

Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии

И.Г. Никольская¹, Е.И. Прокопенко², А.В. Ватазин², Т.С. Будыкина¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 110000 Россия, Москва, ул. Покровка, дом 22А

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110 Россия, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2,

Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of sFlt-1/PlGF ratio in the prediction and diagnosis of preeclampsia

I.G. Nikolskaya¹, E.I. Prokopenko², A.V. Vatazin², T.S. Budikina¹

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 110000 Moscow, Russian Federation, Pokrovka str., 22A

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110 Moscow, Russian Federation, Shchepkina str., 61/2

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, преэклампсия, ангиогенные факторы, растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1, плацентарный фактор роста

Резюме

Цель работы: сравнить уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов в различные сроки беременности, осложненной и неосложненной ПЭ у пациенток с ХБП и оценить значение коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике ПЭ у женщин с заболеваниями почек.

Методы: у 130 беременных с ХБП в различные сроки гестации определялись в сыворотке крови уровни антиангиогенного фактора sFlt-1 и ангиогенного фактора PlGF с расчетом коэффициента sFlt-1/PlGF. Полученные результаты сравнивались у пациенток с ПЭ и без ПЭ. Для определения прогностической ценности коэффициента sFlt-1/PlGF выполнялось построение ROC-кривых с оценкой качества прогноза.

Результаты: у пациенток с ХБП и ПЭ во втором триместре гестации медиана PlGF была значимо ниже по сравнению с женщинами без ПЭ: 134 (7-2113) пг/мл против 317 (59-2203) пг/мл, $p=0,001$, а медиана коэффициента sFlt-1/PlGF – достоверно выше: 9,87 (1,86-701) против 4,57 (0,69-19,2), $p=0,001$. Наиболее выраженное повышение коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре наблюдалось у беременных с ранней (до 34 недель беременности) ПЭ по сравнению с пациентками без ПЭ: 30,1 (2,37-701) против 4,66 (0,79-17,1), $p=0,00009$. В группе пациенток с ПЭ тенденция к росту коэффициента sFlt-1/PlGF наблюдается за 5 недель до родов, а за 3 недели его значение достоверно превышало соответствующий показатель при неосложненной беременности. При индивидуальных значениях коэффициента sFlt-1/PlGF выше 6,3 во втором триместре беременности риск ПЭ был повышен, а при значении коэффициента выше 20,7 ПЭ развивалась у всех беременных.

Выводы: определение коэффициента sFlt-1/PlGF является ценным методом прогнозирования и ранней диагностики ПЭ у беременных с ХБП.

Адрес для переписки: Ирина Георгиевна Никольская

Телефон: 8 (495) 625-63-17 E-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Abstract

Aim: to compare the levels of angiogenic and antiangiogenic factors in different periods of pregnancy complicated or not complicated by PE, in patients with CKD and assess the significance of sFlt-1/PlGF ratio in the prediction and diagnosis of PE in women with kidney disease.

Methods: in 130 pregnant women with CKD at different stages, the gestation serum levels of sFlt-1 and PlGF have been determined, and the sFlt-1/PlGF ratio was calculated and compared in patients with and without PE. To determine the prognostic value of the sFlt-1/PlGF ratio, the ROC-curves were plotted and the quality of prognosis was assessed.

Results: in CKD patients who develop PE compared with women without PE, the median PlGF in the second trimester of pregnancy were significantly lower – 134 (7-2113) pg/ml vs 317 (59-2203) pg/ml, $p=0.001$, and the median sFlt-1/PlGF ratio was significantly higher: 9.87 (1.86-701) vs 4,57 (0.69-19.2), $p=0.001$. sFlt-1/PlGF ratio was substantial increased in the second trimester in women with early (before 34 weeks gestation) PE compared to patients without PE: 30.1 (2.37-701) vs 4.66 (0.79-17.1), $p=0.00009$. In patients with PE an upward trend in sFlt-1/PlGF ratio was observed 5 weeks before delivery, while 3 weeks before delivery it was significantly higher than the that for uncomplicated pregnancy. An increased risk of PE was observed in the individual values of the sFlt-1/PlGF ratio above 6.3 in the second trimester of pregnancy, and PE developed in all pregnant women with the ratio above 20.7.

Conclusions: an assess of the sFlt-1/PlGF ratio is a powerful method of prediction and early diagnosis of PE in pregnant patients with CKD.

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, preeclampsia, angiogenic markers, sFlt-1, PlGF

Введение

Преэклампсия (ПЭ) – акушерское осложнение, которое является одним из основных причин материнской и перинатальной смертности. Оно развивается после 20 недель беременности и проявляется артериальной гипертензией, часто сочетающейся с протеинурией, в некоторых случаях – с отеками [1, 3, 4, 5]. Патогенез ПЭ до настоящего времени окончательно не ясен, но, согласно современной концепции, ключевую роль в развитии ПЭ играет плацента [1, 5]. ПЭ развивается вследствие дефекта плацентации и неполноценного ремоделирования сосудов миометрия – процессов, приводящих к ишемии плаценты. Состояние ишемии, в свою очередь, способствует гиперпродукции мощного антиангиогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы1 (sFlt-1), являющейся растворимым рецептором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Эта гиперпродукция ингибирует циркулирующие в крови факторы ангиогенеза – VEGF и плацентарный фактор роста (PlGF), вызывая их дефицит. Дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов ангиогенеза, в конечном счете, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, приводящей к системному эндотелиозу и, как следствие, к полиорганной недостаточности [2, 3, 6, 7, 8].

Поражение почек при ПЭ рассматривается как особый тип тромботической микроангиопатии на фоне эндотелиоза почечных клубочков с окклюзией просвета капилляров гломерул и характерными для ПЭ симптомами [3]. Наиболее сложна диагностика ПЭ у пациенток с ХБП, т.к. исходное нефрологическое заболевание, изначально проявляя себя артериальной гипертензией, протеинурией и отеками, может привести к гипердиагностике ПЭ и ошибочным ре-

шениям о необходимости экстренного досрочного родоразрешения. Также не исключается и недооценка наличия ПЭ и/или степени ее тяжести. Между тем, правильно поставленный диагноз определяет дальнейшую тактику ведения таких пациенток: либо требуется родоразрешение (в случае ПЭ необходимо убрать плаценту), либо допускается пролонгирование беременности на фоне лечения нефрологического или урологического заболевания. Сходную с клинической и лабораторной картиной ПЭ симптоматику могут проявлять самые разные заболевания почек: хронический гломерулонефрит, системная красная волчанка, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс с развитием во время беременности выраженного гидронефроза, поликистозная болезнь почек, диабетическая нефропатия и т.д. [4]. При формальном подходе к диагностике ПЭ данный диагноз может быть с легкостью поставлен подавляющему числу беременных с ХБП, а значит и родоразрешение в таких ситуациях может ошибочно выполняться даже в те сроки гестации, при которых перспективы выживания новорожденного далеко неоднозначны.

Определение маркеров ангиогенеза в последнее десятилетие стало ценным дополнительным методом прогнозирования и диагностики ПЭ [2, 7, 8]. Высокие показатели sFlt-1 и ангиогенного коэффициента sFlt-1/PlGF, а также низкие концентрации PlGF в сыворотке крови при ПЭ единодушно отмечались всеми исследователями, изучавшими данные маркеры ПЭ, однако единое мнение о патологических значениях вышеуказанных параметров как критериев, свидетельствующих о необходимости родоразрешения, к сожалению, до сих пор не сформировано [2, 7, 8, 13, 15]. Имеется ряд работ, демонстрирующих, что низкомолекулярные гепарины способны повышать уровень PlGF в сыворотке крови, оставляя

неизменными показателями sFlt-1 [14]. Ангиогенные и антиангиогенные показатели изучались и среди пациенток с заболеваниями почек [9, 10, 11, 12], но консенсуса в отношении их ценности в диагностике ПЭ у данной группы женщин, равно как и уровня их нормальных и патологических значений до настоящего времени также не существует. Особенно это касается беременных с хронической почечной недостаточностью.

Цель исследования: сравнить уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов в различные сроки беременности, осложненной и не осложненной ПЭ, у пациенток с ХБП и оценить значение коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике ПЭ у женщин с заболеваниями почек.

Материалы и методы

В исследование были включены 130 беременных с ХБП различных стадий – 93 пациентки без преэклампсии (ПЭ) и 37 – с развившейся ПЭ, а также 8 здоровых беременных без ПЭ. Критериями исключения из исследования являлись: многоплодная беременность, отсутствие информированного согласия на включение в исследование.

Всем пациенткам, которые планировали беременность и постоянно принимали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, было рекомендовано отменить эти препараты до наступления беременности. Если беременность была незапланированной, то препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и статины отменяли сразу же после подтверждения беременности. На этапе предгравидарной подготовки пациентки принимали гестаген-содержащие медикаменты – дюфастон или утрожестан. До беременности препараты назначались во вторую фазу менструального цикла с продолжением терапии в непрерывном режиме с момента положительного теста на беременность до 20 недель гестации и с постепенной их отменой в течение недели. Женщинам, не планировавшим беременность, эти препараты назначались в ранние сроки гестации. Пациенткам с ХБП, начиная с предгравидарной подготовки или с ранних сроков беременности в случаях, если такая подготовка не была проведена, и до родоразрешения проводилось п/к введение низкомолекулярного гепарина 1-2 раза в сутки или нефракционированного гепарина в ингаляциях через небулайзер по 12,5-25 тыс. ЕД 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Показаниями к терапии нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами являлись хроническая почечная недостаточность, хроническая артериальная гипертензия, а также протеинурия с потерей белка более 2 г в сутки. Всего гепаринотерапия была проведена 105 (85%) беременным. Антикоагулянты отменялись не позже чем за 12 часов до родов. Гепаринотерапия возобновлялась в первые сутки послеродового периода, но не ранее, чем через 6 часов после родов, и продолжалась до 5-6 недель. Все женщины с ХБП во время беременности также принимали антиагреганты – диглиридазол по 75 мг 3 раза в сутки или ацетилсалициловую кислоту 75-100 г/сут.

ПЭ диагностировалась при появлении (или нарастании тяжести) АГ в сочетании с протеинурией не менее 300 мг/сут после 20-й недели беременности и отсутствия других причин повышения АД и появления белка в моче. У женщин с ХБП и исходно имевшейся протеинурией ПЭ констатировалась при неуклонном нарастании протеинурии в сочетании с появлением/усугублением АГ. Дополнительным признаком, свидетельствующим в пользу ПЭ, считалось нарастающее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии. Хроническая АГ диагностировалась при повышении систолического АД выше 140 мм рт.ст., а диастолического АД – выше 90 мм рт.ст., выявленном до беременности или при сроке беременности до 20 недель. Критериями АГ во время беременности было повышение АД выше 140/90 мм рт.ст. или повышение систолического АД на 30 мм рт.ст., а диастолического АД – на 15 мм рт.ст. по сравнению с соответствующими средними значениями АД у данной беременной, зарегистрированными до 20 недели беременности.

Концентрации PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных женщин определяли с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тест-систем Elecsys PlGF и Elecsys sFlt-1 концерна «Хоффман-Ля-Рош» (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas e411 той же фирмы.

Забор крови у всех беременных проводился из локтевой вены утром, натощак в количестве 5-6 мл в пробирку без консерванта и антикоагулянта. Проба крови отстаивалась при комнатной температуре в течение одного часа, после чего подвергалась центрифугированию для отделения сыворотки, которая разливалась на аликвоты и хранилась при температуре -80° С для возможного последующего биохимического исследования. Концентрации sFlt-1 и PlGF в каждом образце определялись параллельно. Для каждого образца был рассчитан коэффициент sFlt-1/PlGF.

Статистическая обработка данных. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение»; показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как «медиана (минимум-максимум); число пациентов»; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Сравнения групп пациентов по показателям с нормальным распределением проводились с использованием Т-критерия для двух независимых выборок без предположения равенства дисперсий. Показатели с распределениями, отличающимися от нормального, сравнивались при помощи непараметрических критериев.

риев: U-критерий (критерий Манна-Уитни) в случае двух независимых выборок, H-критерий (критерий Крускала-Уоллеса) – для более чем двух независимых выборок. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера либо критерий χ^2 Пирсона. Связи между показателями исследовались при помощи вычисления коэффициентов корреляции Пирсона (для нормально распределенных количественных показателей) либо ранговых коэффициентов корреляции Спирмена (когда хотя бы один показатель является порядковым).

С целью определения прогностической ценности коэффициента sFlt-1/PlGF для выявления ПЭ выполнялось построение ROC-кривых с последующей оценкой качества прогноза. Значения AUC (площадь под ROC-кривой) 0,8...0,9 рассматривались как свидетельствующие об очень хорошем прогностическом качестве модели, 0,7...0,8 – о хорошем, 0,6...0,7 – среднем, 0,5...0,6 – неудовлетворительном прогностическом качестве модели. Для отнесения конкретных случаев к тому или другому классу (разовьётся ПЭ или не разовьётся), определяли точки отсечения (cut-off value) коэффициента sFlt-1/PlGF.

В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

Группы беременных с ХБП с ПЭ и без ПЭ достоверно не различались по возрасту, по основному

нефрологическому диагнозу и по стадиям ХБП. Хотя в группе беременных с ПЭ доля пациенток с ХБП 3 ст. была выше, различия все же не достигли уровня достоверности (табл.1). В то же время в группе с ПЭ достоверно больше было беременных с артериальной гипертензией (АГ), наблюдавшейся до беременности, и с исходной протеинурией более 2 г/сут. У пациенток с ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ значимо меньше был срок беременности на момент родоразрешения и средняя масса тела новорожденных, что вполне закономерно.

Во втором триместре беременности уровни sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF внутри групп с ПЭ и без ПЭ достоверно не различались при различных стадиях ХБП, а также не различались у беременных без заболеваний почек и беременных с ХБП, не развивших ПЭ (здоровых женщин с ПЭ не было в исследовании) (табл. 2).

По уровню ангиогенного фактора sFlt-1 во втором триместре беременности пациентки с ПЭ и без ПЭ достоверно не различались, имелась только тенденция к более высокому уровню при ПЭ при ХБП ст.1-2 ($p=0,118$). Зато по уровню PlGF беременные с ПЭ и без ПЭ значимо различались при ХБП 1-2 ст. и в группе ХБП в целом. Уровень ангиогенного фактора PlGF был достоверно ниже в группах с ПЭ: в группе ХБП 1-2 ст. без ПЭ уровень PlGF составил 317 (59-2203) пг/мл, а в группе с ПЭ – 135 (15-985) пг/мл, $p=0,005$; в группе ХБП в целом у пациенток без ПЭ медиана PlGF – 317 (59-2203) пг/мл, а у беременных с ПЭ – 134 (7-2113) пг/мл,

Таблица 1

Основные характеристики групп пациенток, страдавших ХБП, с преэклампсией и без преэклампсии

Показатели		Группа с ПЭ (n=37)	Группа без ПЭ (n=93)	p
Возраст на момент родов, лет		29,6 ± 3,99; 37	29,8 ± 4,93; 92	0,807
Распределение по стадиям ХБП	1	17 (45,9%)	58 (62,4%)	0,149
	2	7 (18,9%)	15 (16,1%)	
	3	13 (35,1%)	16 (17,2%)	
	4	0 (0%)	3 (3,2%)	
	5	0 (0%)	1 (1,1%)	
Распределение по нозологиям*	ХГН	14 (37,8%)	48 (51,6%)	0,281
	АРМВС	9 (24,3%)	24 (25,8%)	
	ХрПН	2 (5,4%)	5 (5,4%)	
	ПП	4 (10,8%)	4 (4,3%)	
	ДН	2 (5,4%)	2 (2,2%)	
	МКБ	2 (5,4%)	2 (2,2%)	
	ХТИН	2 (5,4%)	2 (2,2%)	
	ВН	2 (5,4%)	1 (1,1%)	
Другие	0 (0,0%)	5 (5,4%)		
Пациентки с АГ до беременности		33 (89,2%); 37	26 (28,0%); 93	< 0,00001
Пациентки с исходной протеинурией (> 2 г/сут)		8 (32,0%); 25	3 (5,7%); 53	0,004
Срок родов, недель		37,0 (25,0-39,0); 33	38,0 (28,0-40,5); 93	< 0,00001
Масса новорожденного, г		2640 (600-3630); 33	3100 (1080-4040); 92	0,0002

* ХГН – хронический гломерулонефрит; АРМВС – аномалии развития мочевыводящей системы; ХрПН – хронический пиелонефрит; ПП – поликистоз почек взрослого типа; ДН – диабетическая нефропатия; МКБ – мочекаменная болезнь; ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит; ВН – волчаночный нефрит; другие – редко встречающиеся у беременных заболевания (почечный канальцевый ацидоз, поражение почечных сосудов – реноваскулярная артериальная гипертензия, гломерулонефрит в рамках АНЦА-ассоциированного васкулита)

Таблица 2

Значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших ПЭ в любые сроки и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt-1, пг/мл			PlGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PlGF		
	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>
Здоровые (ст. 0)	2186 (1035-5163); 8	-	-	706 (68-1562); 8	-	-	5,08 (0,69-19,2); 8	-	-
Ст. 1-2	1880 (459-3375); 41	2010 (378-15471); 17	0,118	317 (59-2203); 41	135 (15-985); 17	0,005	4,33 (0,79-16,6); 41	9,53 (1,86-701); 17	0,013
Ст. 3	1803 (1150-5673); 14	1935 (66-13310); 10	0,977	321 (128-1727); 14	141 (7-2113); 10	0,108	5,48 (1,36-17,1); 14	12,9 (2,37-121); 10	0,064
Ст. 4-5	1327 (1173-1482); 2	-	-	731 (149-1313); 2	-	-	5,41 (0,89-9,92); 2	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1760 (1150-5673); 16	1935 (66-13310); 10	0,816	321 (128-1727); 16	141 (7-2113); 10	0,097	5,48 (0,89-17,1); 16	12,9 (2,37-121); 10	0,053
ХБП в целом (ст. 1-5)	1797 (459-5673); 57	1968 (66-15471); 27	0,175	317 (59-2203); 57	134 (7-2113); 27	0,001	4,57 (0,79-17,1); 57	9,87 (1,86-701); 27	0,001
Все	1826 (459-5673); 65	1968 (66-15471); 27	0,215	342 (59-2203); 65	134 (7-2113); 27	0,001	4,57 (0,69-19,2); 61	9,87 (1,86-701); 27	0,001
<i>p</i> 0-ХБП	0,413	-		0,510	-		0,765	-	
<i>p</i> 0-12-345	0,574	-		0,735	-		0,882	-	
<i>p</i> 12-345	0,546	0,863		0,722	0,941		0,663	0,980	

В таблице значения представлены в виде «медиана (минимум-максимум); число пациентов»

$p=0,001$. В стадии 3 и при ХПН (суммарно ХБП 3-5 стадии) различия PlGF только стремились к достоверности – значение – всё-таки превышало 0,05, по-видимому, из-за недостаточного числа пациенток в этих группах. Та же закономерность наблюдалась и для коэффициента sFlt-1/PlGF, только при ХПН различия между группами с ПЭ и без ПЭ почти достигли достоверности ($p=0,053$). Среди всех пациенток с ХБП (1-5 стадии) значение коэффициента sFlt-1/PlGF было значимо выше в группе женщин, у которых беременность осложнилась ПЭ, по сравнению с пациентками без ПЭ: 9,87 (1,86-701) против 4,57 (0,69-19,2), $p=0,001$ (табл. 3).

Далее мы сравнили изучаемые показатели в группах пациенток без ПЭ и с ранней преэклампсией, развившейся до 34 недель беременности (табл. 3). У беременных внутри группы ранней ПЭ значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF, полученных во втором триместре беременности, также не зависели от стадии ХБП. При сравнении групп беременных с ранней ПЭ и без ПЭ по уровню sFlt-1 достоверные различия получены для ХБП 1-2 стадии и для всех пациенток с ХБП – при ПЭ значение sFlt-1 было выше, а при ХБП 3-5 ст. различия стремились к достоверности из-за небольшого числа больных в группах.

Уровень PlGF, измеренный во втором триместре, с высокой достоверностью был ниже при ранней ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ у пациенток с ХБП 1-2 ст. и в группе пациенток с ХБП всех стадий. Коэффициент sFlt-1/PlGF во втором триместре был существенно выше при ранней ПЭ по сравнению с группой без ПЭ у пациенток с ХБП 1-2 ст. (95,5 (6,6-701) против 4,31 (0,79-16,6), $p=0,00001$) и в группе ХБП в целом (30,1 (2,37-701) против 4,66 (0,79-17,1), $p=0,00009$). Различия по sFlt-1/PlGF у беременных с ранней ПЭ и без ПЭ приближаются к уровню достоверности и у беременных с ХБП 3 ст., и в группе ХБП 3-5 ст., несмотря на малое число пациенток в этих группах (табл. 3).

В третьем триместре значения PlGF были достоверно ниже у пациенток, развивших ПЭ, на фоне ХБП 3 стадии, ХПН (ХБП 3-5 ст.) и в группе ХБП всех стадий. У беременных с ХБП 1-2 ст. уровень плацентарного фактора роста был ниже в группе пациенток с ПЭ, но различия не достигали достоверности (табл. 4).

Значения коэффициента sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности были достоверно выше у пациенток с ХБП и присоединением ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ во всех группах, что обуславливает ценность определения коэффициента в эти сроки.

Таблица 3

Значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших раннюю ПЭ (до 34 недель беременности) и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt-1, пг/мл			PlGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PlGF		
	Без ПЭ	ПЭ	p	Без ПЭ	ПЭ	p	Без ПЭ	ПЭ	p
Здоровые (ст. 0)	2186 (1035-5163); 8	-	-	706 (68-1562); 8	-	-	5,08 (0,69-19,2); 8	-	-
Ст. 1-2	1708 (378-3852); 50	4688 (892-15471); 8	0,001	314 (59-2203); 50	72 (15-241); 8	0,00003	4,31 (0,79-16,6); 50	95,5 (6,6-701); 8	0,00001
Ст. 3	1760 (66-5673); 16	2097 (1349-13310); 8	0,172	281 (7-1727); 16	262 (42-2113); 8	0,653	5,88 (1,36-17,1); 16	16,1 (2,37-121); 8	0,153
Ст. 4-5	1327 (1173-1482); 2	-	-	731 (149-1313); 2	-	-	5,41 (0,89-9,2); 2	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1620 (66-5673); 18	2097 (1349-13310); 8	0,115	281 (7-1727); 18	262 (42-2113); 8	0,605	5,88 (0,89-17,1); 18	16,1 (2,37-121); 8	0,129
ХБП в целом (ст. 1-5)	1679 (66-5673); 68	3828 (892-15471); 16	0,001	300 (7-2203); 68	116 (15-2113); 16	0,002	4,66 (0,79-17,1); 68	30,1 (2,37-701); 16	0,00009
Все	1760 (66-5673); 76	3828 (892-15471); 16	0,001	328 (7-2203); 76	116 (15-2113); 16	0,002	4,66 (0,69-19,2); 76	30,1 (2,37-701); 16	0,00008
p 0-ХБП	0,310	-		0,388	-		0,826	-	
p 0-12-345	0,540	-		0,685	-		0,639	-	
III 12-345	0,687	0,505		0,857	0,050		0,341	0,065	

В таблице значения представлены в виде «медиана (минимум-максимум); число пациентов»

Например, в группе ХБП в целом (все стадии) коэффициент sFlt-1/PlGF у пациенток с ПЭ был выше почти в 4 раза по сравнению с беременными, у которых не развилась ПЭ: 15,5 (0,39-309) против 4,31 (0,42-63,7), p=0,002, а в группе женщин с ХПН в случае присоединения ПЭ медиана указанного коэффициента превышала соответствующий показатель при отсутствии ПЭ более чем в 18 раз: 94,4 (2,35-309) против 5,14 (0,86-63,7), p=0,002.

При сравнении ангиогенных/антиангиогенных факторов и коэффициента sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности у пациенток без ПЭ и беременных с поздней ПЭ (развившейся при сроке 34 недели беременности и позднее) оказалось, что коэффициент был значимо выше в общей группе пациенток с ХБП, а при сравнении отдельных стадий ХБП различия приближались к статистической достоверности (табл. 5).

Для оценки эффективности использования индивидуальных значений коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании преэклампсии были построены ROC-кривые. AUC данного коэффициента, определенного во втором триместре беременности у женщин с ХБП, составила 0,815, что свидетельствует об очень хорошем качестве модели предсказания ранней ПЭ

по коэффициенту sFlt-1/PlGF во втором триместре (рис. 1). Точка отсечения 1 с чувствительностью (Ч) метода, максимально близкой к специфичности (С), соответствует значению коэффициента 7,775 (при этом Ч=75%; С=70,6%). Точки отсечения 2 и 3 (2 – с максимальной суммой Ч и С, 3 – с максимальной С метода) совпали на значении коэффициента 20,705. В точке 2 и 3 Ч=62,5%; С=100%.

Для ROC-кривой коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре в предсказании ПЭ, развивающегося как до, так и после 34-й недели беременности, значение AUC 0,718 говорит о хорошем качестве модели предсказания ПЭ в любые сроки по коэффициенту sFlt-1/PlGF во втором триместре (рис. 2). Точка отсечения с Ч метода, максимально близкой к С, соответствует значению коэффициента 6,300 (Ч=66,7%; С=64,9%). В точке отсечения с максимальной суммой Ч и С (Ч=44,4%; С=94,7%) значение коэффициента составило 15,405. При значении коэффициента 20,705 во втором триместре наблюдается максимальная специфичность (100%) предсказания ПЭ в любые сроки, но низкая чувствительность (37%), поэтому при использовании этой точки отсечения можно «пропустить» значительное число случаев развития ПЭ.

Таблица 4

Значения sFlt-1, PIGF и коэффициента sFlt-1/PIGF в третьем триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших ПЭ в любые сроки беременности и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt-1, пг/мл			PIGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PIGF		
	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>
Здоровые (ст. 0)	2112 (853-5235); 13	-	-	599 (259-1697); 13	-	-	2,82 (1,28-14,1); 13	-	-
Ст. 1-2	1912 (337-7333); 62	4441 (119-11272); 13	0,153	491 (80-3007); 62	324 (18-964); 13	0,147	3,79 (0,42-35,5); 62	10,3 (0,39-245); 13	0,042
Ст. 3	2020 (744-9848); 13	2279 (229-12699); 6	0,966	320 (137-2299); 13	28,4 (15-974); 6	0,012	5,18 (0,88-63,7); 13	94,4 (2,35-309); 6	0,029
Ст. 4-5	1224 (904-1502); 3	-	-	550 (178-1430); 3	-	-	1,64 (0,86-8,42); 3	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1712 (744-9848); 16	2279 (229-12699); 6	0,641	332 (137-2299); 16	28,4 (15-974); 6	0,008	5,14 (0,86-63,7); 16	94,4 (2,35-309); 6	0,013
ХБП в целом (ст. 1-5)	1864 (337-9848); 78	2286 (119-12699); 19	0,134	481 (80-3007); 78	259 (15-974); 19	0,009	4,31 (0,42-63,7); 78	15,5 (0,39-309); 19	0,002
Все	1879 (337-9848); 91	2286 (119-12699); 19	0,153	484 (80-3007); 91	259 (15-974); 19	0,004	4,24 (0,42-63,7); 91	15,5 (0,39-309); 19	0,001
<i>p</i> 0-ХБП	0,382	-		0,123	-		0,582	-	
<i>p</i> 0-12-345	0,658	-		0,264	-		0,528	-	
<i>p</i> 12-345	0,795	0,831		0,603	0,058		0,304	0,072	

В таблице значения представлены в виде «медiana (минимум-максимум); число пациентов»

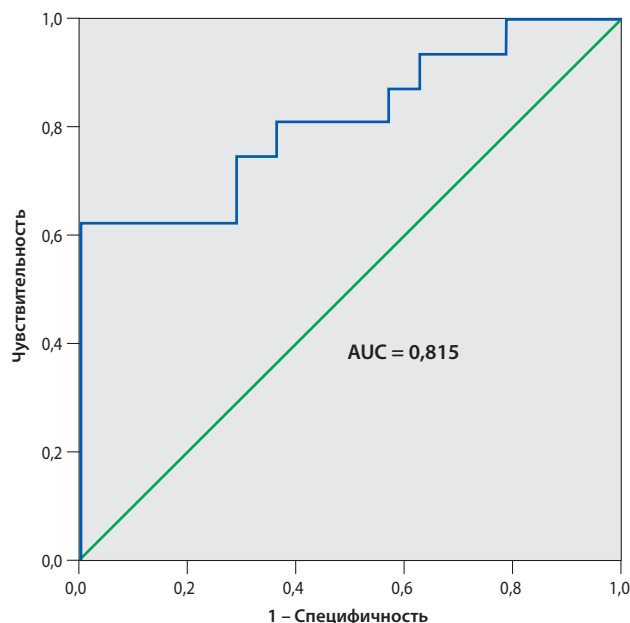


Рис. 1. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PIGF, определенного во втором триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза ранней преэклампсии, площадь под кривой (AUC) = 0,815 (95% ДИ: 0,680-0,950; $p < 0,0001$)

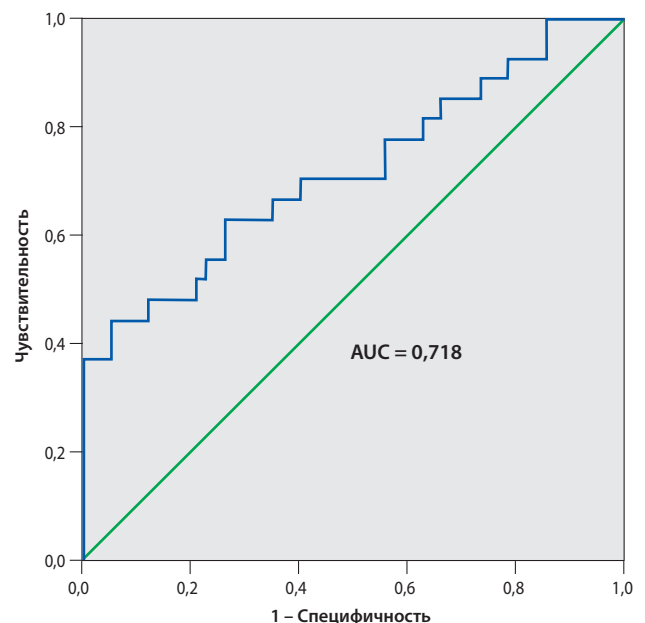


Рис. 2. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PIGF, определенного во втором триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза преэклампсии, развивающейся в любые сроки беременности, AUC = 0,718 (95% ДИ: 0,590-0,841; $p = 0,0012$)

Таблица 5

Значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших позднюю ПЭ (после 34 недель) и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt1, пг/мл			PlGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PlGF		
	Без ПЭ	ПЭ	p	Без ПЭ	ПЭ	p	Без ПЭ	ПЭ	p
Здоровые (ст. 0)	2112 (853-5235); 13	-	-	599 (259-1697); 13	-	-	2,82 (1,28-14,1); 13	-	-
Ст. 1-2	1912 (337-7333); 62	3307 (119-11272); 10	0,444	491 (80-3007); 62	348 (18-964); 10	0,341	3,79 (0,42-35,5); 62	9,32 (0,39-57,6); 10	0,124
Ст. 3	2020 (744-9848); 13	1250 (229-2271); 2	0,381	320 (137-2299); 13	15,3 (15-16); 2	0,019	5,18 (0,88-63,7); 13	79,6 (15,5-144); 2	0,076
Ст. 4-5	1224 (904-1502); 3	-	-	550 (178-1430); 3	-	-	1,64 (0,86-8,42); 3	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1712 (744-9848); 16	1250 (229-2271); 2	0,471	332 (137-2299); 16	15,3 (15-16); 2	0,013	5,14 (0,86-63,7); 16	79,6 (15,5-144); 2	0,052
ХБП в целом (ст. 1-5)	1864 (337-9848); 78	2222 (119-11272); 12	0,749	481 (80-3007); 78	316 (15-964); 12	0,086	4,31 (0,42-63,7); 78	11,0 (0,39-144); 12	0,026
Все	1879 (337-9848); 91	2222 (119-11272); 12	0,813	484 (80-3007); 91	316 (15-964); 12	0,054	4,24 (0,42-63,7); 91	11,0 (0,39-144); 12	0,022
p 0-ХБП	0,382	-		0,123	-		0,582	-	
p 0-12-345	0,658	-		0,264	-		0,528	-	
p 12-345	0,795	0,485		0,603	0,030		0,304	0,182	

В таблице значения представлены в виде «медиана (минимум-максимум); число пациентов»

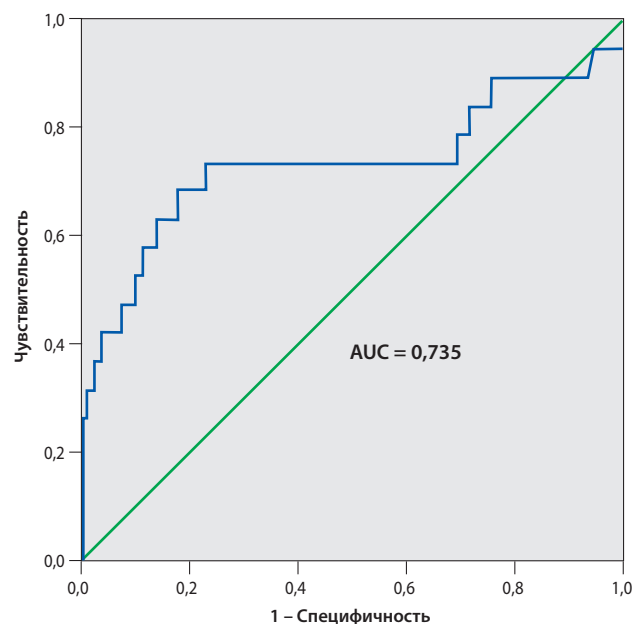


Рис. 3. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PlGF, определенного в третьем триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза преэклампсии, развивающейся в любые сроки беременности, AUC = 0,735 (95% ДИ: 0,582-0,897; p=0,0011)

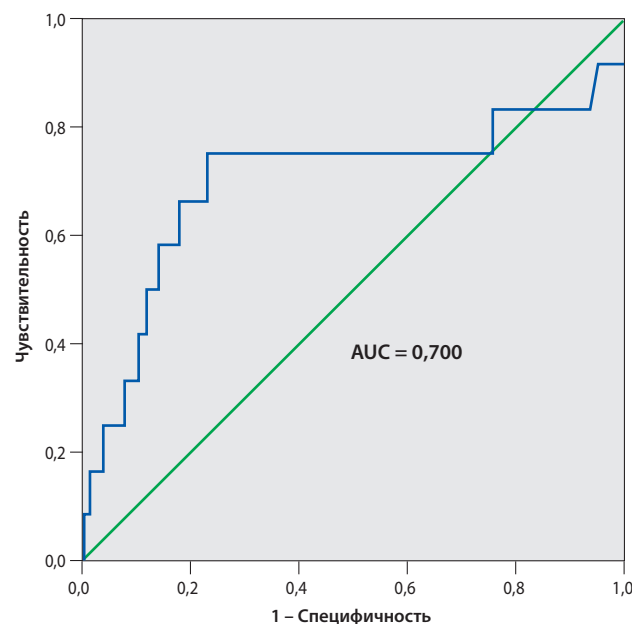


Рис. 4. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PlGF, определенного в третьем триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза поздней преэклампсии, AUC = 0,700 (95% ДИ: 0,494-0,906; p=0,026)

Значение AUC 0,735 свидетельствует о хорошем качестве модели предсказания ПЭ в целом (как ранней, так и поздней) по коэффициенту sFlt-1/PlGF в третьем триместре (рис. 3). Точка отсечения с Ч метода, максимально близкой к С, соответствует значению коэффициента 6,06 (Ч=73,7%; С=73,1%). Точка отсечения с максимальной суммой Ч и С – значение коэффициента 6,53 (Ч=73,7%; С=76,9%). При коэффициенте sFlt-1/PlGF 65,055 С составляет 100% (нет ложноположительных результатов), но Ч метода при этом крайне низка – 26,3%.

Прогностическое качество модели предсказания поздней ПЭ по коэффициенту sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности хорошее – AUC составляет 0,700 (рис. 4). В точке отсечения коэффициента 6,39 Ч метода максимально близка к С (Ч=75%; С=74,4%), а при коэффициенте 6,53 достигается максимальная сумма Ч и С: Ч=75%; С=76,9%. При значении sFlt-1/PlGF, равном 103,775, максимальная Ч (100%) сопровождается крайне низкой специфичностью (8,3%), в силу чего практическое использование данной точки отсечения не целесообразно.

Мы также сравнили динамику коэффициента sFlt-1/PlGF в течение беременности у пациенток, страдавших ХБП, с развившейся ПЭ и без ПЭ (рис. 5, табл. 6). На рисунке 5 видно, что и в группе

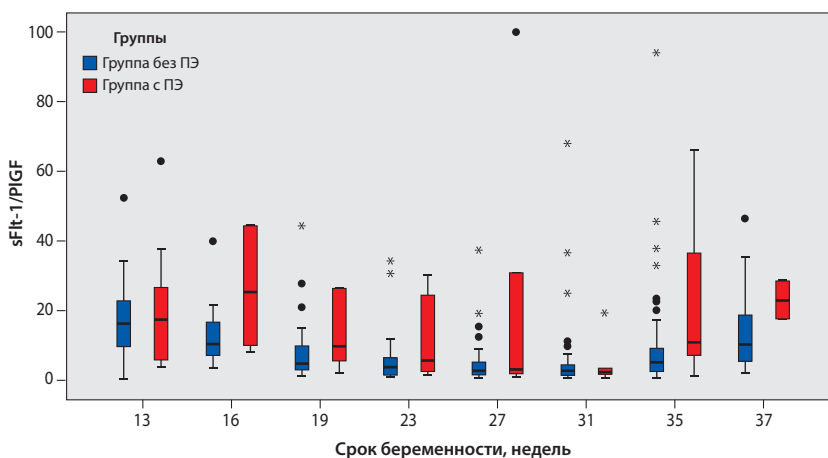


Рис. 5. Динамика sFlt-1/PlGF в течение беременности у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

Таблица 6

Медианы коэффициента sFlt-1/PlGF и вероятность достоверности различий в группах пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ при разных сроках беременности

Срок беременности, нед.	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП без ПЭ	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП и ПЭ	p
13	15,9	17,25	1,000
16	10,03	24,955	0,181
19	4,78	9,87	0,039
23	3,59	5,42	0,118
27	2,59	3,185	0,386
31	2,595	2,22	0,837
35	4,84	11,145	0,012
37	9,85	22,985	0,260

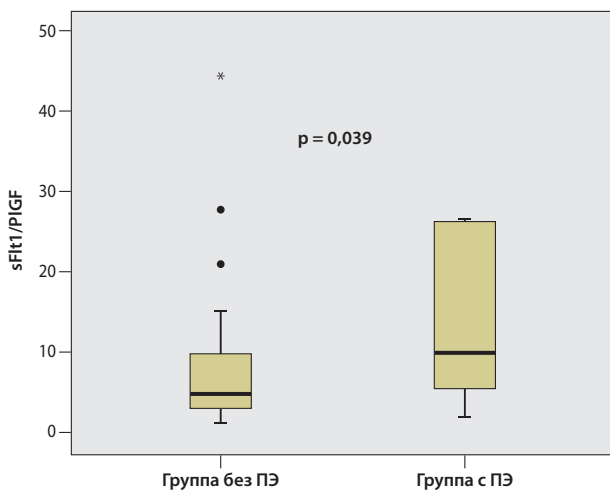


Рис. 6. Коэффициент sFlt-1/PlGF в 19 недель у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

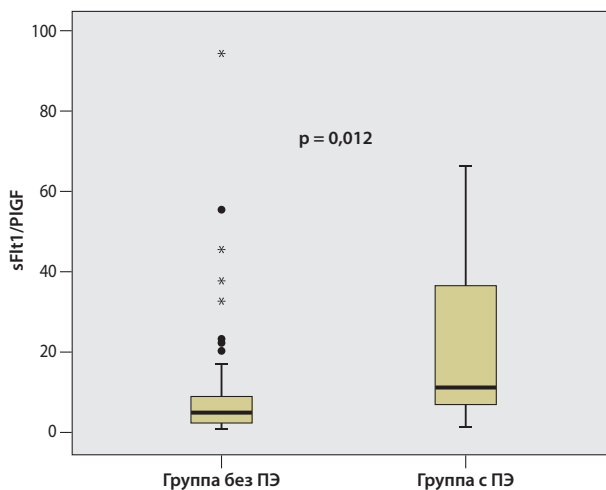


Рис. 7. Коэффициент sFlt-1/PlGF в 35 недель у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

беременных с ПЭ, и в группе без данного осложнения наблюдается сходная динамика: коэффициент sFlt-1/PlGF начинает снижаться после первого триместра, достигает минимума в конце второго-начале третьего триместра, а после 31-й недели беременности начинает возрастать. Но медиана коэффициента у пациенток, у которых впоследствии развилась ПЭ, была выше практически во все сроки беременности по сравнению с беременными без ПЭ, хотя не всегда эти различия были статистически достоверны (табл. 6).

Наиболее яркие различия (достигшие статистической достоверности) проявились при сроках беременности 19 недель и 35 недель: медиана sFlt-1/PlGF в эти сроки была более чем в 2 раза выше у пациенток с ПЭ по сравнению с беременными, у которых этого осложнения не было (рис. 6, 7).

Для того, чтобы соотнести полученные в разные сроки беременности значения коэффициента с реальным сроком родов (который мог значительно отличаться у разных пациенток) и попытаться выяснить, за какой промежуток времени до родоразрешения коэффициент sFlt-1/PlGF начинает быстрее нарастать у женщин с ПЭ в сравнении с пациентками без ПЭ, медиана коэффициента была проанализирована в соответствии с «обратным

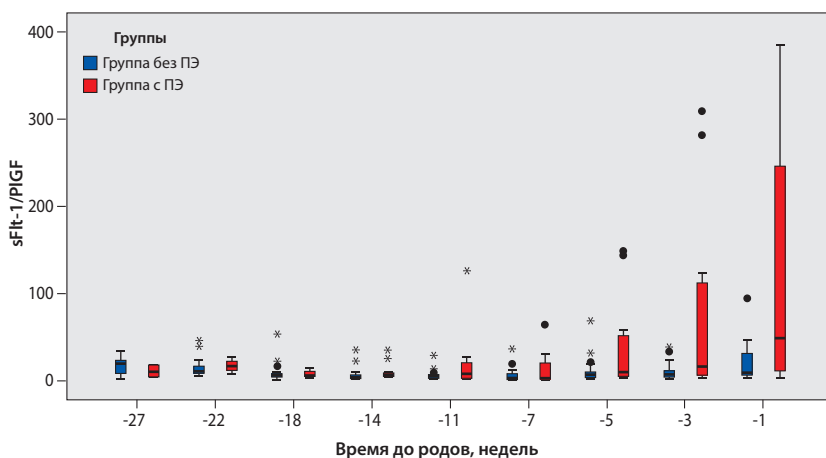


Рис. 8. Динамика sFlt-1/PlGF в зависимости от срока до родов у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

Таблица 7

Медианы коэффициента sFlt-1/PlGF и вероятность достоверности различий в группах пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ в зависимости от срока до родов

Время до родов, нед.	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП без ПЭ	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП и ПЭ	<i>p</i>
-27	18,515	10,39	0,643
-22	10,67	15,83	0,824
-18	3,59	5,52	0,261
-14	3,49	4,9	0,161
-11	2,28	5,335	0,046
-7	3,04	2,415	0,708
-5	6,33	9,95	0,124
-3	5,64	15,47	0,031
-1	8,82	47,395	0,050

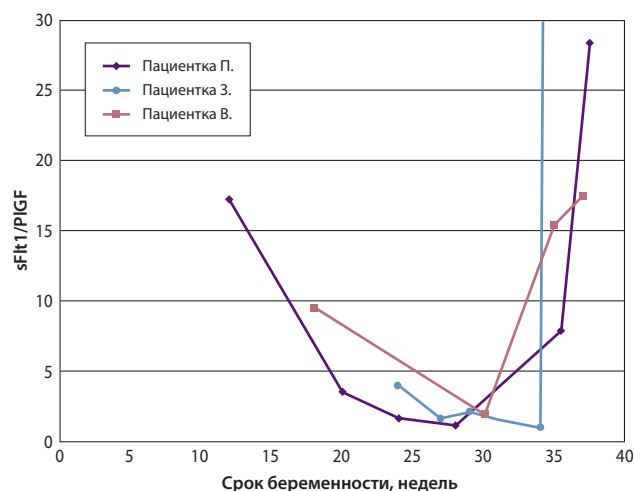


Рис. 9. Индивидуальная динамика коэффициента sFlt-1/PlGF во время беременности у пациенток с ХБП и ПЭ (три клинических примера)

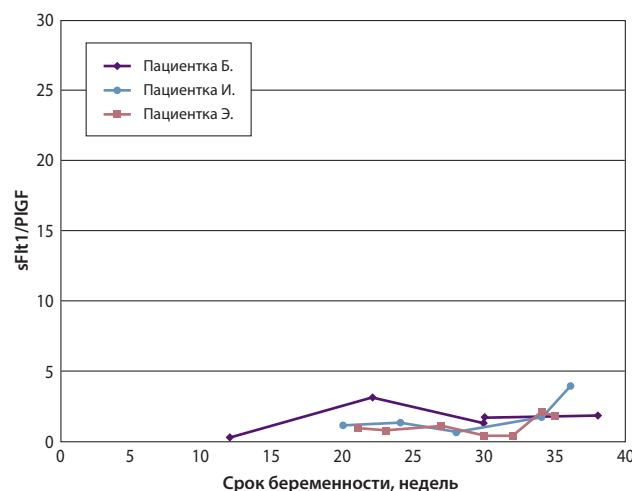


Рис. 10. Индивидуальная динамика коэффициента sFlt-1/PlGF у пациенток с ХБП без ПЭ (три клинических примера)

отсчетом» – на оси абсцисс рис. 8 срок до родов выражается в «минус-неделях». Видно, что умеренные различия наблюдаются уже за 11 недель до родов, но достоверно предсказать ПЭ в этот срок еще сложно, так как за семь недель значения снова не имеют достоверных различий (рис. 8, табл. 7). За пять недель до родов у пациенток с развившейся впоследствии ПЭ наблюдается тенденция к росту коэффициента, а за 3 недели до родов различия становятся достоверными, при этом медиана коэффициента у пациенток с ПЭ почти в 3 раза превышает таковую у беременных без ПЭ: 15,47 против 5,64, $p=0,031$. За одну неделю до родов медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у больных с ПЭ (в большинстве случаев это ситуация уже клинически проявившейся ПЭ) превышает соответствующий показатель у беременных без ПЭ более чем в 5 раз: 47,395 против 8,82, $p=0,05$.

Рассмотрим индивидуальную динамику коэффициента sFlt-1/PlGF во время беременности у пациенток с ХБП на показательных клинических примерах, когда коэффициент определялся в течение беременности не менее 4 раз. На рис. 9 видно, что у женщин с ПЭ во втором триместре коэффициент имел различные значения, хотя при первых измерениях у беременных П. и В. они были выше референсных, но затем у всех пациенток наблюдалось снижение коэффициента (конец второго триместра-начало третьего). После 28-й-30-й недели отмечался быстрый рост sFlt-1/PlGF, причем у пациентки З. повышение коэффициента было очень быстрым, а сам показатель достиг крайне высоких значений.

На рисунке 10 представлена динамика коэффициента у больных с ХБП, у которых не развилась ПЭ. Видно, что значения коэффициента меняются в различные сроки беременности, но даже в поздние сроки не превышают 5, хотя и чуть повышаются после 30-й недели. У всех этих пациенток беременность закончилась своевременными родами без осложнений.

Обсуждение

Прогнозирование и дифференциальная диагностика ПЭ являются важнейшей проблемой ведения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией и особенно – у пациенток с ХБП. Во-первых, риск развития ПЭ у женщин, страдающих ХБП, выше общепопуляционного. Во-вторых, хорошо известно, что основные диагностические критерии преэклампсии – АГ и протеинурия – являются также и симптомами хронических заболеваний почек. Считается, что у пациенток с ХБП диагностировать ПЭ следует при неуклонном нарастании в динамике исходно имеющих протеинурии и АГ в те сроки беременности, когда развитие ПЭ уже возможно. Однако обострение основного почечного заболевания (например, первичного хронического гломерулонефрита или волчаночного нефрита) также может начинаться в сроки беременности, характерные для ПЭ, и ими-

тировать это грозное осложнение, а выполнение нефробиопсии, являющейся золотым стандартом диагностики почечной патологии, у женщин в поздние сроки беременности с подозрением на ПЭ является достаточно опасной процедурой. Именно поэтому использование новых неинвазивных методов прогнозирования и подтверждения диагноза ПЭ является весьма актуальным.

В нашем исследовании на достаточно большой клинической группе – 130 беременных с ХБП – удалось показать, что уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt-1 и PlGF), а также коэффициента sFlt-1/PlGF не зависели от стадии ХБП. Но при этом значения коэффициента sFlt-1/PlGF на фоне ХБП, определенные во втором и третьем триместрах беременности, были достоверно выше у беременных с последующим развитием ПЭ по сравнению с женщинами, у которых ПЭ не развивалась, как за счет повышения уровня антиангиогенного фактора sFlt-1, так и в результате выраженного снижения PlGF. Наибольшие различия медианы коэффициента во втором триместре наблюдаются при ранней ПЭ (до 34 недель беременности), однако нормальные индивидуальные значения второго триместра не исключают развития поздней ПЭ.

При проведении ROC-анализа для оценки эффективности использования индивидуальных значений коэффициента sFlt-1/PlGF во втором и третьем триместре в прогнозировании ПЭ было показано, что при значении коэффициента выше 6,3 во втором триместре беременности уже повышен риск ПЭ, а при повышении коэффициента выше 20,7 ПЭ развивается у всех беременных. В третьем триместре значения sFlt-1/PlGF выше 6 могут свидетельствовать об очень высоком риске развития ПЭ или начинающейся ПЭ, если же коэффициент выше 65,0, то ПЭ развивается в 100% случаев. Понятно, что большое значение имеет динамика данного показателя в зависимости от сроков беременности. Нам удалось установить, что наиболее выраженные различия коэффициента sFlt-1/PlGF у пациенток, страдавших ХБП, с развившейся впоследствии ПЭ и без ПЭ наблюдались в сроки 19 и 35 недель беременности. Тенденция к устойчивому росту коэффициента sFlt-1/PlGF в группе пациенток с ПЭ появлялась за 5 недель до родоразрешения, а за 3 недели до родов медиана коэффициента у этих женщин становилась достоверно выше по сравнению с беременными без ПЭ.

Следует подчеркнуть, что соотношение sFlt-1/PlGF является более значимым маркером ПЭ, чем раздельное определение этих факторов. Мы считаем, что при значении коэффициента выше 6,3 во втором триместре беременности требуется частое определение его в динамике (не реже 1 раза в неделю) в сочетании с тщательным контролем динамики общего состояния беременной, АД, протеинурии, показателей фетоплацентарного кровотока, а при росте коэффициента до 15,0 и более – срочная госпи-

тализация пациентки. В третьем триместре значения sFlt-1/PlGF выше 6,0 также можно рассматривать как предиктор ПЭ, требующий по крайней мере, более частого и тщательного амбулаторного наблюдения с мониторингом вышеуказанных показателей. Высокие значения и/или дальнейшее нарастание коэффициента в сочетании с прогрессирующей протеинурией и АГ следует трактовать как присоединение ПЭ с соответствующей клинической тактикой.

Нами обращено внимание на более низкие показатели sFlt-1/PlGF в группе обследованных нами пациенток по сравнению с аналогичными предикторами ПЭ в других источниках медицинской литературы [12, 15]. Этот факт мы объясняем антикоагулянтной терапией, примененной у 85% наших пациенток, что согласуется с данными Yinon Y. и др. [14] о повышении показателей PlGF и, соответственно, снижении коэффициента sFlt-1/PlGF на фоне гепаринотерапии. Кроме того, более частый динамический контроль вышеуказанного коэффициента, осуществляемый в данном исследовании, и, вследствие этого, более ранняя диагностика ПЭ с соответствующей лечебной тактикой, не допускающей в большинстве случаев развития тяжелых форм этого осложнения беременности, также могли внести свой вклад в снижение средних значений sFlt-1/PlGF.

Заключение

Таким образом, определение коэффициента sFlt-1/PlGF в динамике во втором и в третьем триместрах беременности у женщин с ХБП является ценным методом прогнозирования и дополнительным методом диагностики и дифференциальной диагностики ПЭ.

Мы считаем, что пациентки с ХБП (особенно имеющие перинатальные потери в анамнезе, снижение почечной функции, хроническую артериальную гипертензию и прегестационную протеинурию) с целью улучшения исхода беременности и снижения вероятности прогрессирования заболевания почек, кроме планирования беременности и индивидуально-протокола наблюдения, нуждаются во время гестации также в динамическом контроле коэффициента sFlt-1/PlGF.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макапария, Ф.А. Червенака, В.О. Бицадзе. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2015. 920с.
2. Иванец Т.Ю., Алексеева М.А., Гончарова Е.А. и др. Маркеры преэклампсии в первом и втором триместрах беременности. Проблемы репродукции. 2012. 3: 83-87.
3. Козловская Н.А., Меркушева А.П., Кирсанова Т.В. и др.

Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Нефрология и диализ. 2013; 15(3): 206-215.

4. Нефрология. Ревматология. Под ред. Николааса А. Буна, Ники Р. Колледжа, Брайдана Р. Уолкера, Джона А. Хантера. Перевод с англ. под ред. Н.А. Мухина. Москва: ООО «Рид Элсивер». 2010. 240с.

5. Преэклампсия: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, А.Е. Мурашко. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 576с.

6. Савельева И.В., Баранов С.В., Рогова Е.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. 12(1): 16-19.

7. Gurnadi JI, Mose J, Handono B. et al. Difference of concentration of placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy. Bio Med Central. 2015. 8: 534-538.

8. Herrais I, Simon E, Gomez-Arriaga P.I. et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. Int J Mol Sci. 2015. 16: 19009-19026.

9. Masuyama H, Nobumoto E, Okimoto N. et al. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. Gynecol Obstet Invest. 2012; 74(4): 274-281.

10. Masuyama H, Sumaki N, Nakatsukasa H. et al. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. Am J Obstet Gynecol. 2006. 194: 551-556.

11. Rolfo A, Attini R, Nusso A.M. et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. Kidney Int. 2012. 83:177-181.

12. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E. et al. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old biomarkers? A prospective study. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. 2015; Article ID 127083, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/127083>.

13. Verloboren S, Galindo A, Schelembach D. et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010. 202 (2): 161-173.

14. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L. et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. Placenta. 2015. 36(2): 121-124.

15. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F. et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med. 2016. 374(1):13-22.

Дата получения статьи: 20.09.2016

Дата принятия к печати: 10.10.2016