |
| Стандартное отклонение | 16,7 | 554 | 17,3 |

• в III триместре беременности – 75 пациенток со сроком физиологической беременности 30–39 нед, не имеющие патологии развития плода.

Кровь получали из локтевой вены. Уровень артериального давления у всех пациенток в течение беременности не превышал границ нормативного диапазона, а белок в моче не регистрировался. Все женщины родили здоровых доношенных детей с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов в сроки 38–40 нед. Ранний неонатальный период у всех детей протекал без осложнений.

Результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2003 согласно рекомендациям CLSI C28-A2.

Результаты и обсуждение. Концентрации PIGF и sFlt-1, а также значения их соотношения представлены в табл. 1, 2 и 3.

В I триместре беременности концентрация PIGF до-

стоверно ниже таковой во II триместре беременности, а концентрации sFlt-1 достоверно не различаются. Соотношение sFlt-1/PIGF в I триместре составило 39,3±4,2.

Динамика концентраций PIGF и sFlt-1 и их соотношения во II и III триместрах беременности представлена в табл. 2 и 3.

Концентрации PIGF и sFlt-1 в 16 нед достоверно не отличались от соответствующих показателей в 17 и 18 нед беременности. В 19 нед концентрация PIGF достоверно возросла, а в 20 нед достоверно превышала таковую в 19 нед. Соответственно изменялось и соотношение концентраций PIGF и sFlt-1.

В 16–18 нед беременности соотношение sFlt-1/PIGF составило в среднем 13,1±2,6, в то время как в 19–20 нед – 6,9±2,1. Следует особо отметить, что в I триместре беременности (11–13 нед) среднее значение этого показателя составило 39,3±4,2.

В течение III триместра беременности отмечены следующие особенности динамики концентрации PIGF и sFlt-1 (табл. 4).

В 30–32 нед концентрация PIGF была более чем в 2 раза выше таковой в 20 нед беременности, а концентрации sFlt-1 в эти сроки беременности достоверно не различались. Соответственно соотношение sFlt-1/PIGF в 30–32 нед было минимальным и составляло в среднем 1,7±0,8. Аналогичные результаты были получены группой исследователей из Департамента акушерства и госпиталя при Университете Лейпцига, Германия, использовавших также диагностические тест-системы концерна "Хоффман Ля Рош" [12].

В 33–36 нед беременности концентрация PIGF была в 3 раза ниже таковой в 30–32 нед, а концентрация sFlt-1 увеличилась в 2 раза. Соотношение этих показателей составляло 10±2,5. В 37–40 нед беременности отмечено дальнейшее уменьшение концентрации PIGF и повышение концентрации

Таблица 2

Изменения концентраций sFlt-1 (в пг/мл) и PIGF (в пг/мл) и их соотношения в зависимости от срока беременности

| Показатель | 16 нед (n = 24) | | | 17 нед (n = 23) | | | 18 нед (n = 27) | | | 19 нед (n = 26) | | | 20 нед (n = 24) | | |
|------------------------|-----------------|--------|-------------|-----------------|--------|-------------|-----------------|--------|-------------|-----------------|--------|-------------|-----------------|--------|-------------|
| | PIGF | sFlt-1 | sFlt-1/PIGF |
| Медиана | 143,4 | 1517 | 11,6 | 161 | 1715 | 11,1 | 158 | 1781 | 10,6 | 216 | 1794 | 8,3 | 404 | 1914 | 3,9 |
| 10-й перцентиль | 96 | 936 | 7 | 108 | 1009 | 5,5 | 105 | 1141 | 6,4 | 142 | 1359 | 4,2 | 326 | 820 | 2 |
| 90-й перцентиль | 197 | 4014 | 28,9 | 212 | 2297 | 16,8 | 243 | 2984 | 23,7 | 487 | 2972 | 15 | 605 | 2638 | 9,1 |
| Среднее арифметическое | 144 | 2107 | 15,4 | 164 | 1692 | 10,9 | 176 | 2054 | 12,9 | 288 | 2046 | 8,7 | 429 | 1754 | 5,1 |
| Стандартная ошибка | 6,3 | 36,6 | 3,1 | 6,5 | 25,1 | 2,1 | 8,7 | 31,6 | 2,6 | 12,2 | 25,1 | 2,1 | 11,9 | 27,9 | 2,1 |
| Стандартное отклонение | 39,6 | 1337 | 9,5 | 42,5 | 629 | 4,4 | 75,1 | 999 | 6,7 | 149 | 628 | 4,2 | 141 | 778 | 4,4 |

Таблица 3

Изменения концентрации sFlt-1 (в пг/мл) и PIGF (в пг/мл) и их соотношения в течение III триместра беременности

| Показатель | 30–32 нед (n = 25) | | | 33–36 нед (n = 24) | | | 37–40 нед (n = 26) | | |
|------------------------|--------------------|--------|-------------|--------------------|--------|-------------|--------------------|--------|-------------|
| | PIGF | sFlt-1 | sFlt-1/PIGF | PIGF | sFlt-1 | sFlt-1/PIGF | PIGF | sFlt-1 | sFlt-1/PIGF |
| Медиана | 1156 | 1371 | 1,6 | 357 | 2798 | 6,2 | 223 | 3658 | 18,7 |
| 10-й перцентиль | 558 | 1097 | 1,1 | 172 | 1973 | 5 | 139 | 2530 | 9,6 |
| 90-й перцентиль | 1230 | 2141 | 2,3 | 484 | 3105 | 17,3 | 352 | 5652 | 23,0 |
| Среднее арифметическое | 981 | 1536 | 1,7 | 332 | 2619 | 10 | 242 | 4019 | 17,6 |
| Стандартная ошибка | 18,5 | 24,5 | 0,8 | 12,5 | 25,2 | 2,5 | 9,6 | 40,0 | 2,4 |
| Стандартное отклонение | 342 | 598 | 0,6 | 155 | 633 | 18,4 | 92 | 1600 | 5,5 |

Таблица 4

sFlt-1 (в пг/мл), PlGF (в пг/мл) и их соотношение у пациенток (n = 8) с преэклампсией различной степени тяжести в I и III триместрах беременности

| Срок беременности | II–III нед | | | Срок беременности | III триместр | | | |
|-------------------|------------|------|-------------|-------------------|--------------|--------|------|-------------|
| | sFlt-1 | PlGF | sFlt-1/PlGF | | | sFlt-1 | PlGF | sFlt-1/PlGF |
| 11,5 | 1582 | 40,4 | 39,2 | 36 | УП | 11 715 | 73,6 | 159,2 |
| 11 | 1473 | 30,2 | 48,8 | 38 | УП | 3 779 | 43,0 | 87,9 |
| 11 | 1525 | 30,1 | 50,7 | 28 | ТП | 14 745 | 46,2 | 319,2 |
| 11 | 5105 | 13,3 | 383,8 | 34 | ТП | 12 696 | 63,3 | 204,9 |
| 11 | 4397 | 39,7 | 110,8 | 30 | ТП | 12 546 | 58,3 | 215,0 |
| 11 | 2185 | 12,8 | 170,4 | 33 | ТП | 9 336 | 39,6 | 235,6 |
| 11 | 1166 | 7,7 | 151,4 | 27 | ТП | 10 424 | 9,4 | 1109,0 |
| 13 | 2020 | 30,0 | 67,2 | 26 | ТП | 11 543 | 31,1 | 371,2 |

Примечание. УП – умеренная преэклампсия, ТП – тяжелая преэклампсия.

sFlt-1. Их соотношение составило 17,6±2,4. Эти результаты также соответствуют опубликованным данным [12, 13].

Таким образом, в результате проведенной работы были получены данные о содержании PlGF, sFlt-1 и значениях их соотношения в сроки беременности от 11 до 13 нед, от 16 до 20 нед и от 30 до 40 нед. Выбранные для исследования сроки беременности обусловлены тем, что именно в это время проводится плановая пренатальная диагностика, в I и II триместрах, а также динамический контроль за состоянием плода в III триместре беременности. Представляется, что оценка риска развития преэклампсии в эти сроки беременности может способствовать снижению частоты осложнений и перинатальных потерь, так как принятие соответствующих мер в ряде случаев позволяет своевременно скорректировать развивающееся патологическое состояние и решить вопрос о сроках родоразрешения.

Для подтверждения данных об информативности выбранного подхода к диагностике преэклампсии представляется целесообразным рассмотреть ряд клинических случаев, суммированных в табл. 4–6.

Анализ полученных данных свидетельствует о наличии достоверных различий концентраций PlGF и отношений sFlt-1/

Таблица 5

sFlt-1 (в пг/мл), PlGF (в пг/мл) и их соотношение у пациенток (n = 11) с умеренной преэклампсией

| Срок беременности | sFlt-1 | PlGF | sFlt-1/PlGF |
|-------------------|--------|-------|-------------|
| 36 | 11 715 | 73,6 | 159,2 |
| 38 | 3 779 | 43,0 | 87,9 |
| 38 | 20 750 | 176,8 | 117,8 |
| 37 | 17 979 | 119,7 | 150,2 |
| 39 | 11 405 | 107,9 | 105,6 |
| 36 | 9 145 | 53,7 | 170,3 |
| 40 | 9 981 | 45,7 | 218,4 |
| 35 | 4 372 | 38,8 | 112,7 |
| 38 | 14 923 | 61,3 | 243,4 |
| 38 | 21 128 | 255,9 | 82,6 |
| 35 | 7 032 | 37,2 | 190,0 |

PlGF у беременных с преэклампсией и соответствующих референсных показателей уже в I триместре беременности. У четырех из шести пациенток, у которых развилась тяжелая преэклампсия, значения отношений sFlt-1/PlGF превышали соответствующий норматив более чем в 3 раза. У пациенток с умеренной преэклампсией, развившейся в динамике беременности, значения этого показателя превышали норматив незначительно. У двух пациенток с умеренной преэклампсией удалось пролонгировать беременность до 36–38 нед, в то время как у пациенток с тяжелой преэклампсией родоразрешение путем операции кесарева сечения было выполнено значительно раньше (26–34 нед) в целях сохранения жизни беременной и плода.

Сопоставление результатов определения изучаемых показателей у этих пациенток в I и III триместрах беременности (образцы в III триместре беременности получали до родоразрешения) свидетельствуют о том, что в динамике беременности резко возрастала концентрация sFlt-1 (в 3–10 раз), в то время как увеличение концентрации PlGF было менее выраженным (в 1,5–4 раза). У двух пациенток концентрации PlGF в I триместре и в день родоразрешения в 27 и 26 нед соответственно практически не различались. Резкое увеличение концентраций sFlt-1 и незначительное повышение концентраций PlGF привело к росту значений их соотношения, которые составили 1109,0 и 371,2. Живые новорожденные этих женщин имели массу тела 450 и 500 г и низкую оценку по шкале Апгар.

У остальных 16 женщин с преэклампсией, к сожалению, не удалось получить данных о содержании sFlt-1 и PlGF в I или II триместрах беременности. Предварительный диагноз "преэклампсия" был поставлен им на основании результатов клинического обследования. Сроки родоразрешения были определены по клиническим показаниям и данным о состоянии плода.

Сопоставление полученных данных о концентрации sFlt-1 и PlGF в крови этих женщин с соответствующими референсными значениями позволило установить следующее. Концентрация sFlt-1 превышала соответствующий для данного срока беременности норматив в 3–10 раз. Концентрация PlGF только в 4 случаях из 16 соответствовала нормативу. В 12 случаях концентрация PlGF была снижена в 2–7 раз. В результате таких изменений отношения sFlt-1/PlGF превысили референсные показатели в 4–20 раз.

Известно, что окончательный диагноз "преэклампсия" не может быть поставлен только на основании данных об артериальном давлении и уровне белка в крови и моче [4, 10, 13].

Таблица 6

sFlt-1 (в пг/мл), PlGF (в пг/мл) и их соотношение у пациенток (n = 13) с тяжелой преэклампсией

| Срок беременности | sFlt-1 | PlGF | sFlt-1/PlGF |
|-------------------|--------|------|-------------|
| 28 | 14 745 | 46,2 | 319,2 |
| 34 | 12 696 | 63,3 | 204,9 |
| 30 | 12 546 | 58,3 | 215,0 |
| 33 | 9 336 | 39,6 | 235,6 |
| 27 | 10 424 | 9,4 | 1109,0 |
| 26 | 11 543 | 31,1 | 371,2 |
| 38 | 10 412 | 16,3 | 638,8 |
| 35 | 11 529 | 59,2 | 194,7 |
| 33 | 11 579 | 89,8 | 128,9 |
| 33 | 10 588 | 69,1 | 153,2 |
| 35 | 5 290 | 33,6 | 157,4 |
| 24 | 9 410 | 22,9 | 410,9 |
| 32 | 14 080 | 18,2 | 772,4 |

Повышенное артериальное давление может быть обусловлено гипертензией беременных, а повышение концентрации белка – патологией почек [2]. Поскольку этиопатогенез преэклампсии обусловлен развитием эндотелиальной недостаточности и нарушением формирования сосудов в системе мать–плацента–плод, выбор в качестве скринирующих тестов таких показателей ангиогенеза, как sFlt-1 и PlGF оправдан с логической точки зрения [7, 9, 11]. Результаты практического применения этого подхода при диагностике угрозы преэклампсии свидетельствуют о высокой информативности анализа данных о содержании этих маркеров и их соотношения в крови беременных женщин [1, 11–14]. Увеличение концентрации sFlt-1, по-видимому, нарушает внутриклеточный механизм регуляции синтеза PlGF, что в свою очередь ведет к развитию системной эндотелиальной недостаточности и в результате этого к задержке внутриутробного развития плода [3, 6]. Результаты настоящего исследования с очевидностью подтверждают этот факт.

Действительно, уже в I триместре беременности удается диагностировать дисбаланс в синтезе sFlt-1 и PlGF, в результате чего значение отношения этих показателей увеличивается. В динамике беременности, как правило, без соответствующих мер коррекции данной патологии не удается добиться нормализации развития сосудистой системы, что приводит к задержке внутриутробного развития плода, развитию патологии почек у беременной и повышению артериального давления. В свою очередь развитие клинических признаков преэклампсии и степень их выраженности приводят к необходимости немедленного решения вопроса о целесообразности сохранения данной беременности или мерах профилактики развития преэклампсии [2].

В III триместре беременности определение изучаемых показателей и анализ данных об их соотношении может явиться окончательным этапом постановки диагноза [1, 11, 13].

Выводы. 1. Концентрации sFlt-1 и PlGF, а также их соотношение являются высокоинформативными показателями преэклампсии.

2. Определение концентрации этих маркеров и расчет их соотношения необходимо проводить в I и II триместрах беременности в рамках скрининговой программы диагностики внутриутробной патологии плода. Это позволит решить вопрос о целесообразности сохранения данной беременности и тактике профилактики развития преэклампсии.

3. Определение маркеров преэклампсии в III триместре беременности может служить основой для окончательной постановки диагноза и решения вопроса о сроках родоразрешения в целях сохранения жизни женщины и плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Гончарова Е.А., Ходжаева З.С., Вавина О.В. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности. Проблемы репродукции. 2012; 3: 83–7.
2. Лятошинская П., Файхтингер В., Хафнер Е., Зейслер Х., Скодлер В. Риск и течение преэклампсии во время беременности после ЭКО и ИКСИ. Проблемы репродукции. 2012; 5: 59–63.
3. Anderson U., Olsson M., Kristensen K., Akerstrom B., Hansson S. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. Placenta. Suppl. A. 2012; 26: 42–7.
4. Chadiramani M., Waugh J., Shennan A. Management of hypertension and preeclampsia in pregnancy. Trends Urol. Gynaecol. Sex. Health. 2007; 12: 23–8.
5. De Vivo A., Baviera G., Giorano D. et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87: 837–42.
6. Foidart Y.M., Schaaps Y.P., Chantraine F., Munaut C., Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PlGF and sEndoglin) in preeclampsia – a step forward but not the definitive answer. J. of Reprod. Immunol. 2009; 82: 106–11.
7. Lam C., Lim K.-H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Hypertension Res. 2005; 46: 1077–85.
8. Levine R., Maynard S., Qian C., Lim K., England H. Circulating an-

- giogenic factors and the risk of preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 672–83.
9. Maynard S., Min J., Merchan J., Lim K. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) may contribute to endometrial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. J. Clin. Invest. 2003; 111: 649–58.
10. Mc Elrath T., Lim K.-H., Pare E., Rich-Edwards J. et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. Am. J. Obst. Gynecol. 2011; 407: e1–e7.
11. Shibata E., Rajakumar A., Roberts R.W. et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 4895–903.
12. Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz J. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am. J. Obst. Gynecol. 2010; 202: 161–73.
13. Verlohren S., Herraiz Y., Lapaire O., Schlembach D. et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. Am. J. Obst. Gynecol. 2012; n.1, p.58, e1 – e8.
14. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology. 2009; 24: 147–58.

REFERENCES

1. Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Goncharova E.A., Khodzhaeva Z.S., Vavina O.V. Preeclampsia markers in I and II trimesters of pregnancy. Problemy reproduktiv. 2012; 3: 83–7 (in Russian).
2. Lyatoshinskaya P., Faichtinger W., Hafner E., Zeisler H., Skodler W. The risk and the course of preeclampsia in pregnancies after IVF or ICSI. Problemy reproduktiv. 2012; 5: 59–63 (in Russian).
3. Anderson U., Olsson M., Kristensen K., Akerstrom B., Hansson S. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. Placenta. Suppl. A. 2012; 6: 42–7.
4. Chadiramani M., Waugh J., Shennan A. Management of hypertension and preeclampsia in pregnancy. Trends Urol. Gynaecol. Sex Health. 2007; 12: 23–8.
5. De Vivo A., Baviera G., Giorano D. et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87: 837–42.
6. Foidart Y.M., Schaaps Y.P., Chantraine F., Munaut C., Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PlGF and sEndoglin) in preeclampsia – a step forward but not the definitive answer. J. of Reprod. Immunol. 2009; 82: 106–11.
7. Lam C., Lim K.-H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Hypertension Res. 2005; 46: 1077–85.
8. Levine R., Maynard S., Qian C., Lim K., England H. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 672–83.
9. Maynard S., Min J., Merchan J., Lim K. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) may contribute to endometrial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. J. Clin. Invest. 2003; 111: 649–58.
10. Mc Elrath T., Lim K.-H., Pare E., Rich-Edwards J. et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. Am. J. Obst. Gynecol. 2011; 407: e1–e7.
11. Shibata E., Rajakumar A., Roberts R.W. et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 4895–903.
12. Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz J. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am. J. Obst. Gynecol. 2010; 202: 161–73.
13. Verlohren S., Herraiz Y., Lapaire O., Schlembach D. et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. Am. J. Obst. Gynecol. 2012; 1 (58): e1–e8.
14. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology. 2009; 24: 147–58.

Поступила 05.03.13