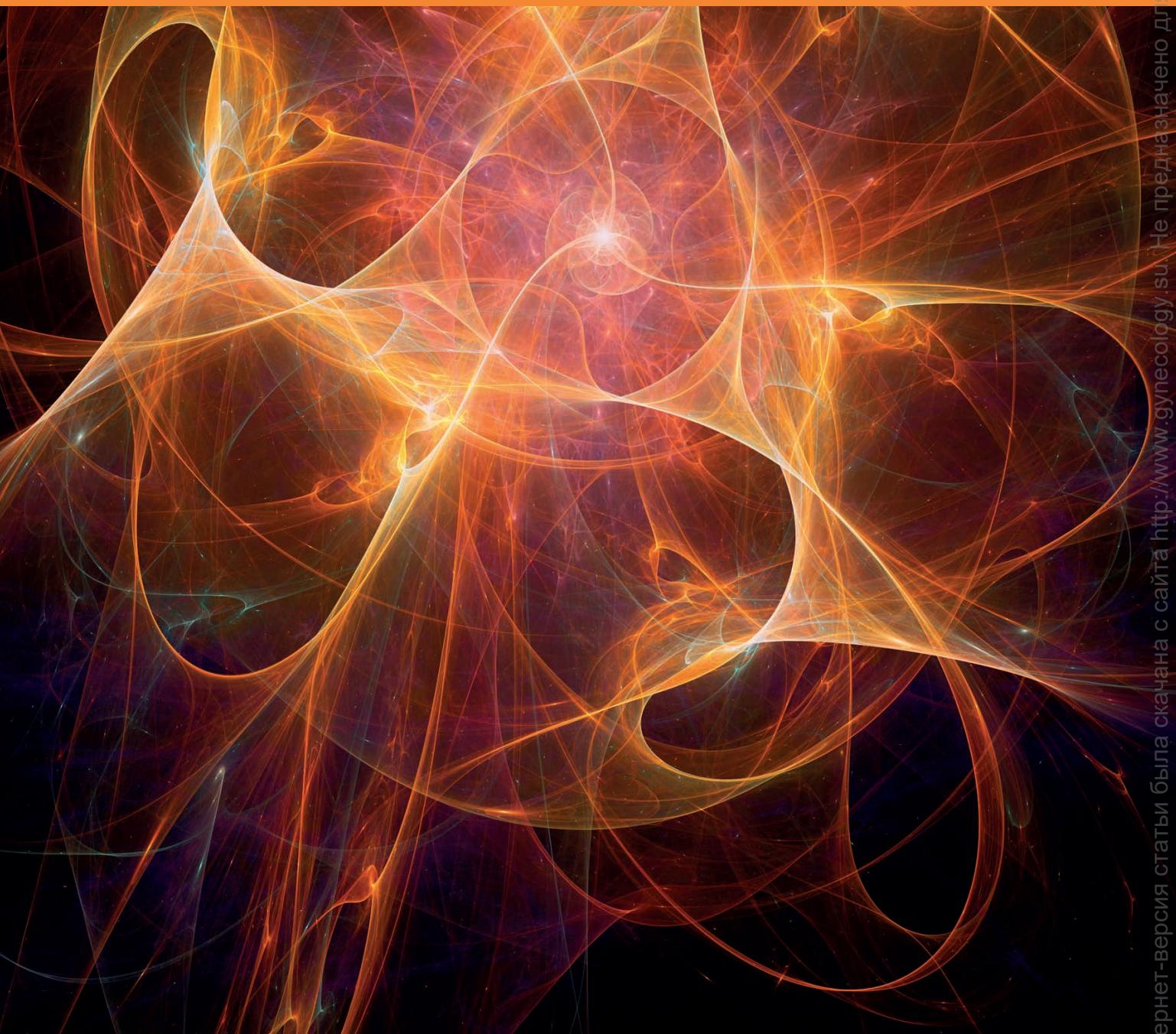


ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 № 5

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@irbis-1.ru.



Ангиогенные факторы (sFlt-1, PIgf) у беременных свойней и плацента-ассоциированными осложнениями

М.А. Курцер^{1,2}, Л.Г. Сичинава¹, А.О. Алажажи¹,
О.А. Латышкевич¹, Е.В. Николаева²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²Группа компаний «Мать и Дитя»; Россия, 117209 Москва, Севастопольский проспект, д. 24, корп. 1

Для контактов: Анастасия Олеговна Алажажи; e-mail: nastya-dedkova@yandex.ru

Резюме

Цель: разработка нормативных значений ангиогенных факторов в динамике беременности у пациенток свойней и различным типом плацентации для ранней диагностики и оценки степени тяжести преэклампсии (ПЭ).

Материалы и методы. С 2020 по 2021 гг. проведено проспективное исследование: обследовано 93 беременных свойней – 68 с дихориальными диамниотическими (ДХДА)войней и 25 с монохориальными диамниотическими (МХДА)войней. Все пациентки были разделены на 2 группы: группу I составили 65 беременных свойней без ПЭ; в группу II вошли 28 пациенток свойней, у которых течение беременности осложнено ПЭ. В сыворотке крови беременных для диагностики ПЭ и прогнозирования тяжести заболевания в 4 точках гестации (20,0–23,6 нед, 24,0–28,6 нед, 29,0–33,6 нед, 34,0–36,6 нед) исследовали содержание растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1), плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PIgf) и их соотношения.

Результаты. Значимой разницы в содержании ангиогенных факторов и в их соотношении у беременных с неосложненной ДХДА и МХДАвойней не выявлено. Вне зависимости от типа плацентации соотношение sFlt-1/PIGF у беременных свойней и ПЭ уже с 24 нед гестации составляло 103,3, в 20 раз превышая этот показатель при неосложненнойвойне. Определены пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF привойне, позволяющие с высокой степенью достоверности исключить ($sFlt-1/PIGF < 21,85$; чувствительность 100 %, специфичность 85 %) и поставить ($sFlt-1/PIGF > 49,4$; чувствительность 71,1 %, специфичность 100 %) диагноз ПЭ. Соотношение sFlt-1/PIGF было выше в группе беременных с тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной степенью заболевания на протяжении всех исследованных сроков гестации ($p < 0,05$). У беременных с ранней ПЭ соотношение ангиогенных факторов превышало верхнее пороговое значение с 24 нед гестации, при поздней ПЭ – с 34,0–36,6 нед. У пациенток с индуцированнойвойней по сравнению со спонтанным многоплодием с 24,0–28,6 нед гестации выявлены существенно более высокие уровни sFlt-1 (18359 ± 8656 пг/мл против 5526 ± 2808 пг/мл; $p < 0,001$) и соотношения sFlt-1/PIGF ($118,0 \pm 65,2$ против $32,8 \pm 18,6$; $p < 0,03$), чаще отмечалась и тяжелая степень ПЭ (42,2 и 22,2 % соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Разработанные нормативные значения соотношения sFlt-1/PIGF у беременных свойней и различным типом плацентации могут использоваться не только для постановки диагноза ПЭ, но и для оценки степени тяжести и сроков манифестиации заболевания.

Ключевые слова: беременность, многоплодие,войня, преэклампсия, ПЭ, тип плацентации

Для цитирования: Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Алажажи А.О., Николаева Е.В. Ангиогенные факторы (sFlt-1, PIgf) у беременных свойней и плацента-ассоциированными осложнениями. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022;16(5):541–551. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.330>.

Angiogenic factors (sFlt-1, PIgf) in twin pregnancy with placenta-associated complications

Mark A. Kurtser^{1,2}, Lali G. Sichinava¹, Anastasiia O. Alazhazhi¹, Oleg A. Latyshkevich¹, Elena V. Nikolaeva²

¹Pirogov Russian National Research Medical University,
Health Ministry of Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia;

²MD Medical Group; 24 bldg. 1, Sevastopol'sky Prospect, Moscow 117218, Russia

Corresponding author: Anastasiia O. Alazhazhi, e-mail: nasty-a-dedkova@yandex.ru

Abstract

Aim: to determine reference values of angiogenic factors dynamics in pregnancy for female patients with twins and different types of placentation for early diagnostics and assessment of preeclampsia (PE) severity.

Materials and Methods. There was conducted 2020–2021 prospective study enrolling 93 females with twin pregnancy to examine 68 with dichorionic diamniotic (DCDA) twins and 25 with monochorionic diamniotic (MCDA) twins. All patients were divided into 2 groups: group I consisted of 65 women with twin pregnancy without PE, group II included 28 women with twin pregnancy complicated by PE. In blood serum of pregnant women the level of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), placental growth factor (PIGF) and their ratio were studied for diagnosing and predicting PE severity at 4 time points of gestation (20.0–23.6 weeks, 24.0–28.6 weeks, 29.0–33.6 weeks, 34.0–36.6 weeks).

Results. No significant difference was found in angiogenic factors level and their ratio in pregnant women with uncomplicated DCDA and MCDA twins. Regardless of placentation type, sFlt-1/PIGF ratio in women with twin pregnancy and PE at 24 weeks of gestation was 103.3, by 20-fold exceeding this level than in uncomplicated twin pregnancy. Cut-off values for sFlt-1/PIGF ratio were determined allowing highly reliable to rule out diagnosis PE (sFlt-1/PIGF < 21.85; sensitivity 100 %, specificity 85 %) and to diagnose PE (sFlt-1/PIGF > 49.4; sensitivity 71.1 %, specificity 100 %). The sFlt-1/PIGF ratio was higher in pregnant women with severe PE compared with the moderate degree of the disease throughout pregnancy ($p < 0.05$). In pregnant women with early PE, the angiogenic factors ratio exceeded the upper threshold value from 24 weeks of gestation, with late PE – from 34.0–36.6 weeks. Significantly higher sFlt-1 level (18359 ± 8656 pg/ml vs. 5526 ± 2808 pg/ml; $p < 0.001$) and the sFlt-1/PIGF ratio (118.0 ± 65.2 vs. 32.8 ± 18.6 ; $p < 0.03$) as well as severe degree of PE were noted in patients with induced twin pregnancy from 24.0–28.6 weeks of gestation compared with spontaneous multiple pregnancy (42.2 и 22.2 % respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. The developed reference values of the sFlt-1/PIGF ratio in pregnant women with twins and different types of placentation can be used not only to diagnose PE, but also to assess the severity and timing of the disease manifestation.

Keywords: pregnancy, multiple pregnancy, twins, preeclampsia, PE, type of placentation

For citation: Kurtser M.A., Sichinava L.G., Alazhazhi A.O., Latyshkevich O.A., Nikolaeva E.V. Angiogenic factors (sFlt-1, PIGF) in twin pregnancy with placenta-associated complications. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(5):541–551. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.330>.

Введение / Introduction

На протяжении последних лет набор основных клинических признаков, определяющих преэкламсию (ПЭ) и основанных на классической триаде (артериальная гипертензия, протеинурия, отёки), практически не изменился [1, 2]. В тоже время клиническая картина и течение ПЭ вариабельны: от тяжелой и быстро прогрессирующей ранней ПЭ до позднего начала ПЭ, не требующей досрочного родоразрешения. Особенno актуальной остается дифференциальная диагностика ПЭ от соматических масок ПЭ при стертых формах заболевания. Активный поиск дополнительных маркеров, позволяющих прогнозировать развитие ПЭ и оценивать тяжесть заболевания, предпринимали учёные разных стран [1–4]. В настоящее время наиболее изученными и значимыми являются маркеры эндотелиальной дисфункции, среди которых особо признаны факторы ангиогенеза. При одноплодной беременности для диагностики ПЭ и прогнозирования тяжести заболевания установлены пороговые значения (ПЗ) антиангийогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1), ангиогенного фак-

тора – плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PIGF) и их соотношения sFlt-1/PIGF [5–7]. Однако лишь немногие исследования посвящены изучению маркеров ангиогенеза при многоплодии, при котором плацента-ассоциированные осложнения встречаются в 3–4 раза чаще и протекают тяжелее, чем при одноплодной беременности. Не определено влияние типа плацентации у беременных с двойней на концентрацию ангиогенных факторов [5, 8–11].

Цель: разработка нормативных значений ангиогенных факторов в динамике беременности у пациенток с двойней и различным типом плацентации для ранней диагностики и оценки степени тяжести ПЭ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проспективное исследование выполнено на базах кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ и Клинический госпиталь MD Group) с 2020 по 2021 гг. Проведено обследование 93 беременных с двойней; из них 68

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Доказана значимость ангиогенных факторов в отношении преэклампсии (ПЭ) при одноглодной беременности.
- ▶ Установлены пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1/плацентарный фактор роста) при одноглодной беременности: < 38 – исключение ПЭ в течение 4 нед; постановка диагноза ПЭ: > 85 до 34 нед; > 110 после 34 нед.
- ▶ Имеются разрозненные данные о концентрации ангиогенных факторов при многоглодии, однако не определена их значимость в отношении диагностики ПЭ.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые в мире доказана значимость изучения ангиогенных факторов для диагностики и прогнозирования ПЭ у беременных с двойней.
- ▶ Разработаны верхние (> 49,4) и нижние (< 21,85) пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF для двойни в отношении определения риска ПЭ. Впервые выделена «серая зона» соотношения sFlt-1/PIGF, при которой возможно пролонгирование беременности под тщательным контролем за состоянием матери и плода.
- ▶ Более высокие уровни соотношения sFlt-1/PIGF наблюдались при тяжелой степени ПЭ уже с 24 нед гестации по сравнению с умеренной степенью ПЭ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные данные дают возможность прогнозировать у беременных с двойней риск развития ПЭ, тяжесть и сроки манифестиации заболевания, а также диагностировать ПЭ при стертых или атипичных формах заболевания.
- ▶ Выделение «серой зоны» соотношения sFlt-1/PIGF позволяет пролонгировать беременность, способствуя снижению частоты ранних преждевременных родов.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Angiogenic factors exert proved importance for diagnostics of preeclampsia (PE) in singleton pregnancy.
- ▶ Magnitude of the sFlt-1/PIGF (soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor) ratio in singleton pregnancy was determined: < 38 – PE exclusion within 4 weeks; diagnosis of PE: > 85 to 34 weeks; > 110 after 34 weeks.
- ▶ The data on angiogenic factors concentration in multiple pregnancies are scattered, but their significance in relation to PE diagnostics has not been determined.

What are the new findings?

- ▶ For the first time in the world, an importance of studying angiogenic factors has been proven for the PE diagnostics and prognosis in twin pregnancy.
- ▶ Upper (> 49.4) and lower (< 21.85) threshold values for sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancy have been developed in relation to determining the risk of PE. For the first time, a "gray zone" of the sFlt-1/PIGF ratio was identified, in which pregnancy prolongation is possible under careful monitoring of maternal and fetal state.
- ▶ In severe vs. moderate PE, higher level of sFlt-1/PIGF ratio was observed as early as 24 weeks of gestation.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The data obtained provide an opportunity to predict PE risk, the severity of disease and the timing of its manifestation in twin pregnancy, as well as diagnose PE in atypical disease forms.
- ▶ The selection of the "gray zone" of sFlt-1/PIGF ratio allows to prolong pregnancy and to prevent early preterm birth.

с дихириальной диамниотической (ДХДА) двойней и 25 с монохориальной диамниотической (МХДА) двойней. Диагноз двойни и типа плацентации устанавливали в I триместре беременности при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в 11,0–13,6 нед на основании количества эмбрионов и визуализации λ- или T-признака у основания межплодовой перегородки.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: ДХДА и МХДА двойни.

Критерии исключения: ДХДА и МХДА двойни с пороками развития одного или обоих плодов; МХДА двойни со специфическими осложнениями (синдром фето-фетальной трансфузии, синдром анемии-полицитемии, синдром обратной артериальной перфузии).

Группы сравнения / Comparison groups

Все пациентки были разделены на 2 группы: группу I составили 65 беременных двойней без ПЭ (неосложненная беременность); в группу II вошли 28 пациенток с двойней, у которых течение беременности осложнилось ПЭ.

Тяжесть ПЭ оценивали на основании следующих критериев:

- умеренная ПЭ – артериальное давление (АД) составляет $\geq 140/90$ – $159/109$ мм рт. ст.; протеинурия $\geq 0,3$ г/сутки, но ≤ 5 г/сутки;
- тяжелая ПЭ – АД составляет $\geq 160/110$ мм рт. ст.; протеинурия ≥ 5 г/сутки или 3 г/л в порциях мочи, полученных дважды с разницей ≥ 4 ч.

Выделяли также раннюю (до 34 нед) и позднюю (после 34 нед гестации) ПЭ.

Методы исследования / Study methods

Содержание sFlt-1 и PIGF в сыворотке крови беременных исследовали в 4 точках гестации (20,0–23,6 нед, 24,0–28,6 нед, 29,0–33,6 нед, 34,0–36,6 нед) с помощью полностью автоматизированных анализаторов Elecsys для sFlt-1 и PIGF на платформе электрохемилюминесцентного иммуноанализа (анализаторы Cobas e, Roche Diagnostics, Германия).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемир-

ной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и отбор биоматериала для анализа. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 192 от 27.01.2020.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов описательной статистики, данные представлены в виде медианы (M_e). Сравнение данных осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа прогностической ценности показателей ангиогенных факторов проводили анализ ROC-кривой (англ. Receiver Operating Characteristic) с построением прогностических моделей на основании данных чувствительности и специфичности и площади под кривой (англ. Area Under Curve, AUC). Качество модели по интервальным значениям AUC расценивали как отличное (0,9–1,0), очень хорошее (0,8–0,9), хорошее (0,7–0,8), среднее (0,6–0,7), неудовлетворительное (0,5–0,6).

Формирование базы данных и все расчеты производили с использованием пакетов программ IBM

SPSS Statistics, version 26 (IBM, США), Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Средний возраст беременных в обеих группах значительно не различался, составляя $31,7 \pm 3,9$ и $33,2 \pm 3,3$ года. Тяжелая степень ПЭ развилась у 10 из 28 (35,7 %) беременных, умеренная степень заболевания диагностирована у 18 (64,3 %) пациенток. У 9 (32,1 %) пациенток группы II ПЭ развилась на фоне хронической артериальной гипертензии.

Путем кесарева сечения в сроки 32–38 нед были родоразрешены 86 из 93 (92,5 %) беременных. Преждевременные роды в 2 раза чаще были отмечены в группе II по сравнению с неосложненной двойней (73,1 и 36,8 % соответственно).

Содержание антиангийогенного (sFlt-1) и ангиогенного (PIGF) факторов у беременных с неосложненной ДХДА и МХДА двойней / Anti-angiogenic (sFlt-1) and angiogenic (PIGF) factor level in women with uncomplicated DCDA and MCDA twins

Изучение динамики концентрации sFlt-1 при неосложненной МХДА двойне, также как и при ДХДА, показало значимое увеличение ($p < 0,05$) показателя на протяжении гестации (рис. 1). Особенно выраженное

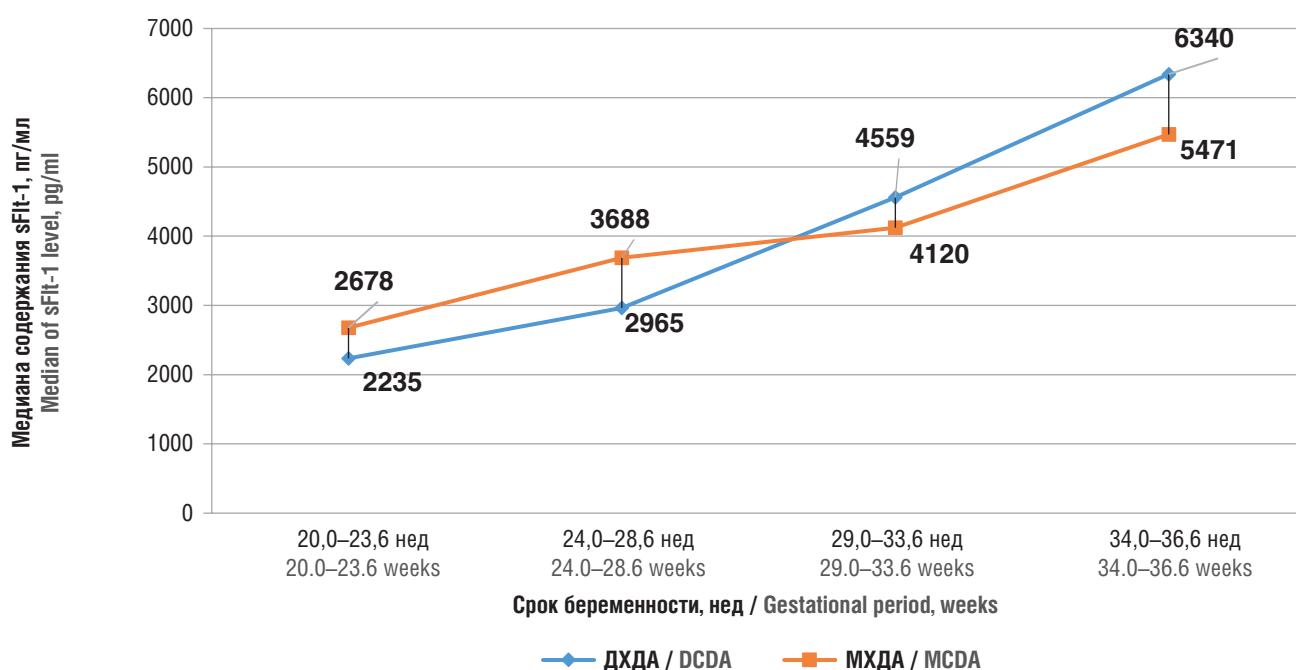


Рисунок 1. Медиана содержания растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) у 49 беременных дихориальной диамниотической (ДХДА) двойней и 16 беременных сmonoхориальной диамниотической (МХДА) двойней без преэклампсии.

Figure 1. Median level of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) in 49 pregnant women with dichorionic diamniotic (DCDA) twins and 16 pregnant women with monochorionic diamniotic (MCDA) twins without preeclampsia.

повышение этого антиангиогенного фактора наблюдалось как при ДХДА, так и МХДА двойне к 29,0–33,6 нед гестации (в 1,2–2 раза), а к 37 нед беременности значения sFlt-1 достигали 6340 пг/мл и 5471 пг/мл соответственно. Следует отметить, что во все исследованные сроки гестации значимых различий между показателями sFlt-1 у беременных с неосложненной МХДА и ДХДА двойней выявлено не было ($p > 0,05$).

Что касается PIGF, то его уровень при МХДА двойне практически не менялся в исследованные сроки гестации, как бы находился на «плато», составляя 344,5 пг/мл в 20,0–23,6 нед и 397,2 пг/мл к 34,0–36,6 нед гестации. Несмотря на более высокие показатели этого ангиогенного фактора в течение исследованных сроков при ДХДА двойне, значимые различия между значениями PIGF у беременных ДХДА и МХДА двойней без ПЭ наблюдались лишь в 29–33,6 нед гестации – 617,5 пг/мл против 387,1 пг/мл соответственно ($p = 0,036$). В отличие от нашего исследования, O. Sanchez с соавт. (2012) указывали на более высокие уровни PIGF при ДХДА двойне по сравнению с МХДА только в I триместре беременности [5].

К 37 нед беременности значения PIGF у пациенток с ДХДА и МХДА двойней без ПЭ не различались – 336,6 пг/мл и 397,2 пг/мл соответственно ($p > 0,05$). Отсутствие разницы в концентрации плацентарного фактора роста к концу беременности при различных типах плацентации возможно объясняется выявленной нами практически одинаковой массой плацент/плаценты при МХДА и ДХДА двойне – $782,0 \pm 132,3$ г и $723,75 \pm 129,34$ г соответственно ($p > 0,05$).

Существенных различий в соотношении sFlt-1/PIGF в динамике неосложненной беременности при ДХДА и МХДА двойне мы не выявили, и к 34,0–36,6 нед гестации соотношение ангиогенных факторов составляло 16,1 и 10,8 соответственно ($p > 0,05$).

Ангиогенные факторы у беременных с двойней и презкламсией / Angiogenic factors in twin pregnancy with preeclampsia

Учитывая отсутствие значимых различий в маркерях ангиогенеза у беременных с неосложненной ДХДА и МХДА двойней, в дальнейшем эти группы беременных с ПЭ анализировали вместе независимо от типа хориальности. Следует подчеркнуть, что у беременных при дихориальном типе плацентации частота развития ПЭ (67,8 %) была выше, чем при МХДА двойне (32,1 %). По данным ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ, с 2014 по 2021 гг. частота ПЭ среди беременных с ДХДА двойней в 3–4 раза превышала таковую при МХДА двойне. Это согласуется и с мнениями O. Sanchez с соавт. (2012) [5] и S. Kozlowski с соавт. (2021) [10], которые также указывали на более высокую частоту ПЭ при ДХДА двойне.

Медиана концентрации sFlt-1 у 28 беременных с ПЭ (группа II) была выше на протяжении всех исследо-

ванных сроков гестации по сравнению с группой I. Однако значимые различия в уровне этого антиангиогенного фактора отмечали только с 24 нед гестации – 10934 пг/мл против 3056 пг/мл в группе I ($p < 0,001$), и максимальный уровень sFlt-1 в группе беременных с ПЭ наблюдался в 29,0–33,6 нед – 14748 пг/мл против 4434 пг/мл в группе с неосложненной двойней ($p < 0,001$), который сохранялся до 37 нед беременности.

Концентрация PIGF у пациенток с ПЭ (группа II) была значительно снижена, и уже в 20 нед обнаружена значимая разница по сравнению с пациентками группы I – 195,1 и 570,55 пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Но если при неосложненной двойне к 24,0–28,6 нед гестации наблюдалась тенденция к нарастанию концентрации PIGF (с 570,55 до 653,4 пг/мл), то в группе беременных с ПЭ этот показатель, наоборот, незначительно снижался (с 195,1 до 185,0 пг/мл). Эти изменения в содержании PIGF при осложненной ПЭ беременности можно объяснить переходом именно в эти сроки гестации I плацентарной стадии ПЭ во II материнскую, когда происходят нарушения гестационных изменений спиральных артерий, снижение плацентарной перфузии, что в свою очередь приводит к системной активации эндотелия [12–16].

В результате вышеуказанных изменений в содержании антиангиогенного и ангиогенного факторов (увеличение sFlt-1 и снижение PIGF) медиана соотношения sFlt-1/PIGF была значительно выше при беременности двойней, осложненной ПЭ, начиная с 24,0–28,6 нед гестации – 103,13 в группе II против 4,3 в группе I ($p < 0,001$), и значимые различия этого показателя между группами II и I сохранялись до 34,0–36,6 нед беременности, составляя 69,8 и 13,3 ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

Пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF у беременных двойней / Reference values for sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancy

Проведенный ROC-анализ ($AUC = 0,974 \pm 0,012$; 95 % ДИ = 0,950–0,997) позволил с высокой степенью достоверности выбрать нижнее ПЗ соотношения sFlt-1/PIGF, использование которого исключало диагноз ПЭ – 21,85 (чувствительность 100 % и специфичность 85 %). Верхнее ПЗ этого показателя у пациенток с двойней, которое позволило поставить диагноз ПЭ, было определено как 49,4 с чувствительностью 71,1 % и специфичностью 100 % (рис. 3).

Значения соотношения sFlt-1/PIGF, находящиеся в пределах 21,85–49,4 («серая зона»), как правило, указывали на возможность пролонгирования беременности при тщательном динамическом наблюдении за состоянием матери и плода.

Полученные нами пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF у беременных с двойней вне зависимости от хориальности (нижнее ПЗ – 21,85; верхнее ПЗ – 49,4) практически не отличаются от ранее уста-

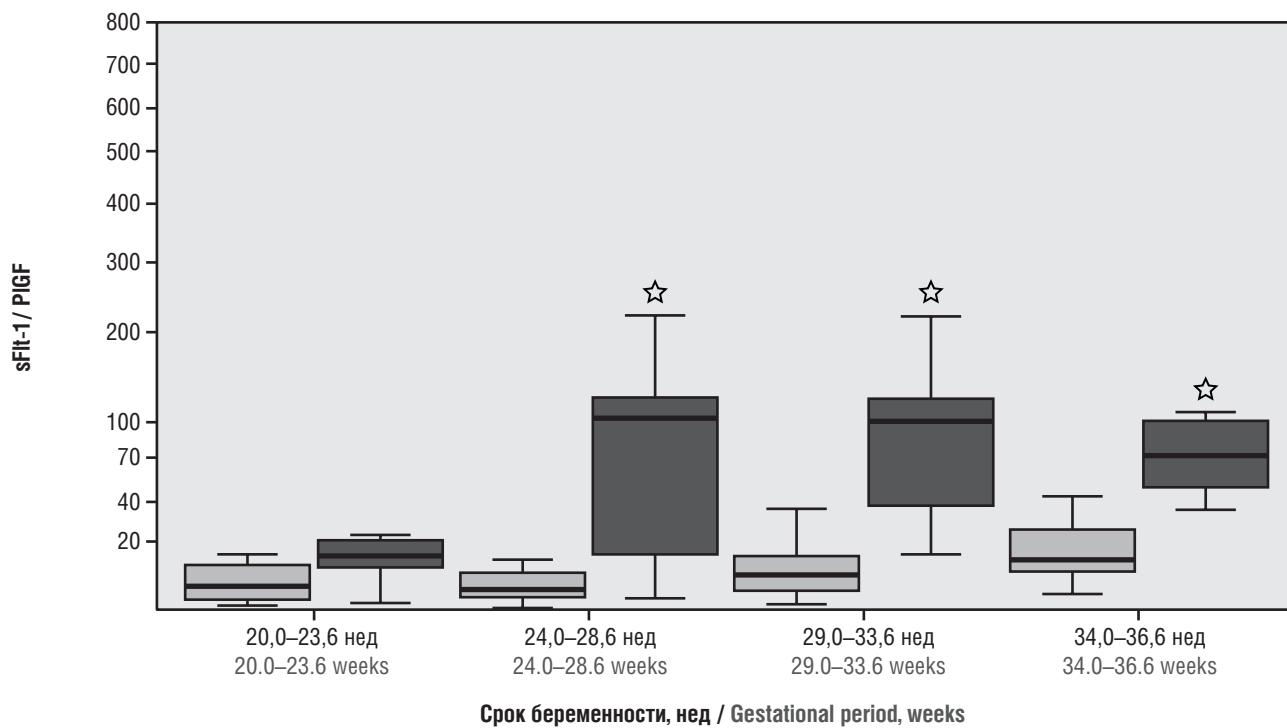


Рисунок 2. Соотношение содержания растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PIGF) при неосложненной (□) и осложненной (■) прэклампсией двойнях.

Примечание: ☆ p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с неосложненной прэклампсией двойни.

Figure 2. Magnitude of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor (sFlt-1/PIGF) ratio in twin pregnancy with uncomplicated (□) and complicated (■) preeclampsia.

Note: ☆ p < 0.05 – significant differences compared with uncomplicated twin preeclampsia.

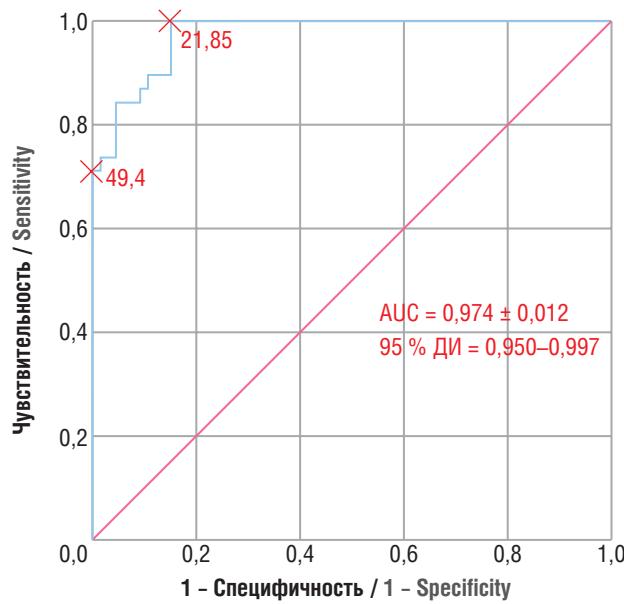


Рисунок 3. ROC-кривая соотношения содержания растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PIGF) у беременных двойней (дихориальная диамниотическая +monoхориальная диамниотическая).

Figure 3. ROC curve for soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor (sFlt-1/PIGF) ratio in pregnant twins (dichorionic diamniotic + monochorionic diamniotic).

новленных показателей для ДХДА двойни: нижнее ПЗ – 20,06, верхнее ПЗ – 50,06 [17].

Таким образом, разработанные нами пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF для беременных с двойней указывают на возможность использования этих показателей для диагностики развития ПЭ у беременных как с ДХДА, так и МХДА двойней.

Прогностическая значимость соотношения sFlt-1/PIGF при прэклампсии у беременных двойней / Prognostic importance of sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancy with preeclampsia

Очень важным для определения тактики ведения пациенток с ПЭ является диагностика степени тяжести, а также сроков манифестации заболевания. Мы проанализировали соотношение sFlt-1/PIGF у 10 беременных с тяжелой и у 18 пациенток с умеренной степенью ПЭ с учетом разработанных пороговых значений.

Как видно из **рисунка 4**, соотношение sFlt-1/PIGF было выше в группе беременных с тяжелой ПЭ по сравнению с таковым при умеренной степени ПЭ на протяжении всех исследованных сроков гестации. Особо значимые различия этого показателя у беременных с тяжелой и умеренной ПЭ наблюдали в 29,0–33,6 нед.

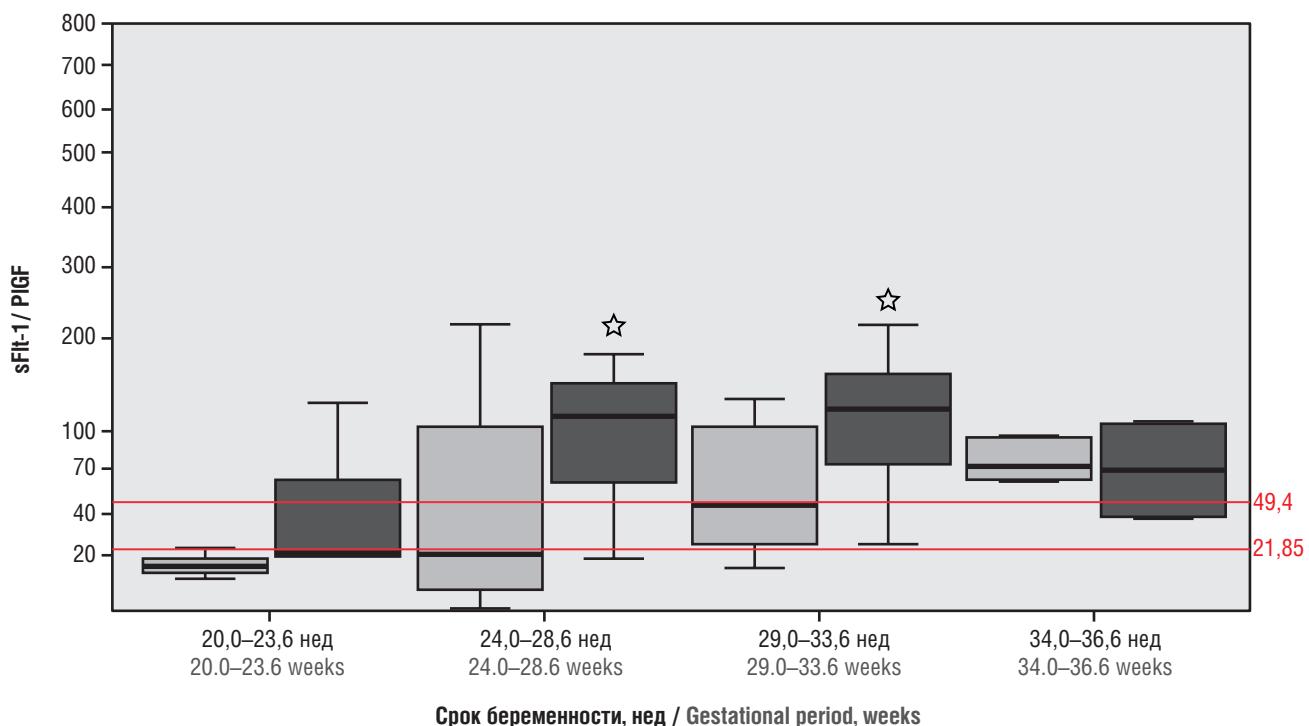


Рисунок 4. Соотношение содержания растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PIGF) у беременных двойней при умеренной (□) и тяжелой (■) преэклампсии.

Примечание: ☆ $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с умеренной преэклампсией; выделена «серая зона» – значения соотношения sFlt-1/PIGF в пределах 21,85–49,4.

Figure 4. Magnitude of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor (sFlt-1/PIGF) ratio in twin pregnancy with moderate (□) and severe (■) preeclampsia.

Note: ☆ $p < 0,05$ – significant differences compared with moderate preeclampsia; the “grey zone” was highlighted – the values of sFlt-1/PIGF ratio within 21.85–49.4.

(121,9 и 45,73 соответственно; $p < 0,003$), что объясняется выраженным увеличением уровня sFlt-1 при тяжелой ПЭ именно в указанные сроки беременности (30024 пг/мл против 9698,00 пг/мл при умеренной ПЭ; $p < 0,0001$). Повышенный выброс в кровоток антиangiогенного фактора у беременных с двойней при ПЭ, как и при однoplодной беременности, многие авторы связывают с несколькими причинами: недостаточная инвазия трофобlasta, неполноценное ремоделирование спиральных артерий, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции [12–16, 18].

Следует подчеркнуть, что при тяжелой ПЭ соотношение sFlt-1/PIGF уже с 20,0–23,6 нед находилось в пределах 21,85–49,4, т. е. в «серой зоне», достигая максимальных значений к 29,0–33,6 нед гестации, что указывало на необходимость тщательного динамического наблюдения за состоянием беременных. К 37 нед беременности значения соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с тяжелой и умеренной степенью ПЭ практически не различались (72,81 и 71,36 соответственно; $p > 0,05$), но у беременных обеих групп значительно превышали верхнее ПЗ.

У 8 из 10 пациенток с тяжелой ПЭ соотношение sFlt-1/PIGF значительно превышало верхнее ПЗ и находилось в пределах 91–219,5. Особо следует выде-

лить пациентку с ДХДА двойней, у которой соотношение sFlt-1/PIGF исходно составляло 149,3 в 31,4 нед беременности и на фоне ухудшения состояния к 33,3 нед гестации (развитие тяжелой ПЭ с генерализованными отеками, АД более 160/110 мм рт. ст. и протеинурией более 5 г/сутки) достигало значения 708,8, что потребовало экстренного родозразрешения.

Обращали на себя внимание более высокие значения sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PIGF с 24,0–28,6 нед гестации у пациенток с индуцированной беременностью по сравнению со спонтанным многоплодием, чаще отмечалась и тяжелая степень ПЭ (42,2 и 22,2 % соответственно; $p < 0,05$). Наши данные согласуются с исследованием O. Sanchez с соавт. (2012), которые также указывали на разницу в концентрации sFlt-1 у беременных с индуцированной и самопроизвольной двойней [5].

У 5 пациенток, несмотря на умеренную степень ПЭ, соотношение sFlt-1/PIGF значительно превышало верхнее ПЗ ($sFlt-1/PIGF > 100$), что, по-видимому, следует объяснить сочетанием ПЭ с селективной задержкой роста плодов у этих беременных (дискордантность > 25 % и предполагаемая масса плода с задержкой роста < 10); т. е. эти два плацента-ассоциированных осложнения могут влиять на уровень

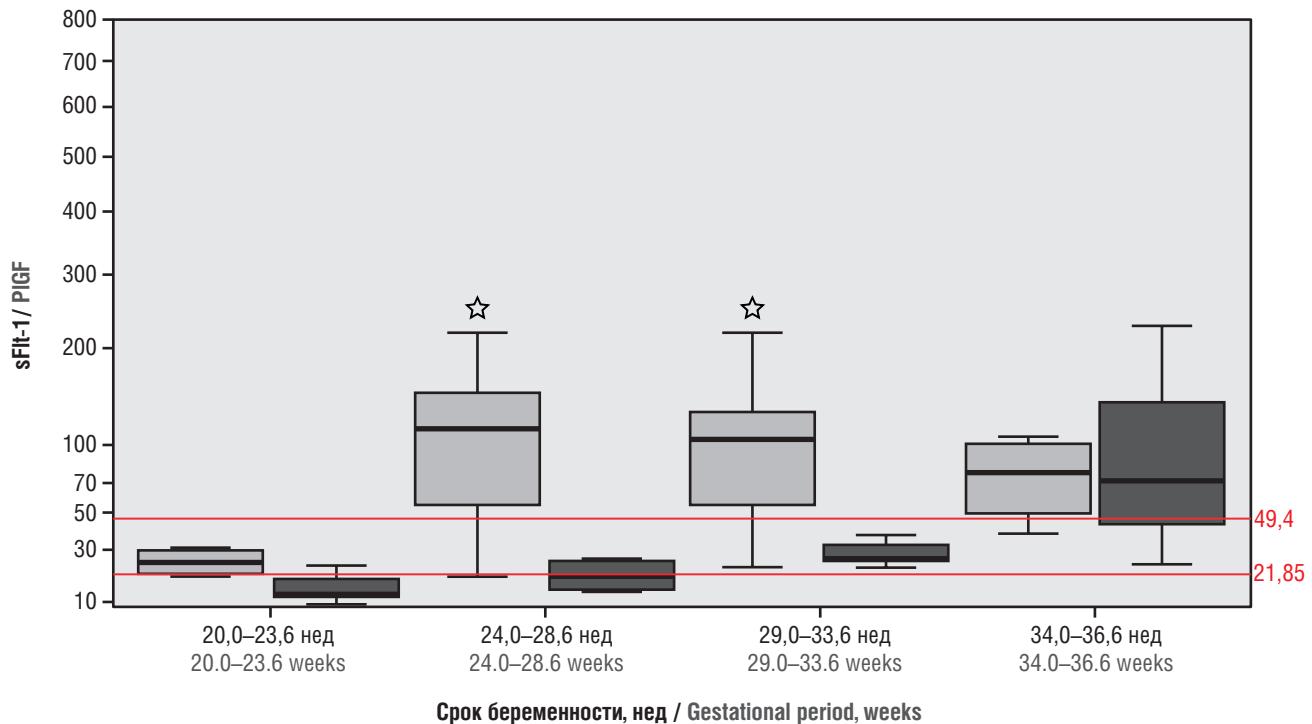


Рисунок 5. Соотношение содержания растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PIGF) у беременных двойней при ранней (□) и поздней (■) преэклампсии.

Примечание: ☆ $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с поздней преэклампсией; выделена «серая зона» – значения соотношения sFlt-1/PIGF в пределах 21,85–49,4.

Figure 5. Magnitude of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor (sFlt-1/PIGF) ratio in twin pregnancy with early (□) and late (■) preeclampsia.

Note: ☆ $p < 0.05$ – significant differences compared with late preeclampsia; the “grey zone” was highlighted – the values of sFlt-1/PIGF ratio within 21.85–49.4.

ангиогенных факторов, что следует учитывать при диагностике ПЭ у беременных с двойней.

На тяжесть и течение ПЭ очень большое влияние оказывает начало манифестиации этого плацента-ассоциированного осложнения (ранняя ПЭ – до 34 нед, поздняя ПЭ – после 34 нед). Ранняя ПЭ имеет более тяжелое течение и неблагоприятные исходы, чем поздняя; это касается и исходов беременности и влияния на качество последующей жизни женщины [19–22].

В нашем исследовании медиана соотношения sFlt-1/PIGF уже с 24,0–28,6 нед гестации у беременных с ранней ПЭ значительно превышала таковую в группе с поздним началом заболевания (114,55 против 19,8 соответственно; $p < 0,05$). У беременных с поздней ПЭ соотношение sFlt-1/PIGF выше нижнего ПЗ было отмечено только лишь в 29,0–33,6 нед беременности (рис. 5). Однако к 34,0–36,6 нед соотношение sFlt-1/PIGF практически не различалось у беременных с ранней и поздней ПЭ (71,36 и 78,32 соответственно; $p > 0,05$). Интересно отметить, что именно в эти сроки, к концу беременности, также отсутствовала разница в соотношении sFlt-1/PIGF у пациенток с тяжелой и умеренной степенью ПЭ.

У 13 из 28 (46,4 %) беременных с ПЭ, у которых при первичном обращении соотношение sFlt-1/PIGF находилось в так называемой «серой зоне» (21,85–49,4), в дальнейшем, при повторных исследованиях через 3–4 нед соотношение sFlt-1/PIGF поднималось выше верхнего ПЗ, что сопровождалось манифестиацией ПЭ в сроки 28–36 нед беременности. Следует заметить, что у 8 из 13 (61,5 %) беременных, находящихся в «серой зоне», была диагностирована ранняя форма ПЭ, причем у 4 из них – тяжелая степень заболевания. У 5 из 13 (38,5 %) беременных с поздней ПЭ отмечена умеренная степень заболевания.

Таким образом, использование соотношения sFlt-1/PIGF показало высокую значимость этого показателя в прогнозировании и диагностике ПЭ у беременных с двойней. Наше исследование демонстрирует отсутствие влияния типа плацентации при двойне на уровень факторов ангиогенеза. Разработанные нами пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF могут использоваться не только для постановки диагноза ПЭ, но и для оценки степени тяжести и сроков манифестиации заболевания, позволяя оптимизировать тактику ведения беременных с двойней и ПЭ, что, несомненно, улучшит перинатальные исходы.

Заключение / Conclusion

Таким образом, использование соотношения sFlt-1/PIGF показало высокую значимость этого показателя в прогнозировании и диагностике ПЭ у беременных с двойней. Наше исследование демонстрирует отсутствие влияния типа плацентации при двойне на уровень факторов ангиогенеза. Разработанные нами пороговые значения соотношения sFlt-1/PIGF могут использоваться не только для постановки диагноза ПЭ, но и для оценки степени тяжести и сроков манифестиации заболевания, позволяя оптимизировать тактику ведения беременных с двойней и ПЭ, что, несомненно, улучшит перинатальные исходы.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 07.06.2022. В доработанном виде: 29.08.2022.	Received: 07.06.2022. Revision received: 29.08.2022.
Принята к печати: 22.09.2022. Опубликована: 30.10.2022.	Accepted: 22.09.2022. Published: 30.10.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 192 от 27.01.2020.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University, Protocol № 192 dated of 27.01.2020.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 мес и до 2 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик nastya-dedkova@yandex.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 2 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox nastya-dedkova@yandex.ru . To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. Презклампсия и снижение материнской смертности в России. *Акушерство и гинекология*. 2018;(1):107–12. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>.
- Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицына О.В. и др. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PIGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести презклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):114–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120>.
- Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–33. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
- Redman C.W., Staff A.C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S9-e1, S9–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.003>.
- Sánchez O., Llurba E., Marsal G. et al. First trimester serum angiogenic/anti-angiogenic status in twin pregnancies: relationship with assisted reproduction technology. *Hum Reprod*. 2012;27(2):358–65. <https://doi.org/10.1093/humrep/der394>.
- Zeisler H., Llurba E., Chantraine F. et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>.
- Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E. et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101–13. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x>.
- Narang K., Szymanski L.M. Multiple gestations and hypertensive disorders of pregnancy: What do we know? *Curr Hypertens Rep*. 2020;23(1):1. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01107-4>.
- Francisco C., Wright D., Benkő Z. et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):589–95. <https://doi.org/10.1002/uog.17531>.
- Kozłowski S., Stelmaszczyk-Emmel A., Szymusik I. et al. sFlt-1, not PIgf, is related to twin gestation chronicity in the first and third trimesters of pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1181. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071181>.
- Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–89. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):386. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0156-1>.
- Fisher S.J. Why is placenta abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S115–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.042>.
- Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2021;(8):13–7. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.13-17>.
- Bujold E., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18(1):9–16. <https://doi.org/10.1080/14767050500202493>.
- Nagamatsu T., Fujii T., Kusumi M. et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145(11):4838–45. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0533>.
- Hyttén F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*. 1985;14(3):601–12.
- Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Алажаки А.О. и др. Прогностическая значимость соотношения ангиогенных факторов sFlt-1/PIGF в качестве маркера презклампсии у беременных двойней. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(2):5–13. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-2-5-12>.
- Faupel-Badger J.M., McElrath T.F., Lauria M. et al. Maternal circulating angiogenic factors in twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):636.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.035>.
- Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 июня 2016 г. N 15-4/10/2-3483 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Презклампсия».

- Эклампсия». Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016. 40 с. Режим доступа: https://rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsia_.eklampsia.pdf. [Дата обращения: 01.06.2022].
20. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(1):7–94.
- References:**
- Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. Preeclampsia and reduction of maternal mortality in Russia. [Preeklampsia i snizhenie materinskoy smertnosti v Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(1):107–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>.
 - Kurtser M.A., Shamanova M.B., Sinitcina O.V. et al. Clinical rationale for determining the ratio sFlt-1/PIGF for early detection and evaluation of the severity of preeclampsia. [Klinicheskoe obosnovanie opredeleniya sootnosheniya sFlt-1/PIGF s cel'yu rannego vyavleniya i ocenki stepeni tyazhesti preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(11):114–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120>.
 - Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–33. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
 - Redman C.W., Staff A.C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S9.e1, S9–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.003>.
 - Sánchez O., Llurba E., Marsal G. et al. First trimester serum angiogenic/anti-angiogenic status in twin pregnancies: relationship with assisted reproduction technology. *Hum Reprod*. 2012;27(2):358–65. <https://doi.org/10.1093/humrep/der394>.
 - Zeisler H., Llurba E., Chantraine F. et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>.
 - Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E. et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101–13. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x>.
 - Narang K., Szymbanski L.M. Multiple gestations and hypertensive disorders of pregnancy: What do we know? *Curr Hypertens Rep*. 2020;23(1):1. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01107-4>.
 - Francisco C., Wright D., Benkő Z. et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):589–95. <https://doi.org/10.1002/uog.17531>.
 - Kozłowski S., Stelmachczyk-Emmel A., Szymusik I. et al. sFlt-1, not PIGF, is related to twin gestation chronicity in the first and third trimesters of pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1181. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071181>.
 - Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275–89. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):386. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0156-1>.
 - Fisher S.J. Why is placenta abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S115–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.042>.
 - Volochayeva M.V., Baev O.R. Current views on the pathogenesis of fetal growth restriction. [Sovremennye predstavleniya o patogeneze zaderzhki rosta ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(8):13–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.13-17>.
 - Bujold E., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18(1):9–16. <https://doi.org/10.1080/14767050500202493>.
 - Nagamatsu T., Fujii T., Kusumi M. et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145(11):4838–45. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0533>.
 - Hyttén F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*. 1985;14(3):601–12.
 - Kurtser M.A., Sichinava L.G., Alazhazhi A.O. et al. Prognostic value of angiogenic factors (sFlt-1/PIGF ratio) as a marker for pre-eclampsia in twin pregnancy. [Prognosticheskaya znachimost' sootnosheniya angiogenicheskikh faktorov sFlt-1/PIGF v kachestve markera preeklampsii u beremennykh dvoynej]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022;21(2):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-2-5-12>.
 - Faupel-Badger J.M., McElrath T.F., Lauria M. et al. Maternal circulating angiogenic factors in twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):636.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.035>.
 - Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 07, 2016 N 15-4/10/2-3483 «On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) "Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia". Clinical guidelines (Treatment Protocol). [Pis'mo Ministerstva zdravoohrashcheniya Rossiijskoj Federacii ot 07 iyunya 2016 g. N 15-4/10/2-3483 «O napravlenii klinicheskikh rekomendacij (protokola lecheniya) «Gipertenzivnye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsia. Eklampsija». Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya)]. Moscow, 2016. 40 p. (In Russ.). Available at: https://rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsia_.eklampsija.pdf. [Assessed: 01.06.2022].
 - Recommendations for treatment of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. [Rekomendacii po lecheniyu arterial'noj hipertoni. ESH/ESC 2013]. *Rossijskij kardiologicheskiy zhurnal*. 2014;19(1):7–94. (In Russ.).
 - Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice. [Rannyya i pozdnyaya preeklampsija: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(10):4–11. (In Russ.).
 - Brandão A.H., Evangelista A.A., Martins R.M. et al. Prediction of early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery. *Radiol Bras*. 2014;47(4):206–9. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1894>.

Сведения об авторах:

Курцер Марк Аркадьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; генеральный директор ГК «Мать и дитя», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Сичинава Лали Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-4772>.

Алажаки Анастасия Олеговна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. E-mail: nastya-dedkova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-1224>.

Латышкевич Олег Александрович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-4236>.

Николаева Елена Вячеславовна – врач клинической лабораторной диагностики, зав. отделением, клинико-диагностическая лаборатория «МД Проект 2000», Клинический Госпиталь MD Group, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-1842>.

About the authors:

Mark A. Kurtser – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; CEO and Member of the Board of Directors, MD Medical Group, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Lali G. Sichinava – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-4772>.

Anastasiia O. Alazhazhi – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: nastyadedkova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-1224>.

Oleg A. Latyshevich – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-4236>.

Elena V. Nikolaeva – MD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Department, Clinical Diagnostic Laboratory "MD Project 2000", Clinical Hospital MD Group, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-1842>.