

© Р.Р. Темирбулатов, В.Ф. Беженарь, А.В. Смирнов, 2019

УДК [618.3-06 : 616.61-036.12]-079.4

Для цитирования: Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. Нефрология 2019; 23 (1): 45–50. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50

For citation: Temirbulatov R.R., Bezhenar V.F., Smirnov A.V. Differential diagnostics of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 45–50 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50

*Р.Р. Темирбулатов^{*1,3}, В.Ф. Беженарь^{1,2,3}, А.В. Смирнов^{4,5}*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

¹Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ²кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ³Клиника акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ⁵кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

R.R. Temirbulatov^{1,3}, V.F. Bezhenar^{1,2,3}, A.V. Smirnov^{4,5}

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PREECLAMPSIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of obstetrics, gynecology and neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia;

²Department of obstetrics, gynecology and reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia;

³Clinic of obstetrics and gynecology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; ⁴Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; ⁵Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить значимость прогностических маркеров преэклампсии – sFlt-1 и PlGF в дифференциальной диагностике преэклампсии и хронической болезни почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** произведён отбор пациенток, у которых было получено и подписано информированное добровольное согласие с последующим забором образца крови в III триместре беременности. В исследуемую группу вошли 36 пациенток с преэклампсией (ПЭ), в группу сравнения – 46 беременных женщин с ХБП и в контрольную группу (КГ) – 40 соматически здоровых пациенток с физиологически протекающей беременностью. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Были выявлены существенные различия уровней сывороточного sFlt-1 и PlGF: между ПЭ и группой сравнения (ХБП), а также между ПЭ и контрольной группой (КГ), тогда как между КГ и ХБП не было обнаружено различий. Уровень белка sFlt-1 был значительно увеличен в ПЭ по сравнению с ХБП и КГ (5.12- и 4.25-кратно выше соответственно). Уровни сывороточного PlGF были значительно уменьшены в ПЭ относительно ХБП и КГ (в 17,4 и 12,5 раза ниже соответственно). Отношение sFlt-1/PlGF было значительно увеличено в ПЭ по сравнению с ХБП и контрольной группой (примерно в 25 раз выше в обеих группах), но существенной разницы между группой с ХБП и КГ не было выявлено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Таким образом, определение отношения sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF может быть использовано при дифференциальной диагностике преэклампсии и хронической болезни почек.

Ключевые слова: преэклампсия, хроническая болезнь почек, дифференциальный диагноз, ангиогенные факторы

ABSTRACT

THE AIM: To assess the significance of prognostic markers of preeclampsia – sFlt-1 and PlGF in the differential diagnosis of preeclampsia and chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS:** patients whom signed informed consent, was taken samples of blood in the third trimester of pregnancy. The study group included 36 patients with preeclampsia, the comparison group of 46 pregnant women with CKD and the control group included 40 healthy patients, with pregnancy without complication. **RESULTS:** Significant differences in the levels of serum sFlt-1 and PlGF were found: between the PE and the comparison group (CKD), as well as between the PE and the control group (CG), whereas no differences were found between the CG and CKD. The sFlt-1 level was significantly increased in PE compared with CKD and KG (5.12-fold and 4.25-fold higher, respectively). Serum PlGF levels were significantly reduced in PE relative to both CKD and KG (17.4 and 12.5 times lower, respectively). The sFlt-1/PlGF ratio was significantly increased in PE compared with CKD and the control group (approximately 25 times higher in both groups), but there was no significant difference between CKD and CG. **CONCLUSION:** Thus, the definition of the relationship sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF can be used in the differential diagnosis of preeclampsia and chronic kidney disease.

Keywords: preeclampsia, chronic kidney disease, differential diagnosis, angiogenic factors

*Темирбулатов Р.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 4. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии. Тел.: 8(931)223-40-93, E-mail: rinattmr@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к сложной взаимосвязи между почками и плацентой появился с самого начала развития современной медицины. Важность дифференциального диагноза между существующей патологией почек, усугубляющейся во время гестации и беременностью, осложненной протеинурией и гипертензией, была подчеркнута более века назад [1]. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) и преэклампсии (ПЭ) увеличивается. Преэклампсия осложняет 12–21 % всех беременностей [1, 2], в то время как хроническая болезнь почек поражает 2–3 % женщин детородного возраста [3, 5].

Дифференциальная диагностика между ПЭ и ХБП по-прежнему остаётся актуальной проблемой. Определения обоих этих заболеваний были недавно пересмотрены, и в одном, и в другом направлениях ведутся активные исследования в поисках путей ранней диагностики [4, 5]. Гломерулонефрит, так же как и другие системные воспалительные заболевания, может дебютировать, рецидивировать и прогрессировать во время беременности. Поражения клубочков, такие как IgA-нефропатия, могут вызывать протеинурию или гипертензию, в том числе во время беременности [6, 7]. Отличие преэклампсии от ХБП имеет важное клиническое значение. Так как для клинической картины ПЭ характерно более агрессивное и бурное течение, то при тяжёлых формах рационально досрочное родоразрешение, в то время как в случае ХБП целесообразна тактика выжидания и наблюдения [2].

Недавние исследования подчеркнули связь между ПЭ и развитием терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в отдалённом периоде [5, 7]. В частности, в одном из проведённых когортных исследований более чем одного миллиона женщин с наличием от одной до трёх беременностей, сообщается, что ПЭ можно считать клиническим маркером увеличения риска последующего развития тПН. В основе связи ПЭ с высоким риском развития тПН, по-видимому, лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция, возникшая при ПЭ и персистирующая в дальнейшем на протяжении всей жизни. Этот риск особенно высокий, если последствием ПЭ стало рождение ребёнка с задержкой внутриутробного роста или преждевременные роды, либо если ПЭ встречалась более чем в одной беременности [5].

Несмотря на большой интерес к этому сложному вопросу, на данный момент отсутствуют достоверные клинические критерии или биомар-

керы, необходимые для проведения дифференциального диагноза между ХБП и ПЭ.

Вопросы этиологии и патогенеза преэклампсии до сих пор остаются дискуссионными. Существуют доказательства, указывающие на то, что гипертензия, протеинурия и генерализованная эндотелиальная дисфункция непосредственно вызваны дисбалансом в синтезе плацентарных про- и антиангиогенных молекул. В частности, дисбаланс sFlt-1 и PlGF, как маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции, как полагают, имеет решающее значение в патогенезе развития преэклампсии [8, 9]. При нормальном развитии плаценты ключевую роль в регуляции роста и дифференциации трофобласта, ангиогенезе ворсин хориона и ремоделировании материнских спиральных артерий играют васкулоэндотелиальный фактор роста и PlGF [8, 9]. При преэклампсии недостаточная инвазия трофобласта приводит к нарушению перфузии, гипоксии/ишемии и окислительному стрессу [10]. Такое состояние вызывает гиперактивацию гипоксия-индуцируемого фактора 1 α , который является основным фактором клеточного ответа на гипоксию [11]. Гипоксия-индуцируемый фактор 1 α активирует гены, способствующие повышенной экспрессии проангиогенного васкулоэндотелиального фактора роста и антиангиогенного sFlt-1 [12]. Аномально повышенные концентрации плацентарного и циркулирующего sFlt-1, индуцированного гипоксией и окислительным стрессом, ингибируют свободный васкулоэндотелиальный фактор роста и PlGF, внося свой вклад в патологический плацентарный ангиогенез и генерализованную эндотелиальную дисфункцию [12]. В последнее время отмечается, что васкулоэндотелиальный фактор роста, специфически продуцируемый подоцитами, необходим для поддержания целостности клубочкового фильтрационного барьера [13].

Выявление дисбаланса sFlt-1/PlGF в качестве ключевого звена патогенеза преэклампсии привело к появлению новых диагностических и терапевтических перспектив. Оба фактора можно обнаружить в материнском кровотоке как минимум за пять недель до начала клинической картины преэклампсии [14, 15]. При нормально протекающей беременности, уровень sFlt-1 в сыворотке матери непрерывно увеличивается на протяжении всей беременности тогда как уровень PlGF увеличивается до середины III триместра, а затем уменьшается к концу беременности [16]. С патофизиологической точки зрения можно предположить, что серологическая картина при ХБП будет

отличаться от таковой при преэклампсии в связи с тем, что у пациенток с ХБП отсутствует патологический вариант инвазии трофобласта. Согласно этой гипотезе, отношение sFlt-1/PlGF должно быть нормальным у беременных с ХБП, несмотря на протеинурию или гипертензию, что позволит дифференцировать эти состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделении патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Согласно критериям включения, произведён отбор пациенток, у которых было получено и подписано информированное согласие с последующим забором образца крови.

В исследуемую группу вошли 36 пациенток с ПЭ, в контрольную группу (КГ) – 46 беременных женщин с ХБП и в группу сравнения – 40 соматически здоровых пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Критериями преэклампсии являлась гипертензия с систолическим артериальным давлением ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическим артериальным давлением ≥ 90 мм рт. ст., наличие протеинурии $\geq 0,3$ г/24 ч после 20 нед беременности у женщины без эпизодов подъёма артериального давления в анамнезе. Критериями включения в КГ беременных с наличием ХБП являлись продолжающиеся в течение ≥ 3 мес нарушения анатомического строения или функции почек (по данным лабораторных данных) или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин. СКФ была рассчитана по формулам Кокрофта–Голта и MDRD по данным, полученным за 3 мес до зачатия, либо по данным креатинина сыворотки, измеренном при первом визите на сроке беременности до 20 нед. В интересах исследования были включены только пациенты с ранее установленным диагнозом ХБП и наличием симптоматики в виде гипертензии и протеинурии не менее 0,3 г/24 ч. Таким образом, клиническая и лабораторная картина была аналогична критериям преэклампсии. Структура пациенток с ХБП была представлена следующей патологией: верифицированная до беременности патология клубочков (IgA-нефропатия) (23,9 %), диффузные заболевания соединительной ткани (23,9 %), хронический нефритический синдром (13 %), мультикистозное поражение почек (4,3 %), трансплантированная почка (13 %), гипоплазия почки (4,3 %) и единственная почка (17,5 %). У всех пациенток в КГ и

группе ПЭ функция почек была нормальной (СКФ > 90 мл/мин); в группе сравнения – у 38 пациенток с ХБП I стадии, у 4 пациенток – ХБП II ст., у двух пациенток – ХБП IIIа ст., у двух пациенток – ХБП IV ст. Одна пациентка из группы сравнения с ХБП IV стадии была исключена в связи антенатальной гибелью плода. Пациентки группы сравнения имели нормально протекающую беременность без признаков преэклампсии, ХБП или других заболеваний матери или плода. Критериями невключения являлись беременность двойней, врождённые пороки развития плода.

Во всех трёх группах был осуществлён анализ следующих показателей: суточная протеинурия, сывороточный креатинин, скорость клубочковой фильтрации, альбумин сыворотки, артериальное давление, возраст, паритет, срок гестации в момент исследования, срок и способ родоразрешения, осложнения беременности и родов, масса плода при рождении, оценка по шкале Апгар. У каждой пациентки был осуществлён забор венозной крови в объеме 2 мл. Все образцы анализировались одновременно. Уровни сыворотки sFlt-1 и PlGF были определены параллельно с помощью иммуноанализа (Elecsys, Roche, Penzberg, Germany) с использованием иммуноанализатора Cobas-e-411 согласно инструкциям изготовителя.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Определение поправки Бонферрони использовалось для ретроспективного анализа между двумя группами параметрических данных, для непараметрических данных использовался критерий Краскела–Уоллиса и хи-квадрат. ROC-анализ был использован для определения пороговых значений измерений sFlt-1, PlGF и их соотношения. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были выявлены существенные различия уровней сывороточного sFlt-1 и PlGF между ПЭ и группой сравнения (ХБП) и между ПЭ и контрольной группой (КГ), тогда как между КГ и ХБП не было обнаружено различий (табл. 1). Уровень белка sFlt-1 был значительно увеличен в ПЭ по сравнению с ХБП и КГ (5.12- и 4.25-кратно выше соответственно, $p<0,0001$). Уровни сывороточного PlGF были значительно уменьшены в ПЭ относительно как ХБП, так и КГ (в 17,4 и 12,5 раза ниже соответственно, $p<0,0001$). Анализ ROC-кривой показал, что пороговая концен-

трация (cut off point) sFlt-1 для различения ПЭ и ХБП была равна 7715 пг/мл (чувствительность 97 %, специфичность 96 %), а для PlGF – 88,15 пг/мл (чувствительность 90 %, специфичность 100 %). Отношение sFlt-1/PlGF было значительно увеличено в ПЭ по сравнению с ХБП и контролем (примерно в 25 раз выше в обеих группах, $p<0,0001$), но существенной разницы между ХБП и КГ не было выявлено (см. табл. 1, рисунок). При анализе ROC-кривой было выявлено пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF для различия ПЭ и ХБП, равное 150,75 (чувствительность 100 %, специфичность 100 %). Тем не менее, поскольку

Таблица 1 / Table 1

Сравнение концентрации биомаркеров в группах
Comparison of biomarker concentrations in groups

Показатель	ПЭ (n=36)	ХБП (n=46)	КГ (n=40)	p-value
sFlt-1 (пг/мл) (пределы)	13519,5 (6059–34398)	1988 (692–11172)	2499 (823–14833)	$p<0,0001$ $p^1<0,0001$ $p^2=H3$
PlGF (пг/мл) (пределы)	32,6 (11–86,9)	426,5 (55,9–2632)	279,3 (43,5–1262)	$p<0,0001$ $p^1<0,0001$ $p^2=H3$
sFlt-1/PlGF (пределы)	435,79 (160,90–1153,53)	4,003 (0,51–137,69)	9,36 (1,38–126,83)	$p<0,0001$ $p^1<0,0001$ $p^2=H3$

Примечание. p = ПЭ в сравнении с ХБП; p^1 = ПЭ в сравнении с КГ; p^2 = ХБП в сравнении с КГ; H3 – статистически незначимое различие.

Таблица 2 / Table 2

Результаты сравнительной характеристики групп
The results of the comparative characteristics of the groups

Показатель	ПЭ (n=36)	ХБП (n=46)	КГ (n=40)	p-value
Возраст на момент начала беременности	34,5±4,88	29,5±5,87	31,5±5,37	$p=0,03$ $p^1=H3$ $p^2=H3$
Первобеременные (%)	19 (52,8%)	24 (52,2%)	17 (42,5%)	$p=H3$ $p^1=H3$ $p^2=H3$
Суточная протеинурия (г/24ч)	2,62 (0,45–18,36)	0,75 (0,3–6,83)	–	$p=0,0002$
Частота тяжелой преэклампсии, %	10 (27,8%)	–	–	
Срок родоразрешения (нед)	35,6±2,15	37,1±2,82	40,1±1,41	$p<0,0001$ $p^1<0,0001$ $p^2<0,0001$
Преждевременные роды (<37 нед)	10 (27,8%)	4 (12,5%)	3 (7,9%)	$p<0,0001$ $p^1<0,0001$ $p^2=H3$
Кесарево сечение	11 (30,5%)	3 (9,4%)	1 (2,6%)	$p<0,0001$ $p^1=0,0001$ $p^2=H3$
Масса при рождении (г)	2263±545,8	2531,2±633,17	3212,4±486,35	$p=H3$ $p^1<0,0001$ $p^2<0,0001$
Частота СЗВРП (< 10 перцентили)	46,7%*	21,7%*	6,80%	$p=H3$ $p^1<0,005$ $p^2=H3$

Примечание. p = ПЭ в сравнении с ХБП; p^1 = ПЭ в сравнении с КГ; p^2 = ХБП в сравнении с КГ; H3 – статистически незначимое различие; СЗВРП – синдром задержки внутриутробного роста плода.

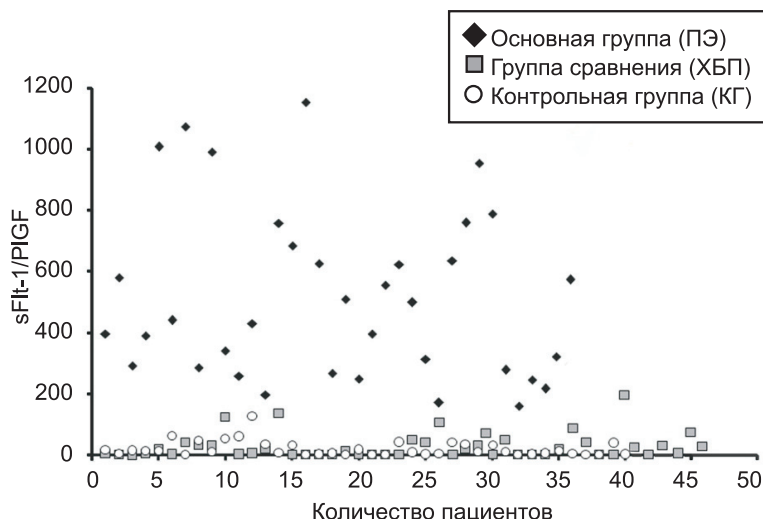


Рисунок. Диаграмма распределения.
Figure. Dispersion diagram.

нет перекрытия пределов, любое значение между 137,69 и 160,9 может быть в равной степени использовано для дифференциального диагноза двух патологий.

Данные сравнительной популяционной характеристики приведены в табл. 2. Протеинурия, по определению, отсутствующая в контрольной группе, была значительно выше в группе пациенток, у которых развилась ПЭ, чем в группе пациенток с ХБП и ГС. Клинические исходы отличались у пациенток с ПЭ и были менее благоприятными по сравнению с КГ и ГС (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты нашего исследования должны были подтвердить наличие разницы в исходах беременности при ПЭ и ХБП, а также возможности дифференциальной диагностики с помощью специфических циркулирующих биомаркеров (см. табл. 1, рисунок). Метод определения отношения sFlt-1/PlGF позволил дифференцировать два этих состояния, а превышение порогового значения более 150 может быть использовано в клинической практике в качестве лабораторного дифференциально-диагностического критерия преэклампсии.

Таким образом, наше исследование демонстрирует разницу патогенеза осложнений беременности при ХБП и ПЭ. В первом случае они связаны с экстрагенитальной патологией, при которой концентрация маркеров плацентации не отличается от уровней маркеров в сыворотке пациенток с нормально протекающей беременностью. При ПЭ патогенез осложнений связан с первичным дефектом плацентации.

Своевременное выявление пациенток с ХБП должно способствовать разработке оптимальной стратегии ведения беременности. При строгом контроле лабораторных показателей, даже при выраженной протеинурии, возможно пролонгирование беременности у пациенток с ХБП и достижение оптимального срока гестации на момент родоразрешения, в то время как при тяжелой ПЭ агрессивное течение заболевания и высокий риск ассоциированных с ПЭ осложнений требуют досрочного прерывания беременности. Установленный диагноз ХБП в послеродовом периоде может дать возможность планирования путей диагностики и терапии для пациентов,

которые, в противном случае, могли бы остаться без внимания узких специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение отношения sFlt-1/PlGF на данный момент является единственным дифференциально-диагностическим биомаркером преэклампсии. Наше исследование показывает различия, связанные с беременностью осложнений при ХБП и ПЭ. Можно предположить, что sFlt-1 является распространенным антиангиогенным маркером, который, как ожидается, будет увеличен при обоих патологических состояниях. Вероятно, при ХБП сосудистое повреждение ограничено почкой, тогда как ишемизированная плацента при ПЭ высвобождает антиангиогенные и провоспалительные молекулы в материнское кровообращение, вызывающее генерализованное повреждение эндотелия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савельева ГМ, Серов ВН, Сухих ГТ. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2015. 1024 с. [Saveleva GM, Serov VN, Suhikh GT. Akusherstvo i ginekologiya: Klinicheskie rekomendacii.: GEOTAR-Media, M., 2015. 1024 s.]
2. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–167
3. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 336: 211–215
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–266
5. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 800–809
6. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226–232

7. Murakami S, Saitoh M, Kubo T et al. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 945–949
8. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem* 2007; 109: 257–265
9. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis* 2005; 8: 157–167
10. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001; 159: 1031–1043
11. Li H, Gu B, Zhang Y et al. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta* 2005; 26: 210–217
12. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 588–594
13. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129–1136
14. De Vivo A, Baviera G, Giordano D et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 837–842
15. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–683
16. Verlohren S, Galindo A, Schlembach 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: 161 e161–161 e111

Сведения об авторах:

Темирбулатов Ринат Рафаилович, врач-акушер-гинеколог 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 4. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии. Тел.: 8(931)223-40-93, E-mail: rinattmr@gmail.com

R.R. Temirbulatov, MD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 4. First Pavlov St.-Petersburg I.P. Pavlov State Medical

University, Department of obstetrics, gynecology and neonatology. Phone: 8(931)2234093; E-mail rinattmr@gmail.com

Проф. Беженарь Виталий Фёдорович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 4. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, руководитель клиники акушерства и гинекологии, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии. Тел.: (812)338-67-15, E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Vitaliy F. Bezhenar, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6–8, build. 4. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, head of clinic of obstetrics and gynecology, head of department of obstetrics, gynecology and neonatology, head of department of obstetrics, gynecology and reproductology. Phone: (812)3386715, E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: (812)338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, director of the scientific research institute of nephrology, head of department of propaedeutics of internal diseases. Phone: (812)338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 29.11.2018

Принята в печать: 17.01.2019

Article received: 29.11.2018

Accepted for publication: 17.01.2019