



ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ВЫБОР АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

© Ю.Э. Доброхотова¹, Е.Ю. Лысюк², А.С. Оленев³, П.А. Кузнецов¹, Л.С. Джохадзе¹,
А.П. Османова¹, О.В. Макаров¹

¹ Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

² Лаборатория генной терапии ИБГ РАН;

³ Перинатальный центр ГКБ № 24 Департамента здравоохранения, Москвы

Поступила в редакцию: 15.02.2016

Принята к печати: 15.04.2016

■ **Актуальность.** В настоящее время, несмотря на большое количество исследований, первопричины возникновения преэклампсии (ПЭ) остаются неизвестными. В последние годы пристальное внимание уделяется изучению роли сосудистых факторов роста в патогенезе различной акушерской патологии, в том числе и ПЭ. *Целью* нашего исследования было изучить особенности ангиогенного дисбаланса в определении степени тяжести преэклампсии, а также дальнейшую тактику ведения беременных. *Материалы и методы.* Было обследовано 135 беременных: I группа — 50 беременных с преэклампсией средней степени тяжести; II группа — 36 беременных с преэклампсией тяжелой степени тяжести; III группа — 49 беременных с физиологическим течением беременности. Всем пациенткам были проведены специальные исследования — определение уровней проангиогенного (PlGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в сыворотке крови в сроки гестации 28–34 недели. *Результаты.* В ходе нашего исследования мы обнаружили достоверные отличия в содержании сосудистых факторов роста у пациенток в трех группах сравнения. При нарастании тяжести ПЭ снижение проангиогенного плацентарного сосудистого фактора в более значительной степени, чем другие сосудистые факторы, указывает на усугубление патологического процесса и может быть использовано как дополнительный критерий тяжести ПЭ. Уровень сосудистых факторов роста и их соотношение с определенной долей вероятности отражает масштабы эндотелиальной дисфункции, что позволяет прогнозировать возможное время пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ. *Заключение.* Использование сосудистых факторов роста в диагностике и определении степени тяжести преэклампсии, наряду с традиционными клинико-лабораторными исследованиями, позволит оптимизировать акушерскую тактику у этих пациенток.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; сосудистые факторы роста; оптимизация тактики ведения.

PRE-ECLAMPSIA. SELECTION OF OBSTETRIC TACTICS

© Yu.E. Dobrokhotova¹, E.Yu. Lyssuk², A.S. Olenev³, P.A. Kouznetsov¹, L.S. Djokhadze¹,
A.P. Osmanova¹, O.V. Makarov¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNIMU);

² Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences;

³ Perinatal center of clinical hospital № 24, Moscow

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No 2, pp. 16-23

Received: 15.02.2016

Accepted: 15.04.2016

■ **Relevance.** At the present time, despite the large number of studies, the root causes of pre-eclampsia remain unknown. In recent years, attention is paid to the study of the role of vascular growth factors in the pathogenesis of various obstetric pathologies, including pre-eclampsia. *The aim* of our study was to examine the features of the angiogenic imbalance in determining the severity of pre-eclampsia, and further tactics of conducting pregnant women. *Materials and Methods.* 135 pregnant women were examined: I group — 50 pregnant women with pre-eclampsia moderate; II group — 36 pregnant women with pre-eclampsia-severe; Group III — 49 pregnant women with physiological pregnancy. All patients special methods of investigation have been carried out — the definition of levels of pro-angiogenic (PlGF) and anti-angiogenic (sFlt-1, sEng) factors in the serum in 28–34 weeks gesta-

tion. In our study we found significant differences in the content of vascular growth factors in patients in the three comparison groups. **Results.** With an increase in the severity of pre-eclampsia decrease pro-angiogenic placental vascular factors to a greater extent than other vascular factors points to the aggravation of the pathological process and can be used as an additional criterion of pre-eclampsia severity. The level of vascular growth factors and their relationship with a certain probability, reflects the extent of endothelial dysfunction that predicts the best time of prolongation of pregnancy in patients with pre-eclampsia. **Conclusion.** Use of vascular growth factor in the diagnosis and determining the severity pre-eclampsia, along with traditional clinical and laboratory research will optimize the obstetric tactics in these patients.

■ **Keywords:** preeclampsia; vascular growth factors; optimization tactics.

Введение

Частота преэклампсии (ПЭ) в мире в среднем достигает 5–7 % [1–3], ее распространенность среди беременных в Российской Федерации в 2011 году составила 17,4 % от всех закончивших беременность, а в 2012 году — 16,7 % [4]. Преждевременные роды при ПЭ имеют место в 20–30 % случаев, перинатальная заболеваемость составляет 56 %, перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12 % [2, 5, 6]. По данным отечественных авторов, ПЭ занимает третье место (15–25 %) в структуре материнской смертности [7, 8].

Этиология и патофизиология ПЭ до конца не ясны. Преэклампсия является полиэтиологичным заболеванием, характеризующимся генерализованным эндотелиозом, приводящим к спазму сосудов микроциркуляции, с формированием полиорганной недостаточности [6].

Все чаще в медицинской литературе появляются публикации о роли сосудистых факторов роста в развитии различной акушерской патологии, в том числе и ПЭ [9–12]. Доказано, что ПЭ характеризуется снижением концентрации проангиогенного плацентарного фактора роста (PlGF) и увеличением концентрации антиангиогенных факторов, растворимой ФМС-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng), в сыворотке крови беременных [11, 12]. Вероятно, дисбаланс про- и антиангиогенных факторов роста играет ведущую роль в патофизиологии ПЭ. Сосудистые факторы роста могут стать связующим звеном между патологической плацентацией и развитием эндотелиальной дисфункции при ПЭ.

Тактика ведения беременных с ПЭ и сроки родоразрешения зависят от срока гестации и тяжести заболевания. На сегодняшний день выделяют две степени тяжести ПЭ: среднюю (I степень) и тяжелую (II степень) [6, 7, 13, 14]. Основные критерии тяжести заболевания ос-

нованы на данных клинично-лабораторных исследований, которые не всегда объективны и не дают информации об истинной тяжести поражения эндотелия и, следовательно, о масштабах патологического процесса.

В нашей работе мы использовали критерии тяжелой степени ПЭ, предложенные European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (2007) [15].

1. Артериальное давление соответствует как минимум 160/110 мм рт. ст. и более по результатам двух замеров с 6-часовым перерывом.
2. Суточная протеинурия ≥ 2 г/м² /сут (3–5 г/л в сутки в зависимости от роста-весовых показателей).
3. Гипоальбуминемия < 18 г/л.
4. Олигурия ≤ 30 мл/ч или ≤ 400 мл/24 ч.
5. Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л).
6. Задержка роста плода на 4 недели и более.
7. Критические формы ПЭ (тяжелая ретинопатия, острый жировой гепатоз, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек легких).

В настоящее время основным показанием для родоразрешения беременных с ПЭ при недоношенном сроке гестации является ухудшение клинично-лабораторных данных и (или) ухудшение функционального состояния плода. При ПЭ тяжелой степени единственно правильным лечением признано родоразрешение после стабилизации состояния больной не зависимо от срока гестации.

Наиболее спорным, на наш взгляд, является тактика ведения беременных с ПЭ средней степени тяжести в срок до 34 недель. Когда мы говорим о «продолговании» беременности при ПЭ с целью стабилизации состояния пациентки, проведении профилактики РДС-синдрома плода, по сути, мы оттягиваем время перехода средней степени тяжести ПЭ в тяжелую, которая требует уже экстренного родоразрешения, а зачастую и проведения реанимационных

мероприятий. Крайне актуален вопрос поиска дополнительных критериев, указывающих на утяжеление состояния беременной с ПЭ до появления клинических данных полиорганной недостаточности той или иной степени выраженности, когда, возможно, родоразрешение проводится с опозданием и риск материнских осложнений резко возрастает, вплоть до гибели женщины.

В связи с этим определение дополнительных критериев, подтверждающих утяжеление состояния беременной, позволит своевременно начать подготовку к родоразрешению в условиях компенсированного состояния беременной при средней степени тяжести заболевания и определить группу беременных с выраженными нарушениями функции эндотелия при отсутствии клинических проявлениях тяжелой степени ПЭ, требующих досрочного родоразрешения.

Цель настоящего исследования: изучение роли про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести ПЭ и оптимизации тактики ведения пациенток.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования был проведен проспективный анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 135 беременных: I группу (основную) составили 50 беременных с ПЭ средней степени тяжести; II группу (сравнения) — 36 беременных с ПЭ тяжелой степени тяжести; III группу (контрольную) — 49 беременных без тяжелых экстрагенитальных заболеваний, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением беременности.

Всем беременным проведено традиционное общеклиническое обследование, а также исследование уровня проангиогенного (PlGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в сыворотке крови в сроки гестации 28–34 недели. Исследование проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы R&D Systems (Великобритания) в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Все образцы сыворотки анализировали в дублетах.

Математическую обработку полученных данных осуществляли с использованием методов вариационной статистики с помощью пакетов программ Statistica 7 (StatSoft) и Exel 2010

(Microsoft). Все данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение среднего. Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего *t*-критерия Стьюдента для независимых переменных, разницу между группами считали достоверной при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Период пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ в среднем составил $8,12 \pm 1,27$ дня (от 0 до 19 суток).

Срок родоразрешения у беременных с ПЭ достоверно не отличался и в среднем составил $32,73 \pm 0,66$ и $33,21 \pm 0,5$ недели соответственно в I и II группах. Срок родоразрешения беременных группы контроля составил $39,49 \pm 0,21$ недели, что достоверно больше, чем у беременных с ПЭ ($p < 0,05$).

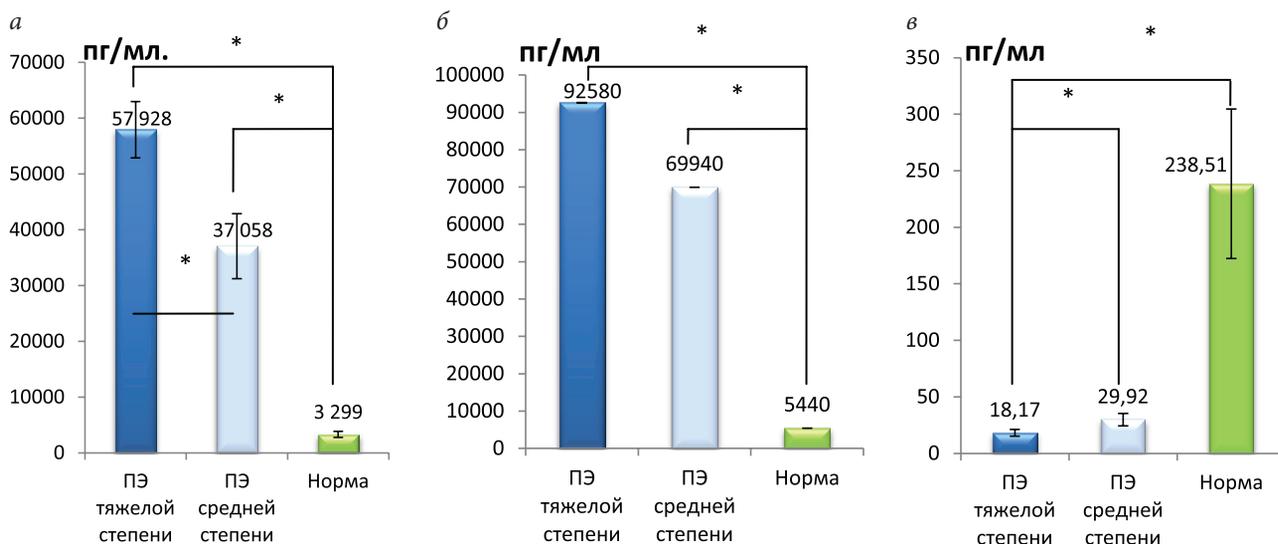
Все пациентки с ПЭ родоразрешены путем операции кесарева сечения, основными показаниями к которому служили нарастание тяжести преэклампсии (74 %) и (или) ухудшение функционального состояния плода (23 %).

В I группе (средняя степень тяжести) средний сывороточный уровень sFlt-1 составил $37058,36 \pm 5840,17$ пг/мл, что достоверно ниже по сравнению со II группой (тяжелая степень тяжести) и достоверно выше по сравнению с беременными III группы (здоровые беременные): $57927,58 \pm 5029,38$ и $3299,38 \pm 544,19$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Средний уровень сывороточного sEng у беременных с ПЭ достоверно выше по сравнению со здоровыми беременными: 69940 ± 1235 пг/мл (I группа), 92580 ± 1782 пг/мл (II группа) и 5440 ± 410 пг/мл (группа контроля) соответственно ($p < 0,05$). Уровень sEng у беременных с тяжелой ПЭ достоверно выше по сравнению с беременными с ПЭ средней степени тяжести ($p < 0,05$) (см. рис. 1).

Средний уровень сывороточного PlGF у беременных с ПЭ достоверно ниже по сравнению со здоровыми беременными: $29,92 \pm 5,5$ пг/мл (I группа), $18,17 \pm 3,01$ пг/мл (II группа) и $238,51 \pm 66,05$ пг/мл (группа контроля) соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ средней степени тяжести уровень PlGF достоверно выше по сравнению с беременными с тяжелой ПЭ ($p < 0,05$) (см. рис. 1).

Для выявления дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами роста нами рассчитан ангиогенный коэффициент *K*, являющийся отношением sFlt-1/PlGF.



Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 1. Уровень ангиогенных факторов у беременных исследуемых групп:
а — sFlt-1; б — sEng; в — PlGF

Уровень ангиогенного коэффициента K у беременных с ПЭ средней степени тяжести в среднем составил $1675,36 \pm 491,09$, что достоверно ниже по сравнению с беременными II группы (тяжелая ПЭ) и достоверно выше по сравнению со здоровыми беременными, уровень ангиогенного коэффициента K у которых составил $3478,66 \pm 418,45$ и $25,28 \pm 8,24$ соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, изменение концентрации ангиогенных факторов роста более выражено при тяжелой степени ПЭ, что свидетельствует о ключевой роли дисбаланса про- и антиангиогенных факторов роста в развитии клинической картины ПЭ и в изменении ангиогенного статуса в зависимости от клинических проявлений и тяжести эндотелиоза.

У беременных I группы сосудистые факторы роста определяли при поступлении (при средней тяжести ПЭ) и непосредственно перед родоразрешением, когда клиничко-лабораторные данные свидетельствовали об утяжелении течения ПЭ.

При нарастании тяжести ПЭ сывороточный уровень sFlt-1 достоверно увеличился в среднем с $27712,23 \pm 5129,5$ до $53654,86 \pm 12018,42$ пг/мл ($p < 0,05$). Напротив, мы наблюдали достоверное снижение концентрации PlGF в сыворотке крови при нарастании тяжести ПЭ с $39,98 \pm 6,68$ до $19,4 \pm 7,26$ пг/мл ($p < 0,05$).

Достоверных отличий между значениями сывороточного sEng при нарастании тяжести процесса не выявлено, однако отмечалась тенденция к увеличению концентрации этого

антиангиогенного фактора роста с 62160 ± 1905 до 99980 ± 2678 пг/мл.

Средний уровень ангиогенного коэффициента K достоверно увеличивался при утяжелении течения ПЭ с $698,55 \pm 60,45$ до $3072,83 \pm 939,21$ ($p < 0,05$).

Нами определена диагностическая ценность метода определения значений сосудистых факторов роста у беременных с ПЭ для оценки степени ее тяжести. Высокочувствительным (62 %) с положительной прогностической ценностью (70 %) и высокоспецифичным (75 %) критерием тяжелой степени ПЭ является снижение проангиогенного сосудистого фактора PlGF до $14,5-42,8$ пг/мл, что указывает на прогрессирование патологического процесса у данной категории больных.

Таким образом, при нарастании тяжести ПЭ именно снижение проангиогенного плацентарного сосудистого фактора в большей степени, чем другие сосудистые факторы, указывает на усугубление патологического процесса и может быть использовано как дополнительный критерий тяжести ПЭ.

В настоящее время период пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ средней степени тяжести зависит только от срока гестации, состояния беременной, функционального состояния плода и эффективности терапии. Однако зачастую мы наблюдаем несоответствие характера клиничко-лабораторных изменений и выраженности патологического процесса, когда ПЭ средней степени тяжести быстро прогрессирует в тяжелую или в кри-

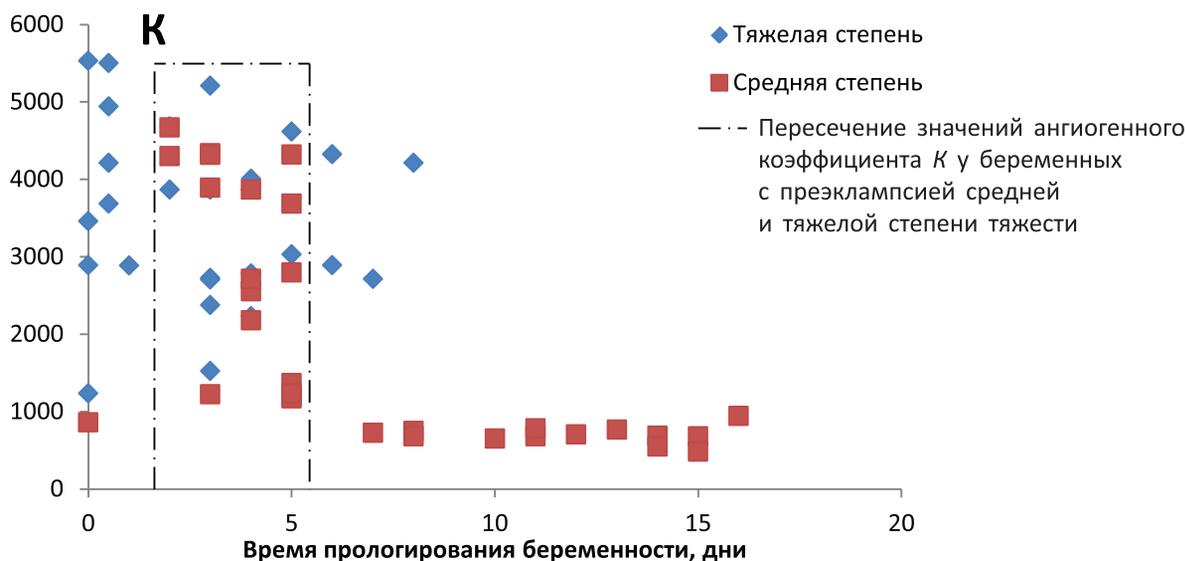


Рис. 2. Зависимость коэффициента K от времени пролонгирования беременности у пациенток с преэклампсией средней степени тяжести

тические ее формы. При анализе полученных данных нами было обнаружено, что значения ангиогенного коэффициента K у беременных с ПЭ средней степени тяжести находились в диапазоне от 480,5079 до 4336,733. У беременных II группы (беременные с тяжелой ПЭ) диапазон значений ангиогенного коэффициента K был от 1235,775 до 5501,467. Значения ангиогенного коэффициента K у беременных

с физиологической беременностью находились в диапазоне от 0,66 до 116,55. Соответственно, у части беременных с ПЭ средней степени тяжести уровень ангиогенного коэффициента K соответствовал значениям, характерным для тяжелой ПЭ (рис. 2).

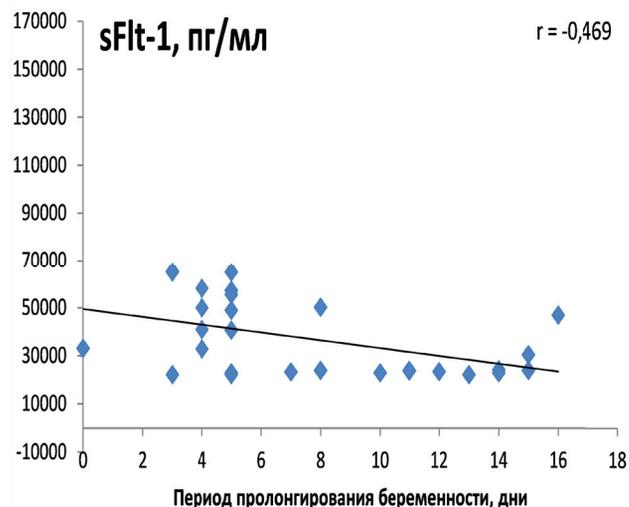
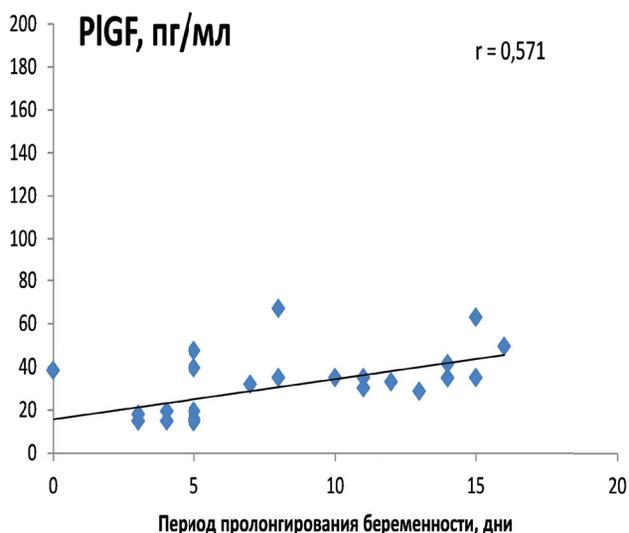
В связи с этим мы проанализировали уровни сосудистых факторов роста в зависимости от времени пролонгирования беременности

Таблица 1

Клинико-лабораторные данные беременных с преэклампсией средней степени тяжести в зависимости от срока пролонгирования беременности

Клинико-лабораторные данные	До 5 дней	> 5 дней	Достоверность, p
Период пролонгирования	4,1 ± 0,69	11,85 ± 1,61	1,42 · 10 ^{-7*}
Мах АДс	152 ± 4,03	157,69 ± 5,16	0,102
Мах АДд	95,67 ± 2,51	98,46 ± 3,02	0,175
Белок в моче	0,46 ± 0,15	0,44 ± 0,23	0,854
Общий белок	59,01 ± 2,53	58,81 ± 1,93	0,903
Альбумин	34,6 ± 2,16	34,23 ± 1,2	0,773
Креатинин	78,13 ± 10,35	78,06 ± 7,41	0,992
АСТ-3	29,63 ± 11,13	34,67 ± 11,95	0,551
АЛТ-3	30,8 ± 17,27	30,79 ± 17,92	0,999
СПБ	0,56 ± 0,19	0,55 ± 0,19	0,973
Коэффициент K	2521,94 ± 664,78	698,55 ± 60,45	9,62 · 10 ^{-5*}

Примечание. * — $p < 0,05$



у пациенток с ПЭ средней степени тяжести: Ia подгруппу составили пациентки с ПЭ средней степени тяжести, у которых время пролонгирования беременности превысило 5 суток ($n = 21$), Ib подгруппу составили беременные со средней степенью тяжести ПЭ, у которых беременность удалось пролонгировать лишь на срок до 5 суток ($n = 29$).

При этом клинико-лабораторные данные соответствовали средней степени тяжести заболевания с отсутствием достоверной разницы между группами (табл. 1).

Нами установлено, что у беременных Ia подгруппы ангиогенный коэффициент K составил $698,55 \pm 60,45$ ($480,5079 - 944,4848$), что достоверно ниже по сравнению с беременными Ib подгруппы, у которых ангиогенный коэффициент K в среднем равен $2521,94 \pm 664,78$ ($859,1667 - 4336,733$) ($p < 0,05$). При этом период пролонгирования беременности у пациенток Ia подгруппы составил в среднем $11,85 \pm 1,61$ дня, что достоверно больше, чем у беременных Ib подгруппы, — $4,1 \pm 0,69$ дня ($p < 0,05$).

Выявлена корреляционная связь между сосудистыми факторами роста, ангиогенным коэффициентом K и длительностью пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ средней степени тяжести. Длительность пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ средней степени тяжести имеет обратную корреляционную связь с величиной ангиогенного коэффициента K (коэффициент корреляции $r = -0,597$) и sFlt-1 (коэффициент корреляции $r = -0,469$) и прямую корреляционную связь с PIGF (коэффициент корреляции $r = 0,571$) (рис. 3).

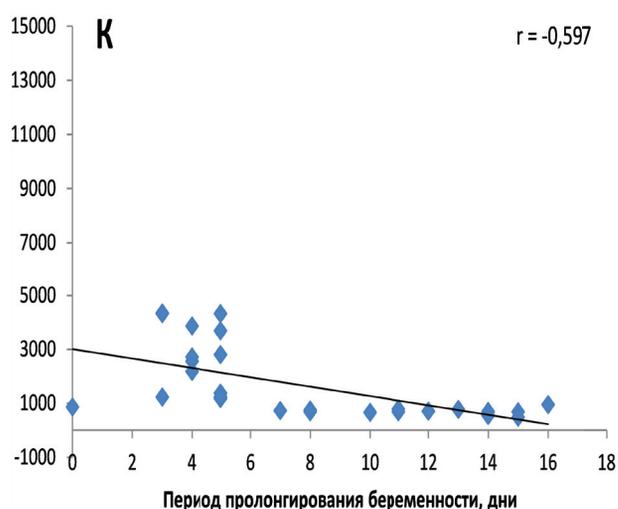


Рис. 3. Корреляция ангиогенных факторов роста, ангиогенного коэффициента K у беременных со средней степенью преэклампсии и периода пролонгирования беременности

Таким образом, уровень сосудистых факторов роста и их соотношение с определенной долей вероятности отражают масштабы эндотелиальной дисфункции, что позволяет прогнозировать возможное время пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ. На основании результатов получен патент № 2477481 (Российская Федерация). МПК G01N33/49. Способ выбора тактики ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Л.С. Джохадзе, И.Н. Винокурова, Е.Ю. Лысюк, А.В. Кибардин; патентообладатель Закрытое акционерное общество «Протеинсинтез», № 2011141357/15; заявл. 13.10.2011; опублик. 10.03.2013 // Бюлл. — 2013. — № 7.

Заключение

При нарастании тяжести ПЭ дисбаланс между сосудистыми факторами роста усиливается, что, вероятно, обусловлено утяжелением генерализованного эндотелиоза, следствием чего является нарастание клиники полиорганной недостаточности.

При определении степени тяжести ПЭ наряду с клинико-лабораторными показателями в качестве дополнительных маркеров следует учитывать уровень сосудистых факторов роста и ангиогенного коэффициента *K*. Степень тяжести ПЭ должна определяться не только выраженностью изменений клинико-лабораторных показателей, но и характером и степенью поражения эндотелия и глубиной дисбаланса антиангиогенных и проангиогенных сосудистых факторов, от которых в конечном счете и будет зависеть длительность пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ. Высокие значения ангиогенного коэффициента *K* могут служить дополнительным критерием необходимости родоразрешения у беременных с ПЭ средней степени тяжести. Применение оценки ангиогенного статуса у беременных с ПЭ позволит реально оценить степень выраженности генерализованного эндотелиоза и уровень поражения эндотелия микрососудистого русла у данной категории пациенток для оптимизации сроков родоразрешения и улучшения прогноза для матери и плода.

Литература

1. Богданов С.В., Волкова Э.Г., Жаворонкова Е.Ю. Гетерогенность гипертензивных состояний у беременных // Материалы 4-го Уральского съезда кардиологов: сб. материалов. – Ханты-Мансийск, 2009. – С. 23–25. [Bogdanov SV, Volkova EG, Zhavoronkova EY. Geterogennost' gipertenzivnykh sostoyaniy u beremennykh. Materialy 4 Ural'skogo s»ezda kardiologov: sb. Materialov. Khanty-Mansiysk; 2009:23-25. (In Russ).]
2. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. 2006:38.
3. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, et al. Eclampsia and preeclampsia: a worldwide health problem for 2000 years. In Critchley H, Maclean A, Poston L, Walker J, eds. Preeclampsia. London: RCOG; 2003.
4. Запорожец Э.Е., Шувалова М.П., Цымлякова Л.М., и др. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма 32 за 2012 год. Российское общество акушеров-гинекологов; ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. – М., 2013. [Zaporozhets EE, Shuvалova MP, Tsymlyakova LM, et al. Osnovnye pokazateli deyatel'nosti sluzhby okhrany zdorov'ya materi i rebenka v Rossiyskoy Federatsii. Statisticheskaya forma 32 za 2012 god. Rossiyskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; FGBU "NTsAGIP im. V.I. Kulakova" Minzdrava Rossii; FGBU "TsNIIOIZ" Minzdrava Rossii. – Moscow; 2013. (In Russ).]
5. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендации. – СПб., 2003. [Mozgovaya EV, Malysheva OV, Ivashchenko TE. Endotelial'naya disfunktsiya pri gestoze. Patogenez, geneticheskaya predraspolozhennost', diagnostika i profilaktika: metod. rekomendatsii. Saint Petersburg; 2003. (In Russ).]
6. Чулков В.С. Особенности течения и исходов беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. – № 7–8. – С. 75–79. [Chulkov VS. Osobennosti techeniya i iskhodov beremennosti u zhenshchin s razlichnymi formami arterial'noy gipertenzii. Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya. 2009;(7-8): 75-79. (In Russ).]
7. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Sukhikh GT, Murashko LE. Preeklampsiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Russ).]
8. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112 (2 Pt 1):359-72. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181801d56.
9. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия у беременных: руководство для врачей. – М., 2010. – 131 с. [Makarov OV, Tkacheva ON, Volkova EV. Preeklampsiya i khronicheskaya arterial'naya gipertenziya u beremennykh: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow; 2010. 131 p. (In Russ).]
10. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:734-41.
11. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46:1077-1085.
12. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
13. Милованова А.П. Анализ причин материнской смертности: руководство для врачей. – М., 2008. –

- 228 с. [Milovanova AP. Analiz prichin materinskoj smertnosti: rukovodstvo dlya vrachej. Moscow; 2008. 228 p. (In Russ).]
14. Masuyama H, et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(3): 314-320. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02453.x.
15. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007; EОГ-ЕОК, 2007. 25:1105-1187.

■ Адреса авторов для переписки

Юлия Эдуардовна Доброхотова — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва.
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Олег Васильевич Макаров — профессор, д-р мед. наук. Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва.
E-mail: profmakarov@mail.ru.

Елена Юрьевна Лысюк — лаборатория генной терапии, ведущая лабораторией, канд. биол. наук ИБГ РАН, Москва.
E-mail: elenlys@gmail.ru.

Антон Сергеевич Оленев — заместитель главного врача по акушерству, канд. мед. наук, Перинатальный центр ГКБ№24 Департамента Здравоохранения, Москва. E-mail: felidis@mail.ru.

Павел Андреевич Кузнецов — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва. E-mail: Poohsmith@mail.ru.

Лела Сергеевна Джохадзе — канд. мед. наук, ассистент акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва. E-mail: anton-b1@mail.ru.

Анна Павловна Османова — клинический интерн кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва. E-mail: annaosmanova92@mail.ru.

Yuliya E. Dobrohotova — Professor, MD. Head of Department of Obstetrics and Gynecology, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNIMU).
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Oleg V. Makarov — Professor, MD. Department Obstetrics and Gynecology, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNIMU).
E-mail: profmakarov@mail.ru.

Elena Yu. Lysyuk — PhD. Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences . Laboratory of Gene Therapy, Head of Laboratory, Moscow. E-mail: elenlys@gmail.ru.

Anton S. Olenev — PhD. Perinatal center of clinical hospital № 24, Moscow, deputy chief physician of obstetrics, Moscow. E-mail: felidis@mail.ru.

Pavel A. Kouznetsov — PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNIMU), Moscow. E-mail: Poohsmith@mail.ru.

Lela S. Djokhadze — PhD, assistant of the Department obstetrics and gynecology The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNIMU), Moscow. E-mail: anton-b1@mail.ru.

Anna P. Osmanova — clinical intern of the Department of Obstetrics and Gynecology, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNIMU). E-mail: annaosmanova92@mail.ru.