

Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии

Н.Л. Козловская¹, Л.И. Меркушева^{1,2}, Т.В. Кирсанова², И.Н. Бобкова¹,
Л.А. Боброва¹, Н.К. Рунихина²

¹ Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

The influence of imbalance of placental angiogenesis factors on clinical manifestations of the «early» and «last» preeclampsia

N.L. Kozlovskaya¹, L.I. Merkusheva^{1,2}, T.V. Kirsanova², I.N. Bobkova¹,
L.A. Bobrova¹, N.A. Runichina²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

² Federal State Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

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

В статье приводятся данные о нефрологических проявлениях «ранней» и «своевременной» преэклампсии (ПЭ) в сопоставлении с маркерами плацентарного ангиогенеза: VEGF и sFlt-1. Обнаружено, что женщины с «ранней» ПЭ – срок гестации Ме 32 [29; 34] недели – имели более высокие показатели артериального давления (средние САД $170 \pm 16,8$ мм рт. ст. против $156 \pm 6,56$ мм рт. ст. и ДАД $105 \pm 8,9$ мм рт. ст. против $99 \pm 6,9$ мм рт. ст.), в 4 раза чаще демонстрировали нарушение почечной функции в виде снижения скорости клубочковой фильтрации (Ме 70 [51; 80] мл/мин) и/или повышения уровня сывороточного креатинина (Ме 90 [78; 102] мкмоль/л), в 7 раз чаще развивали нефротический синдром и имели трехкратное превышение уровня sFlt-1 по сравнению с пациентками, развившими «своевременную» ПЭ – срок гестации Ме 38 [36; 39] недель. Обнаружена обратная корреляция между 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. Обсуждается роль дисбаланса плацентарных маркеров ангиогенеза в формировании протеинурии, артериальной гипертензии и ренальной дисфункции при ПЭ, а также вклад тромбофилии в ее развитие.

The nephrological manifestations of the «early» and «late» pre-eclampsia (PE) in relation comparison with the markers of placental angiogenesis: VEGF and sFlt-1 are presented. It was found that women with «early» PE with gestation age of Me 32 [29; 34] weeks had higher rates of blood pressure (the mean systolic BP was $170 \pm 16,8$ mm Hg vs. $156 \pm 6,56$ mm Hg and the mean diastolic BP of $105 \pm 8,9$ mm Hg vs. $99 \pm 6,9$ mm Hg). They 4 times more often showed renal dysfunction as manifested by a decrease in the glomerular filtration rate (Me 70 [51; 80] ml/min) or an increase in serum creatinine (Me 90 [78; 102] $\mu\text{mol/l}$), 7 times more often developed nephrotic syndrome and a three-fold excess of sFlt-1 as compared with the patients developed a «late» PE-gestation age Me 38 [36; 39] weeks. An inverse correlation was found between GFR and sFlt-1 ($r_s = -0,42$; $p = 0,050$) and direct correlation between GFR and VEGF ($r_s = 0,47$; $p = 0,038$) among women with preeclamptic pregnancies. The role of the imbalance of placental angiogenesis markers in the formation of proteinuria, hypertension and renal dysfunction are discussed, and the contribution of thrombophilia to the development of the PE is considered.

Key words: preeclampsia, glomerular injury, vascular endothelium growth factor (VEGF), soluble fms-like tyrosine kinase 1 receptors (sFlt-1), blood pressure, glomerular filtration rate, proteinuria, podocynuria.

Преэклампсия (ПЭ), осложняющая 5–10% всех беременностей, до настоящего времени остается основной причиной материнской и перинатальной смертно-

сти [19]. Ежегодно в мире регистрируется более 8 млн случаев ПЭ, что дает основания считать ее самой частой причиной гломерулярного поражения почек [16, 28].

Адрес для переписки: 121614, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Меркушева Людмила Игоревна
E-mail: milka0013@mail.ru

Патогенез ПЭ сложен и не до конца расшифрован. Установлено, что в основе развития ПЭ на первом этапе лежит нарушение плацентации вследствие дефекта ремоделирования сосудов миометрия, что приводит к неполноценной инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. В дальнейшем поврежденная ишемизированная плацента в избыточном количестве начинает 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, и, циркулируя в кровотоке матери, может вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ [23, 24]. В почках поражение эндотелия представлено картиной гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отеком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящими к окклюзии просвета капилляров, что позволяет рассматривать поражение почек при ПЭ как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА), несмотря на редкость тромбозов капиллярных петель клубочков [6, 20, 32]. Однако генез клинических проявлений ПЭ, в том числе артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии (ПУ), до настоящего времени окончательно не расшифрован. В последние годы широко обсуждается роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в качестве важного механизма развития не только АГ, но и протеинурии у пациенток с ПЭ, аналогично тому, как это было установлено при лечении злокачественных опухолей антиангиогенными препаратами, блокирующими VEGF, что, как оказалось, может индуцировать развитие ренальной ТМА [11, 14, 26, 32].

Есть основания полагать, что выраженность клинических проявлений ПЭ связана со сроком развития последней: чем раньше дебютирует ПЭ, тем тяжелее она проявляется [18]. Однако 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 [29].

Целями нашего исследования было 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.

Материалы и методы

Характеристика больных

В исследование включены женщины в возрасте от 19 до 52 лет ($n = 51$, средний возраст $31,4 \pm 6,2$ года), наблюдавшиеся в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (директор – академик РАМН Г.Т. Сухих) в период с 2010-го по 2011 г.

Основную группу составили 43 пациентки (средний возраст $32,7 \pm 5,7$ года), у которых во время беременнос-

ти была диагностирована ПЭ. Диагноз ПЭ установлен в соответствии с критериями ВОЗ от 2008 г., на основании появления после 20-й недели гестации артериальной гипертензии и протеинурии (более 0,3 г белка в суточной моче) с возможным развитием органной дисфункции. В контрольную группу вошли 8 здоровых беременных женщин (средний возраст $24,3 \pm 3,5$ года) со сроком гестации 36–40 нед., имеющих нормальные анализы мочи, уровень креатинина сыворотки и показатели АД.

У 24 женщин (55,8%) основной группы до развития ПЭ АД было нормальным; 13 женщин (30,2%), у которых повышение АД более 140/90 мм рт. ст. зафиксировано до беременности или в первые 20 недель гестации, характеризовались как пациентки, имеющие хроническую артериальную гипертензию (ХАГ). У 6 женщин (14%) имелась гестационная АГ (ГАГ), дебютировавшая после 20 недель беременности. Протеинурия и признаки ренальной дисфункции до развития ПЭ у всех женщин отсутствовали.

У 17 (39,5%) женщин основной группы были исследованы антифосфолипидные антитела (АФА), которые были обнаружены у 9 из них (20,9%). 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 т. ч. тяжелая ПЭ или эклампсия до 34 нед. беременности, плацентарная недостаточность) с серологическими маркерами (антителами к кардиолипину (АКЛ) класса IgG и/или IgM, и/или антителами к β -2-ГП-I класса IgG и/или IgM, и/или «волчаночным антикоагулянт»). У 19 (44,2%) женщин определены полиморфизмы генов гемостаза (табл. 1). Мутации в одном гене были обнаружены лишь у 2 (4,6%) пациенток, в двух и более генах – у 17 (39,5%) (табл. 3), что позволило диагностировать у них мультигенную форму тромбофилии (ТФ) (комбинация двух и более аллельных полиморфизмов генов свертывания крови). Комбинированная ТФ (КТФ) – одновременное носительство АФА и наличие замен в генах гемостаза – выявлена у 6 женщин (14,2%). Таким образом, у 22 (52,2%) женщин из основной группы диагностирована приобретенная и/или наследственная тромбофилия (рис. 1).



n – количество больных

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

Таблица 1

Распределение генотипов исследованных генов гемостаза у пациенток с ПЭ

Полиморфизмы генов	Генотип	n	%
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
Метиионин-синтазы-редуктазы MTRR A66G	A/A	7	36,8
	A/G	7	36,8
	G/G	5	26,3
Метиионин-синтазы MTR A2756G	A/A	14	73,7
	A/G	5	26,3
	G/G	0	0

Примечание. n – количество больных.

Таблица 2

Специальные методы исследования

Изученные медиаторы		Метод определения, наборы реактивов для исследования	Количество женщин с ПЭр/ПЭс/ контроль
В плазме	Human VEGF-A	ELISA (eBioscience, Сев. Америка)	26/15/8
	Humans VEGF-R1 (sFlt-1)	ELISA (eBioscience, Сев. Америка)	27/14/8
В моче	Human Podocin	ELISA (Uscn, Китай)	20/7/8

Примечание. Концентрация VEGF в плазме выражалась в пикограммах на миллилитр (пг/мл), sFlt-1 в плазме и подоцина в моче – в нанограммах на миллилитр (нг/мл).

Таблица 3

Распределение пациенток по количеству выявленных полиморфизмов генов свертывания крови

	ПЭр, n = 13 (100%)	ПЭс, n = 6 (100%)	p
1 мутация, n (%)	1 (7,7)	1 (16,7)	0,57
2 и более мутации, n (%)	12 (92,3)	5 (83,3)	0,15

Примечание. n – количество больных.

Наследственный анамнез

У 36 больных основной группы проанализирован наследственный анамнез. Оценка семейного анамнеза проводилась на основании опроса больных. Учитывали наличие ранней АГ, венозных и артериальных тромбозов, перенесенных в возрасте до 55 лет острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у всех родственников, синдрома потери плода у родственников, преэклампсии у матерей обследуемых пациенток, особенно во время вынашивания их самих. При наличии одного из перечисленных состояний у родственников первой степени родства (родители, сибсы, дети) наследственный анамнез считалиотягощенным. Таким образом, наследственный анамнез оказалсяотягощенным по сердечно-сосудистым катастрофам (ССК) у 27 из 43 больных (62,8%), по преэклампсии – у 4 (9,3%).

Характеристика больных

В зависимости от сроков развития ПЭ пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 (ПЭр) вошли 28 женщин (65,1%) с «ранней» (до 35-й недели беременности) ПЭ, в подгруппу 2 (ПЭс) – со «своевременной» ПЭ (после 35-й недели беременности) – 15 (34,9%) женщин.

Признаки нефропатии включали в себя мочевого синдром, артериальную гипертензию 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 четырех часов [3]. При уровне АД 140–159/90–109 мм рт. ст. артериальную гипертонию считали умеренной, при АД ≥ 160/110 мм рт. ст. – тяжелой [8, 34].

Нарушения функции почек у пациенток констатировали при значении 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 (при значениях 0,3–1 г/сут – минимальная, 1–3 г/сут – умеренная, более 3 г/сут – выраженная). Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали при поступлении в

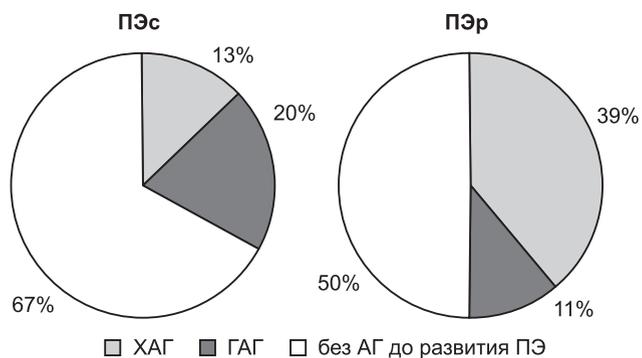


Рис. 2. Распределение женщин в зависимости от наличия или отсутствия АГ во время беременности до развития ПЭ

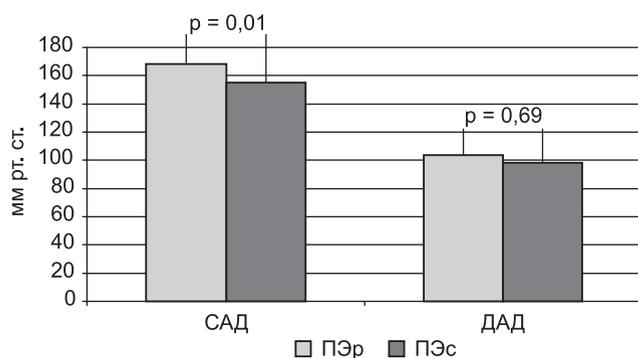


Рис. 3. Показатели АД в зависимости от срока развития ПЭ

клинику с признаками ПЭ либо для планового родоразрешения. У всех женщин прослежена динамика показателей, начиная со второго триместра беременности.

У пациенток основной группы в момент развития ПЭ и у женщин группы контроля перед родами определяли содержание в плазме крови васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и растворимых рецепторов к нему, известных как тирозин-киназоподобные рецепторы (sFlt-1 или VEGFR1), а также подоцина в моче методом ELISA (табл. 2).

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере. При описании количественных данных использовались 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 распределению. Достоверность различий средних оценивали методом непараметрической статистики Mann–Whitney или с помощью t-теста. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Пирсону или точный критерий Fisher. Достоверными считали различия при $p < 0,05$; при уровне p больше 0,05, но меньше 0,1 говорили о наличии тенденции. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Spearman. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Достоверными считали корреляции с $p < 0,05$.

Результаты исследований

а) Акушерская характеристика

У 6 (21,4%) женщин подгруппы ПЭр беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Средний срок гестации составил 32 [29; 34] недели. Вес новорожденного соответствовал сроку гестации менее чем у половины пациенток – 12 (42,9%). У 19 (68%) женщин отмечались признаки страдания плода: 15 (53,6%) женщин родили детей с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР) – средний вес 1813 г [980; 2260]. Все новорож-

Таблица 4

Сравнительная характеристика исследуемых параметров в группах «ранней» и «своевременной» ПЭ

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

денные требовали проведения реанимационных мероприятий. У 4 (14,3%) пациенток дети умерли в первые сутки после рождения.

У всех женщин подгруппы ПЭс беременность наступила самопроизвольно. Средний срок гестации составил 38 [36; 39] недель. Во всех случаях родились живые дети с нормальным весом (средний вес 3155 [2684,7; 3610] г). Ни одному из новорожденных не потребовалось пребывания в условиях ОРИТ (табл. 4).

б) Характеристика ТФ

В подгруппе ПЭр 16 (57,1%) женщин имели ТФ различной этиологии. У 3 (10,7%) женщин был диагностирован АФС, у 8 (28,6%) – наследственная ТФ, 5 (17,9%) женщин имели комбинированную форму ТФ.

В подгруппе ПЭс тромбофилия выявлена у 6 (40%) женщин. У 5 (33,3%) пациенток была диагностирована наследственная ТФ (табл. 3, 4). Лишь у 1 (6,7%) имелась комбинированная форма ТФ. Ни одна пациентка не имела изолированных АФА.

У женщин из подгруппы ПЭр чаще встречалась мультигенная тромбофилия и реже – замена в одном гене (табл. 3).

в) Клиническая характеристика ПЭ

Артериальная гипертензия

В I подгруппе (ПЭр) 11 (39,3%) женщин имели ХАГ, у 3 (10,7%) развилась ГАГ и у 14 (50%) АГ до развития преэклампсии отсутствовала. В II подгруппе (ПЭс) 2 (13,3%) женщины имели ХАГ, у 3 (20%) развилась ГАГ и у 10 (66,7%) АГ отсутствовала. Однако разница по частоте этих видов гестационной АГ между подгруппами отсутствует ($p = 0,55$) (табл. 4).

У всех женщин из контрольной группы артериальная гипертензия на протяжении беременности отсутствовала.

В момент развития ПЭ женщины I подгруппы имели среднее САД $170 \pm 16,8$ мм рт. ст., что было достоверно выше показателя САД женщин во II подгруппе, составившего $156 \pm 6,56$ 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 ($p = 0,069$).

Протеинурия

Мочевой синдром, представленный протеинурией (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/сутки. При развитии ПЭ у пациенток I подгруппы ПУ была недостоверно выше, чем у пациенток II подгруппы:

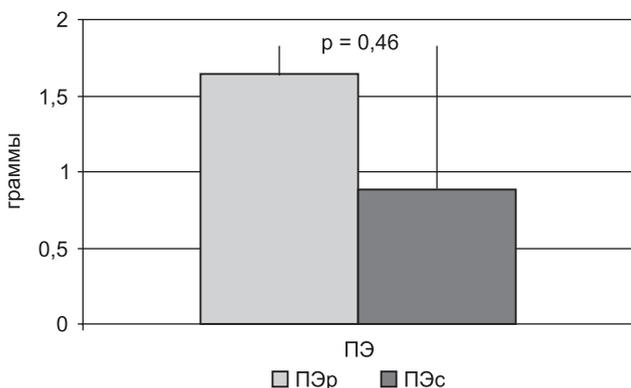


Рис. 4. Величина СПУ у женщин с разными сроками развития ПЭ

1,65 [0,6; 2,6] г/сут против 0,9 [0,5; 2] г/сут соответственно ($p = 0,46$) (табл. 4, рис. 4).

У 12 (42,7%) женщин I подгруппы, в т. ч. у 6 имеющих ТФ (у 2 – АФС, у 4 МТФ), ПУ достигла нефротического уровня и привела к развитию нефротического синдрома (НС). Лишь у 1 пациентки из подгруппы ПЭс с ГАГ, имеющей МТФ, развился НС.

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 СКр (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.

Следует подчеркнуть, что нарушение функции почек отмечено у всех пациенток с НС, 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 для беременных значений и составил 93 [74; 104] мкмоль/л.

В подгруппе со «своевременной» ПЭ нарушение функции почек (снижение СКФ и повышение уровня креатинина) имели лишь 3 (20%) пациентки, что достоверно ниже частоты ренальной дисфункции в подгруппе I ($p = 0,05$). В среднем параметры функции почек в этой подгруппе, хотя и отличались достоверно 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 (табл. 4). У пациенток со «своевременным» развитием ПЭ СКФ оказалась достоверно выше ($p = 0,027$), а величина СКр – ниже, чем у больных с «ранней» ПЭ (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 2-го и 3-го триместров и практически не изменились к моменту родов, тогда как в обеих подгруппах с ПЭ СКФ резко уменьшилась (не менее чем на 20 мл/мин) до значений, ниже допустимых у беременных женщин, а уровень СКр повысился, приближаясь к верхней границе гестационной нормы в подгруппе «ранней» ПЭ (рис. 5). Величина СКФ прямо коррелировала со сроком гестации ($r = 0,4$, $p = 0,03$) и весом новорожденного ($r = 0,35$, $p = 0,06$).

Показатели ангиогенеза: VEGF/sFlt-1

Нами были исследованы уровни VEGF и sFlt-1 у женщин основной и контрольной групп. За норму приняты показатели здоровых беременных контрольной

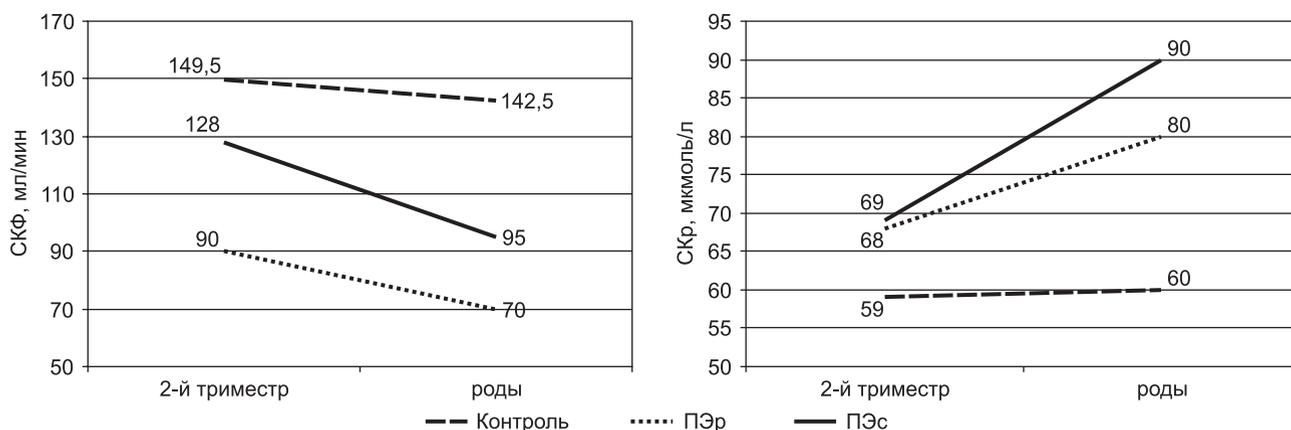


Рис. 5. Динамика параметров функции почек у пациенток с ПЭр и ПЭс

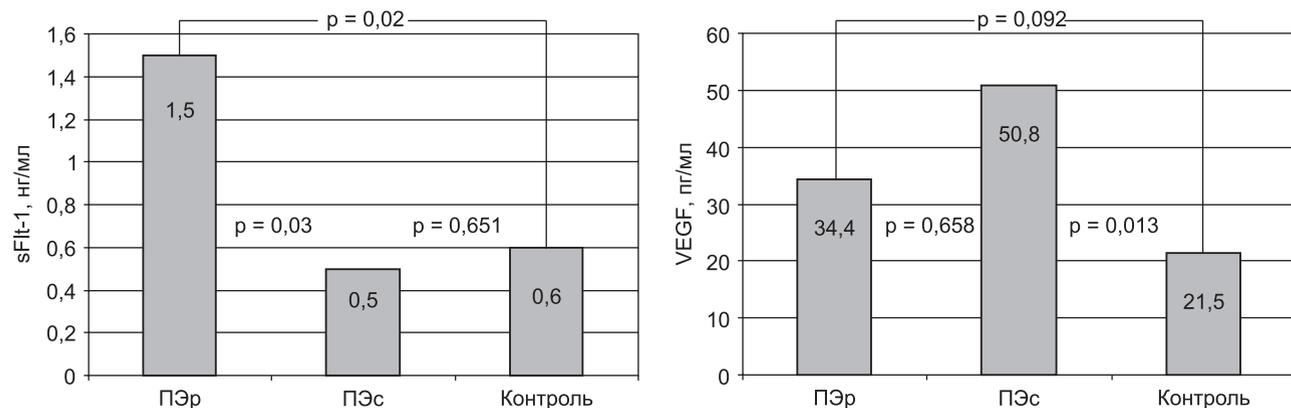


Рис. 6. Показатели VEGF и sFlt-1 в зависимости от сроков развития ПЭ

группы: для VEGF медиана 21,49 [12,29; 34,91] пг/мл, для sFlt-1 медиана 0,59 [0,4; 0,75] нг/мл (табл. 4).

Уровень VEGF оказался повышенным в обеих подгруппах больных с ПЭ, причем в подгруппе 2 достоверно превышал норму, составляя 50,8 [26,0; 1065,0] пг/мл ($p = 0,013$), а в подгруппе 1, где его концентрация составила 34,4 [13,0; 272,5] пг/мл, имелась тенденция к достоверности ($p = 0,09$). Показатели VEGF в подгруппах ПЭ между собой 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 женщин, но и оказался втрое выше, чем при ПЭс ($p = 0,03$) (табл. 4, рис. 6).

Показатели VEGF и sFlt-1 обратнo 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 обратнo – с концентрацией VEGF ($r = -0,33$, $p = 0,05$). Напротив, СКФ обратнo коррелировала с концентрацией sFlt-1 ($r = -0,4$, $p = 0,003$) и прямо – VEGF ($r = 0,37$, $p = 0,05$). Корреляции

между изученными маркерами ангиогенеза и ПУ, 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 (табл. 4, рис. 7). В моче пациенток с ПЭ подоцин определялся независимо от срока ее развития. Медиана концентрации этого мочевого маркера в подгруппе ПЭр состав-

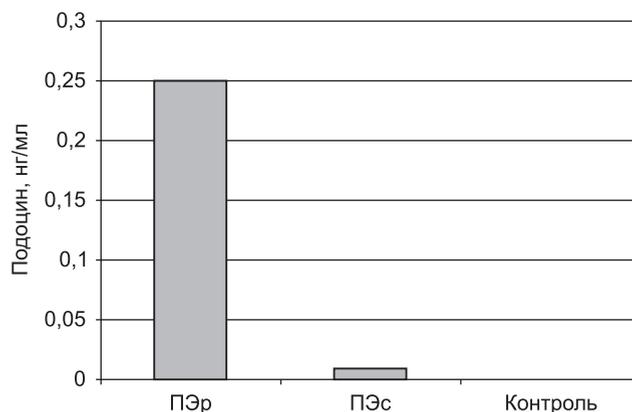


Рис. 7. Уровень подоцина в моче в зависимости от сроков развития ПЭ

вила 0,25 [0,13; 0,24] нг/мл, недостоверно превосходя такую 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 «ранней» ПЭ частота выявления тромбофилии составила 57,1%, в группе «своевременной» ПЭ – 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 комбинированная ТФ (17,9 и 6,7%) при сходной частоте наследственной ТФ (28,6 и 33,3% соответственно). Анализ структуры последней показал, что в обеих группах преобладала мультигенная тромбофилия (носительство двух и более полиморфизмов в генах гемостаза), однако при «ранней» ПЭ она встречалась чаще. Таким образом, наши данные согласуются с результатами исследований Branch et al., выявивших связь между тяжелой ПЭ при сроке беременности менее 34 недель и антителами к фосфолипидам [22] и Dekker et al., обнаруживших аналогичную связь между ПЭ и наследственными тромбофилиями [10]. 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 своего 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, родившихся у пациенток со «своевременной» ПЭ: все они были доношены, имели нормальный вес при рождении, у них отсутствовали признаки ЗВУР, в связи с чем никто из них не нуждался в пребывании в ОРИТ. Напротив, всем новорожденным от матерей с «ранней» ПЭ потребовалось проведение реанимационных мероприятий, 4 (14,3%) из них умерли в первые сутки после рождения, у 19 (68%) отмечены признаки ЗВУР. Лишь у 42% новорожденных этой группы вес при рождении соответствовал 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 весом новорожденного и величиной СКФ.

Развитию ПЭ в нашей когорте больных предшествовала хроническая АГ беременных, втрое чаще отмеченная в подгруппе ПЭр по сравнению с ПЭс (39,3 и 13,3% соответственно), и гестационная АГ, наблюдавшаяся,

напротив, чаще у пациенток с ПЭс, чем с ПЭр (20 и 10,7% соответственно). Таким образом, в целом 50% пациенток из группы «ранней» ПЭ и 33% – из группы «своевременной» ПЭ имели АГ беременных, являющуюся по современным представлениям одним из основных факторов риска ПЭ. При этом хроническая АГ удваивает риск ПЭ и значительно повышает риск неблагоприятного исхода для плода, в том числе ЗВУР [19]. Принимая во внимание высокую частоту хронической АГ, 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 является как большая частота тромбофилии в подгруппе ПЭр, так и большая выраженность АГ у этих пациенток. Оказалось, что величина и диастолического, и особенно систолического АД существенно превышала таковую у женщин со «своевременной» ПЭ. Безусловно, тромбофилия является фактором необходимым, но недостаточным для развития ранней ПЭ, в пользу чего свидетельствует ее наличие чуть 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% [31], что согласуется с результатами нашей работы.

Анализ клинических проявлений ПЭ в обеих подгруппах указывает на более тяжелое ее течение при «раннем» развитии, что проявляется не только в более высоких цифрах АД, но и в большей выраженности протеинурии с формированием НС почти в 43% случаев и более частых признаках ренальной дисфункции, проявляющейся 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 в подгруппе ПЭр почти вдвое превышал таковой в подгруппе ПЭс, хотя различие оказалось недостоверным; 12 из 13 женщин, имевших ПУ нефротического уровня, наблюдались именно с «ранней» ПЭ, у 6 из них выявлена ТФ (у 2 – АФС и у 4 – мультигенная ТФ). Нефротический синдром, таким образом, отмечен у женщин 1-й подгруппы более чем в 6 раз чаще, чем во 2-й – 42,9% и 6,7% соответственно. Преэклампсия считается ведущей причиной развития НС во время беременности [20], хотя этот факт практически неизвестен нефрологам. Однако он был подтвержден еще в 1977 г. Fisher et al., выполнявшими биопсию почки беременным женщинам с ПЭ в связи с развитием НС и в 67% случаев обнаружившими в биоптатах лишь ее гистологические признаки [13]. В целом НС является довольно редким осложнением беременности, частота которого не превышает 0,0025% [9], однако до настоящего времени отсутствуют исследования, сравнивающие частоту НС в зависимости от сроков развития ПЭ. Полученные нами данные позволяют предполагать, что именно «ранней» ПЭ можно объяснить большинство случаев НС во время беременности. По-видимому, в генезе массивной ПУ, ведущей к формированию НС при «ранней» ПЭ, основную роль играет тяжелое и рано возникающее повреждение плаценты, что косвенно подтверждает клиническое наблюдение Cohen et al. развития НС при ПЭ у женщины с пузырным заносом – редкой патологией беременности,

при которой формируется патологически измененная плацента, а эмбрион чаще всего отсутствует [9].

Другой отличительной особенностью «ранней» ПЭ является высокая частота ренальной дисфункции, наблюдавшейся в этой подгруппе больных почти в 4 раза чаще, чем при «своевременной» ПЭ: 78,6 vs 20% ($p < 0,05$) (табл. 4). При этом у трети 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 [1, 2], которые относятся к группе ТМА. Таким образом, результаты настоящего исследования могут рассматриваться как дополнительные, хотя и косвенные свидетельства принадлежности ПЭ к этой группе почечных болезней. Интересно, что наиболее выраженное нарушение функции почек отмечено у пациенток с «ранней» ПЭ и НС. Так, минимальные показатели СКФ, составившие 30–40 мл/мин, зарегистрированы у 3 женщин этой подгруппы, имевших НС и мультигенную тромбофилию. 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 благодаря, по-видимому, сочетанию 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 подоцита 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 [23, 24, 20] и подоцитарной дисфункции как причине ПУ при этой патологии [32, 14, 26]. Уровень VEGF оказался повышен по сравнению с группой контроля у пациенток с ПЭ независимо от срока ее развития, однако максимально высок он был у женщин из подгруппы ПЭс, превосходя почти в полтора раза таковой в подгруппе ПЭр (табл. 4). Уровень sFlt-1 у больных с «ранней» ПЭ втроекратно превосходил этот показатель при «своевременной» ПЭ, при которой практически не отличался от показателя здоровых беременных (табл. 4). Мы выявили сильную обратную связь исследованных показателей друг с другом в обеих подгруппах ПЭ при ее отсутствии у здоровых беременных женщин. Наши данные, таким образом, подтверждают результаты других исследований, установивших значительное повышение концентрации sFlt-1 у женщин с ПЭ [32, 23, 24], однако на первый взгляд это касается только подгруппы «ранней» ПЭ. Очевидно, что 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 [17, 30]. При беременности, осложненной ПЭ, нарастание уровня sFlt-1 в циркуляции,

как установили исследования группы S.A. Karumanchi, начинается примерно за 5–6 нед. до клинической манифестации ПЭ, что сопровождается снижением концентрации VEGF, коррелирует с тяжестью болезни и рождением плода с весом, недостаточным для срока гестации [23, 20]. С другой стороны, те же исследователи показали, что в последние два месяца нормально физиологически протекающей беременности уровень циркулирующего sFlt-1 неуклонно нарастает по мере приближения срока родов, а уровень VEGF, напротив, снижается [23]. 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-й недели. 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 женщин, определенные нами практически перед родами, таким образом, могли отражать результат определенной динамики их изменений, свойственной нормальной беременности, т. е. уже завершеному процессу повышения уровня sFlt-1, и соответственно, снижения VEGF. В этом случае самыми необычными являются 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 окончания 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, направленных на подавление 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 женщин. 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 высоким 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 второго 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 в этой группе по сравнению с группой «своевременной» ПЭ, в которой значения sFlt-1 оказались в 3 раза ниже. Известно, что снижение СКФ является характерным признаком ПЭ, причем величина СКФ у женщин с ПЭ на 30–40% ниже, чем у здоровых беременных с тем же сроком гестации [21, 25], что согласуется с результатами нашего исследования: СКФ в группе ПЭ 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 Lafayet et al. [21], является утрата фенестр клетками эндотелия клубочков. Оказалось, что фенестрация эндотелия происходит под воздействием VEGF [5], который, вырабатываясь подоцитами, взаимодействует со своими рецепторами, локализованными на поверхности эндотелиальных клеток и представляющими собой мембраносвязанный Flt-1. Недостаток VEGF, продемонстрированный в эксперименте на мышях с гетерозиготной мутацией гена VEGF, приводит к развитию гломерулярного эндотелиоза с клиническими проявлениями, аналогичными ПЭ [12]. 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 тирозин-киназы) [26], что подтверждает значение блокады VEGF как одного из важных патогенетических механизмов гломерулярного повреждения [11, 7]. 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 побочных явлений анти-VEGF-терапии и ПЭ, установленное в последнее время, дало новый импульс к изучению механизмов развития основных «почечных» симптомов последней. Сегодня получены убедительные доказательства того, что при ПЭ дефицит гломерулярного VEGF играет важную роль не только в генезе ренальной дисфункции, но протеинурии и артериальной гипертензии. Как оказалось, подоцитарный VEGF обладает не только паракриной функцией в отношении эндотелиальных клеток, но и аутокринной – в отношении самих подоцитов [27]. В связи с этим есть основания полагать, что нейтрализация VEGF избыточными количествами sFlt-1 приводит к повреждению подоцитов, следствием чего

и является протеинурия [26, 16]. Немногочисленные пока 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 [14], а также наличие подоцитов в моче женщин с ПЭ [15, 4], что подтверждает предположение о роли подоцитарного повреждения в генезе протеинурии и позволяет использовать подоцитирию как ранний маркер ПЭ. Выявление в нашем исследовании экскреции подоцина у пациенток с ПЭ и ее отсутствие у здоровых беременных женщин 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», что согласуется с другими нашими результатами.

Заключение

Полученные нами результаты дают основания предполагать, что «ранняя» ПЭ – это тяжелое заболевание беременных женщин, первично поражающее плаценту и приобретающее системный характер вследствие генерализации поражения сосудистого эндотелия, являющегося результатом дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами плацентарного происхождения. «Своевременную» ПЭ, в отличие от нее, 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 артериальной гипертензией, но и здоровых женщин в III триместре беременности [33, 32]. С этой позиции ПЭ представляет собой крайне выраженное проявление эндотелиоза [33], а «ранняя» ПЭ, с нашей точки зрения, вероятно, может рассматриваться как его катастрофический вариант, характеризующийся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом для матери и плода. Для развития «ранней» ПЭ необходимо сочетание беременности с дополнительными факторами риска эндотелиального повреждения (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

1. Боброва ЛА. Поражение почек при наследственных и приобретенных тромбофилиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
2. Шилов ЕМ, Козловская НЛ, Метелева НА и др. Клинические проявления нефропатии, связанной с антифосфолипидным синдромом, при первичном антифосфолипидном синдроме // Тер. архив. 2003. Т. 75. № 6. С. 22–27.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2008. С. 32.
4. Aita K, Etob M, Hamada H. et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia // *Nephron. Clin. Practice.* 2009. Vol. 112. P. 65–70.
5. Ballermann BJ. Glomerular endothelial cell differentiation // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 1668–1671.
6. Baumvull A, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestation and molecular mechanisms // *Nephron. Clin. Pract.* 2007. Vol. 106. P. 72–81.
7. Bolle G, Patey N, Cazajous G. et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 682–685.
8. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M. et al. 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. Vol. 20 (1). P. 9–14.
9. Cohen AW, Burton NG. Nephrotic syndrome due to preeclamptic nephropathy in hydatidiform mole and coexistent fetus // *Obstet. Gynecol.* 1979. Vol. 53. P. 130–134.
10. Dekker GA, de Vries JJP, Doelitzsch PM. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. P. 1042–1048.
11. Eremina V, Jefferson A, Kowalewska J. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1129–1139.
12. Eremina V, Sood M, Haigh J. et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 707–716.
13. Fisher KA, Abuja S, Luger AM. et al. Nephrotic proteinuria with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977. Vol. 129. P. 643–646.
14. Garovic V, Wagner S, Petrovic L. et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 1136–1143.
15. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia // *Am. J. Obst. Gynecol.* 2007. Vol. 196. P. 320–327.
16. Henao D, Saleem MA, Cadavid AP. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis // *Hypertens. Pregnancy.* 2009. Vol. 1. P. 1–11.
17. Hertig A, Watnick S, Strevens H. et al. How should women with pre-eclampsia be followed up? New insights from mechanistic studies // *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2008. Vol. 4. P. 503–509.
18. Ihle BU, Long P, Oats J. Early onset preeclampsia: Recognition of underlying renal disease // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1987. Vol. 294. P. 79.
19. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy // *Heart.* 2004. Vol. 90. P. 1499–1504.
20. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE. et al. Preeclampsia: a renal perspective // *Kidney Intern.* 2005. Vol. 67. P. 2101–2113.
21. Lafayette RA, Druzin M, Sibley R. et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia // *Kidney Int.* 1998. Vol. 54. P. 1240–1249.
22. Lee RM, Brown MA, Branch DW. et al. Anticardiolipin and anti-B2 glycoprotein-I antibodies in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. P. 294–300.
23. Levine RJ, Maynard SE, Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 672–683.
24. Maynard SE, Min JY, Lim KH. 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. Vol. 111. P. 649–658.
25. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD. et al. Glomerular ultrafiltration in normal and pre-eclamptic pregnancy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 648–652.
26. Muller-Deile J, Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy // *J. of Pregnancy.* 2011. Vol. 2011. 6 pages. Article ID 176973.
27. Muller-Deile J, Worthman K, Saleem I. et al. The balance of autocrine VEGF-A and VEGF-C determines podocyte survival // *Am. J. Physiol. – Renal Physiol.* 2009. Vol. 297. P. 1656–1667.
28. Norris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia // *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2005. Vol. 1 (2). P. 98–114.
29. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N. et al. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy // *Hypertension.* 2009. Vol. 53. P. 812–818.
30. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease // *Circulation.* 2011. Vol. 123. P. 2856–2869.
31. Saudan P, Brown MA, Buddle ML. et al. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 105. P. 1177–1184.
32. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2281–2284.
33. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A. et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and preeclampsia // *Br. J. Obst. Gynecol.* 2003. Vol. 110. P. 831–836.
34. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 1–22.

Дата получения статьи: 22.02.13
Дата принятия к печати: 15.05.13