

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1]:618.36-008.64

Симонова М.С., Горюнова А.Г., Мурашко А.В., Тимофеев С.А.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТАРНАЯ ВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Симонова Маргарита Сергеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; margosimonova45@gmail.com

Рассмотрены современные данные об этиологии, патогенезе, течении беременности, методах диагностики артериальной гипертензии при беременности. Приведены сведения о морфологических изменениях в плаценте, роли факторов роста и их рецепторов, а также современные взгляды на проблему плацентарной недостаточности как основной причины артериальной гипертензии при беременности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; преэклампсия; плацентарная недостаточность; плацентарный фактор роста.

Для цитирования: Симонова М.С., Горюнова А.Г., Мурашко А.В., Тимофеев С.А. Артериальная гипертензия при беременности и плацентарная васкуляризация. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 4(1): 15—19. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-15-19>

Simonova M.S., Goryunova A.G., Murashko A.V., Timofeev S.A.

ARTERIAL HYPERTENSION IN PREGNANCY AND PLACENTAL VASCULARIZATION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, V.F. Snegirev Clinics of Obstetrics and Gynecology, Moscow, 119991, Russian Federation

For correspondence: Margarita S. Simonova, MD, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: margosimonova45@gmail.com

There are considered modern data on etiology, pathogenesis, the course of pregnancy, methods of the diagnosis of arterial hypertension in pregnancy. There are presented data about the morphological changes in the placenta, the role of growth factors and their receptors, as well as modern views on the problem of placental insufficiency as the main cause of hypertension in pregnancy. Keywords: hypertension; pre-eclampsia; placental insufficiency; placental growth factor.

For citation: Simonova M.S., Goryunova A.G., Murashko A.V., Timofeev S.A. Arterial Hypertension in pregnancy and placental vascularization. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(1): 15—19. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-15-19>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 09.01.2017

Accepted 21.01.2017

В современном мире повышение артериального давления является одной из главных причин заболеваемости населения. Особенно важное клиническое значение артериальная гипертензия приобретает при беременности. Во время беременности повышенное артериальное давление рассматривается как самостоятельное заболевание и как осложнение беременности [1]. Артериальная гипертензия осложняет 15—18% всех беременностей и является одним из факторов материнской и перинатальной смертности во всем мире.

К артериальной гипертензии относят различные клинико-патогенетические состояния: гипертоническую болезнь, симптоматические гипертензии (почечные, эндокринные), гестоз. По данным ВОЗ, гипертензивный синдром является второй после эмболии причиной ма-

теринской смертности [2, 3]. Показатели перинатальной смертности и преждевременных родов (10—12%) у беременных с хронической гипертензией намного превышают таковые у беременных без гипертензии [4]. Артериальная гипертензия повышает риск отслойки нормально расположенной плаценты, а также является причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты [2, 5].

Артериальная гипертензия у беременных — неоднородное понятие, объединяющее различные клинико-патогенетические формы гипертензивных состояний у беременных женщин [6].

Преэклампсия проявляется в виде повышения артериального давления и уровня белка в моче. По опреде-

лению Международного общества по изучению гипертензии у беременных (ISSHP), о преэклампсии можно говорить, если уровень артериального давления, которое измеряется дважды с интервалом более 4 часов, повышается более 140/90 мм рт. ст. и при наличии протеинурии более 0,3 г в суточной моче [7].

Несмотря на то что в данной области ведутся многочисленные исследования, патофизиология преэклампсии до сих пор остается неясной. Одной из гипотез является возникновение преэклампсии в результате поверхностной инвазии вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и синдрому задержки роста плода [8—11]. Неполная инвазия трофобласта ведет к изменению плацентарного ангиогенеза и играет значительную роль в формировании преэклампсии.

Считается, что плацента играет основную роль в развитии преэклампсии, так как преэклампсия возникает только при наличии функционирующей плаценты. Данное утверждение может быть подтверждено гистологически: при преэклампсии клетки трофобласта могут обнаруживаться в материнском кровообращении; у умерших от эклампсии женщин клетки трофобласта обнаружены в легких. При преэклампсии, а также и при беременности с хромосомной патологией плода выявлено повышение концентрации внеклеточной ДНК в материнской плазме. Обнаружена также взаимосвязь увеличенного накопления циркулирующей эмбриональной ДНК и внеклеточной материнской ДНК с тяжестью преэклампсии [12].

Преэклампсия — плацентарная болезнь, при которой затрагиваются спиральные артерии, что приводит к недостаточному кровоснабжению плаценты [13].

Морфологическое исследование плаценты является одним из важных факторов, помогающих определить осложнение беременности преэклампсией. Во многих странах проводятся морфологические исследования плодов. В результате полученных данных обнаружено, что при нормально протекавшей беременности наблюдается соответствие между созреванием ворсинчатого дерева со сроком гестации. При наличии у беременной преэклампсии отмечалось опережение или отставание созревания ворсин [14—16].

Сбой инвазии трофобласта в спиральных артериях плаценты и нарушение физиологических изменений при преэклампсии могут привести к возможным патологическим изменениям в плаценте. При других гипертензивных расстройствах у беременных изменения в спиральных артериях не настолько точно изучены [17].

На основании исследования с изучением биоптата плацент, взятых у пациенток после операций кесарева сечения, пациенток поделили на 2 группы: 1-я группа — пациентки с артериальной гипертензией с протеинурией и без протеинурии во время беременности; 2-ю (контрольную группу) составили здоровые пациентки. В ходе этого исследования взяты биопсии у 65

беременных с артериальной гипертензией, из которых 44 (68%) были без патологии, и 17 биопсий получены у пациенток контрольной группы, из них 6 (35%) были без патологии. Диаметр биоптата составлял приблизительно 1—2 см, толщина — 1 см. Спиральные артерии найдены в 1 из 20, в 2 из 22 и в 3 из 8 образцов биопсий. Установлено, что инвазия трофобласта в сегменты миометрия спиральных артерий существенно снижается у беременных женщин с артериальной гипертензией. Нормальные физиологические изменения в плаценте обнаружены только у 2 из 44 женщин с артериальной гипертензией, обе из которых имели хроническую форму артериальной гипертензии с протеинурией. При нормальной беременности около 32% спиральных артерий претерпели физиологические изменения в сроки 16—18 нед, но почти все артерии (100—150) показали физиологические изменения к доношенному сроку. Это свидетельствует о том, что инвазия трофобласта и физиологические изменения в спиральных артериях продолжают в течение всей беременности и не ограничиваются первыми двумя триместрами беременности. К сожалению, биопсию плаценты можно взять только после родов. Поэтому трудно сказать, торможение инвазии трофобласта предшествует, сопровождает или следует за развитием гипертензии во время беременности [13, 18].

Преэклампсия характеризуется нарушением плацентации с персистирующим вазоспазмом, что приводит к неадекватному кровотоку и недостаточной оксигенации плаценты.

Считают, что процессы, ведущие к преэклампсии, начинаются в I триместре, однако клинические симптомы заболевания не проявляются до II или III триместра беременности. Процесс аномального развития плаценты протекает бессимптомно, но при этом он сопровождается выделением в кровотоки матери различных макромолекул, потенциально способных выступать в качестве биомаркеров патологии [19—21].

Дисбаланс ангиогенных факторов, таких как эндотелиальный фактор роста (ЭФР) или плацентарный фактор роста (ПФР), и факторы, препятствующие ангиогенезу, например, растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), играют важнейшую роль в патогенезе преэклампсии.

Одним из маркеров, с помощью которого можно диагностировать развитие преэклампсии еще на ранних сроках гестации, является ПФР.

Плацентарный фактор роста (PlGF) — гликопротеин, относящийся к семейству васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF), гомологичен с VEGF. Основные его функции — обеспечение ангиогенеза. Во время беременности PlGF синтезируется в плаценте и обеспечивает ангиогенез у растущего плода. Концентрация его при нормально протекающей беременности увеличивается в 4 раза к концу второго триместра [7].

При нормальной беременности плацента продуцирует малые количества плацентарного фактора роста (PlGF) и его антагониста sFlt-1 (растворимая

fms-подобная тирозинкиназа-1, вариант рецептора VEGFR-1). При преэклампсии повышенный синтез sFlt-1 приводит к снижению уровня свободно циркулирующего PlGF, что ассоциируется с дисфункцией эндотелиальных клеток. Дисфункция эндотелиальных клеток выражается в виде гипертензии, протеинурии и других проявлений преэклампсии. Установлено, что повышение уровня sFlt-1 происходило примерно за 5—6 нед до появления клинических признаков преэклампсии, а снижение уровня PlGF у беременных с развившейся впоследствии преэклампсией обнаруживается уже на 13—16-й неделе гестации [22].

Уровень плацентарного фактора роста в сыворотке крови женщин с преэклампсией значительно ниже, чем при беременности, не осложненной преэклампсией. Исследователи установили, что определение уровня ПФР в начале второго триместра беременности позволяет спрогнозировать развитие преэклампсии [23].

В исследовании, включавшем 61 беременную женщину со сроком беременности 15—18 нед, уровень ПФР определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), и он коррелировал с исходом беременности. Преэклампсия развилась у 7 (11,47%) женщин исследуемой группы. Уровень ПФР на сроке 15—18 нед у пациенток с преэклампсией был ниже ($p < 0,001$) по сравнению с его уровнем у женщин с беременностями, не осложненными преэклампсией. Если считать пограничным уровень ПФР, равный 41,84 пг/мл, то чувствительность метода составит 0,87, а специфичность — 0,83.

В результате установлено, что при осложненной преэклампсией беременности еще на сроке 15—18 нед гестации отмечается более низкий уровень экспрессии ПФР по сравнению с неосложненным течением.

Некоторые исследования также подтвердили, что в качестве диагностического критерия преэклампсии можно использовать плацентарный фактор роста [24—26]. В исследовании участвовали 625 беременных женщин, из которых 287 находились на 20—24-й неделе беременности, 137 — на 35—36-й, 201 — на 37—40-й. У 346 (55%) беременных была диагностирована преэклампсия. Снижение уровня ПФР ниже 5-й перцентили указывает на высокий риск развития преэклампсии в течение 14 дней. Уровень ПФР повышается в течение беременности и достигает максимума — 3000 пг/мл на 30-й неделе беременности, затем постепенно снижается, что свидетельствует о физиологическом росте плаценты; при этом уровень ПФР более 100 пг/мл считается нормальным.

Наиболее информативным считают скрининг на ранних сроках беременности. При проведении скрининга между 20-й и 34-й неделями гестации чувствительность прогнозирования развития преэклампсии в ближайшие 14 дней составила 0,96 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,89—0,99), а его отрицательная прогностическая ценность равна 0,98 (95% ДИ 0,93—0,95). На сроке 35—36 нед вероятность того, что на

фоне низкого ПФР в течение 14 дней возникнет преэклампсия, составила 0,70 (95% ДИ 0,58—0,81), а его отрицательная прогностическая ценность — 0,69 (95% ДИ 0,57—0,80). На сроке 37 нед чувствительность теста составила 0,57 (95% ДИ 0,46—0,68), отрицательная прогностическая ценность — 0,70 (95% ДИ 0,62—0,78). Установлено, что уровень ПФР менее 100 пг/мл являлся таким же достоверным признаком преэклампсии, как и резкое снижение его (менее 5%) [25, 26].

Полученные результаты имеют важное клиническое значение, так как резкое снижение ПФР у беременной женщины до уровня менее 100 пг/мл может означать либо значительное повышение риска преэклампсии, либо свидетельствовать о вероятности развития регулярной родовой деятельности. Исследователи установили, что уровень ПФР менее 100 пг/мл предшествовал началу родовой деятельности в среднем за 23 дня, а менее 12 пг/мл — за 9 дней.

Уменьшение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов преэклампсии и могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности. Следовательно, обнаружение изменений в соотношении уровней PlGF и sFlt-1 в течение беременности может сыграть важную вспомогательную роль для подтверждения диагноза преэклампсии [27].

В I триместре беременности концентрация PlGF ниже, чем во II триместре, а концентрации sFlt-1 не различаются. Значение отношения концентрации sFlt-1 к концентрации PlGF в I триместре составило $35,9 \pm 3,2$, а во II триместре — $11,2 \pm 2,6$. Такая динамика показателя обусловлена увеличением концентрации PlGF в зависимости от срока беременности. Концентрация sFlt-1 в течение 11—20 нед беременности не изменялась. Концентрации PlGF и sFlt-1 в 16 нед беременности не отличались от показателей в 17 и 18 нед беременности. В 19 нед концентрация PlGF возростала, в 20 нед превышала таковую в 19 нед. Таким образом, изменялись значения отношения концентрации PlGF к концентрации sFlt-1 в динамике II триместра беременности. В 16—18 нед беременности значение отношения концентрации sFlt-1 к концентрации PlGF составило в среднем $13,1 \pm 2,6$, в то время как в 19—20 нед — $6,9 \pm 2,1$. Отмечается, что в I триместре беременности (11—13 нед) среднее значение этого показателя составило $35,9 \pm 3,2$.

Лечение гипертензивных расстройств во время беременности ограничено в основном несколькими группами препаратов: метилдопой, блокаторами Са-каналов, селективными β -блокаторами и некоторыми другими. В то же время современные исследования выявили помимо основного, центрального действия препаратов I типа (метилдопы), влияние неактивных сосудистых факторов.

Целью исследования, проведенного в University College Hospital и в Homerton University Hospital в Лондоне, стало изучение влияния антигипертензивной те-

рапии, в особенности метилдопы, на материнский организм и плаценту: на продукцию плацентарного sFlt-1, растворимого эндоглина, васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF) и плацентарного фактора роста (PlGF). В исследовании приняли участие 51 женщина с преэклампсией, 29 — с гестационной артериальной гипертензией и 80 женщин с нормально протекающей беременностью. У 8 (16%) женщин наблюдалась тяжелая степень преэклампсии. Также были взяты образцы плаценты еще у 48 женщин (14 — с преэклампсией, 10 — с гестационной артериальной гипертензией и 24 женщины с нормально протекающей беременностью составляли контрольную группу). Сывороточные уровни факторов ангиогенеза измеряли до и в течение 24—48 ч после начала приема метилдопы. Те же самые параметры были изучены и в образцах плацент. У женщин с преэклампсией ($p < 0,001$) и гестационной артериальной гипертензией ($p < 0,0001$) концентрация sFlt-1 в сыворотке была увеличена, а PlGF — снижена ($p < 0,001$) по сравнению с их концентрациями у женщин из контрольной группы. Уровни растворимого эндоглина в сыворотке были также повышены при преэклампсии. Плацентарные концентрации sFlt-1 и растворимого эндоглина были значительно выше у женщин с преэклампсией по сравнению с контрольной группой и женщинами с артериальной гипертензией ($p < 0,0001$). Концентрация PlGF была значительно ниже в плацентарной ткани у женщин с преэклампсией по сравнению с таковой у женщин с артериальной гипертензией ($p = 0,008$). Гипотензивное лечение было связано со значительным снижением в сыворотке крови и в плаценте содержания sFlt-1 и растворимого эндоглина при преэклампсии. Полученные данные свидетельствуют о том, что метилдопа может иметь определенное воздействие на функционирование плаценты и/или функцию эндотелиальных клеток у пациенток с преэклампсией.

Таким образом, гипертензивные расстройства во время беременности ассоциируются с высокой материнской и перинатальной смертностью, поэтому для акушеров очень важно вовремя распознать тяжелые случаи с плохим прогнозом. Для диагностики угрозы развития преэклампсии необходимо определять уровень sFlt-1 и PlGF и отношение их концентраций в I (11—13 нед) и II (16—20 нед) триместрах беременности одновременно с проведением пренатальной диагностики. Хотя окончательно патогенез данной патологии еще предстоит выяснить, на основании этого можно будет разработать адекватный алгоритм терапии для сохранения жизни матери и ребенка.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цибульский Н.А., Маянская С.Д., Абдрахманова А.И. Артериальная гипертензия при беременности. *Практическая медицина*. 2010; 5 (44): 32-5.

2. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183: 181—92.
3. WHO International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 80-3.
4. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. *Руководство по практическому акушерству*. М.: МИА; 1997.
5. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. *Практическое акушерство*. М.: Медицина; 1989.
6. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е., Мишина И.Е., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению. *Лечащий врач*. 2006; (3): 18-22.
7. English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr. Blood Press. Control.* 2015; 8: 7-12. Doi: 10.2147/IBPC.S50641. eCollection 2015. Review.
8. Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. *J. Perinat. Med.* 2000; 28: 464-71.
9. Oudejans C.B.M., Tjoa M.L., Westerman B.A., Mulders M.A.M., van Wijk I.J., van Vugt J.M.G. Circulating trophoblast in maternal blood. *Prenat. Diagn.* 2003; 23: 111-6.
10. Fisher S.J. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004; 2: 53-6.
11. Bdolah Y., Karumanchi S.A., Sachs B.P. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat. Med. J.* 2005; 46: 728-36.
12. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. *Гестоз: теория и практика*. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 72-6.
13. Pijnenborg R., Anthony J., Davey D.A., Rees A., Tiltman A., Vercruysse E., Assche A.V. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 98: 648-55.
14. Шилин Д.Е., Адамьян Л.В., Шилин Д.А. и др. Новое в профилактике преэклампсии. В кн.: *Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. М.; 2009: 125-6.
15. Серов В.Н., Гаспаров А.С., Кулаков В.И. *Акушерство*. М.: МИА; 2009: 320-44.
16. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Артериальная гипертензия беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению. *Лечащий врач*. 2004; (2): 43-7.
17. Brosens I., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Annu.* 1972; 1: 177-91.
18. Gerretsen G., Huisjes H.J., Hardonk M.J., Elema J.D. Trophoblast alterations in the placental bed in relation to physiological changes in spiral arteries. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1983; 90: 34-9.
19. Lam C., Lim K.-H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertens. Res.* 2005; 46: 1077-85.
20. Levine R., Maynard S., Qian C., Lim K., England H. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 672-83.
21. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009; 24: 147-58.
22. Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia. Review. *Obstet. Gynecol. Int.* 2014; Article ID 297397; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/297397>.
23. Shibata E., Rajakumar A., Roberts R.W. et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4895—903.
24. De Vivo A., Baviera G., Giorano D. et al. Endoglin, PlGF and SFLT-1 as markers for predicting preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008; 87: 837-42.
25. Chappel L.C., Duckworth S., Seed P.T. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013; 128: 2121-31.
26. Lowry F. *New Test Identifies Preeclampsia Requiring Delivery*. 2013. Medscape, November 04. (www.medscape.com/viewarticle/813764).
27. Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz J. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 161-73.
28. Pantham P., Askelund K.J., Chamley L.W. Trophoblast deportation, part II: A review of the maternal consequences of trophoblast deportation. *Placenta*. 2011; 32: 724-31.

REFERENCES

1. Tsibul'kin N.A., Mayanskaya S.D., Abdrakhmanova A.I. Hypertension in pregnancy. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 5 (44): 32-5. (in Russian)
2. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183: 181-92.
3. WHO International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 80-3.
4. Serov V.N., Strizhakov A.N., Markin S.A. *Guidance on the Practical Obstetrics. [Rukovodstvo po prakticheskomu akusherstvu]*. Moscow: MIA; 1997. (in Russian)
5. Serov V.N., Strizhakov A.N., Markin S.A. *Practical Obstetrics. [Prakticheskoye akusherstvo]*. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
6. Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Murashko L.E., Mishina I.E., Tumbayev I.V. Hypertension in pregnancy: diagnosis, tactics and approaches to treatment. *Lechashchiy vrach*. 2006; (3): 18-22. (in Russian)
7. English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr. Blood Press. Control*. 2015; 8: 7-12. Doi: 10.2147/IBPC.S50641. eCollection 2015. Review.
8. Diel J. The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. *J. Perinat. Med.* 2000; 28: 464-71.
9. Oudejans C.B.M., Tjoa M.L., Westerman B.A., Mulders M.A.M., van Wijk I.J., van Vugt J.M.G. Circulating trophoblast in maternal blood. *Prenat. Diagn.* 2003; 23: 111-6.
10. Fisher S.J. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004; 2: 53-6.
11. Bdolah Y., Karumanchi S.A., Sachs B.P. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat. Med. J.* 2005; 46: 728-36.
12. Aylamazyan E.K., Mozgovaya E.V. *Preeclampsia: Theory and Practice. [Gestoz: teoriya i praktika]*. Moscow: MEDpress-inform; 2008: 72-6. (in Russian)
13. Pijnenborg R., Anthony J., Davey D.A., Rees A., Tiltman A., Vercauysse E., Assche A.V. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 98: 648-55.
14. Shilin D.E., Adamyan L.V., Shilin D.A. et al. New in the prevention of pre-eclampsia. In: *New Technologies in Diagnostics and Treatment of Gynecological Diseases. [Novyye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy]*. Moscow; 2009: 125-6. (in Russian)
15. Serov V.N., Gasparov A.S., Kulakov V.I. *Obstetrics. [Akusherstvo]*. Moscow: MIA; 2009: 320-44. (in Russian)
16. Adasheva T.V., Demicheva O.Yu. Hypertension in pregnancy: pathogenesis, classification, treatment approaches. *Lechashchiy vrach*. 2004; (2): 43-7. (in Russian)
17. Brosens I., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Annu.* 1972; 1: 177-91.
18. Gerretsen G., Huisjes H.J., Hardonk M.J., Elema J.D. Trophoblast alterations in the placental bed in relation to physiological changes in spiral arteries. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1983; 90: 34-9.
19. Lam C., Lim K.-H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertens. Res.* 2005; 46: 1077-85.
20. Levine R., Maynard S., Qian C., Lim K., England H. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 672-83.
21. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009; 24: 147-58.
22. Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia. Review. *Obstet. Gynecol. Int.* 2014; Article ID 297397; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/297397>.
23. Shibata E., Rajakumar A., Roberts R.W. et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4895-903.
24. De Vivo A., Baviera G., Giorano D. et al. Endoglin, PlGF and SFLT-1 as markers for predicting preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008; 87: 837-42.
25. Chappel L.C., Duckworth S., Seed P.T. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013; 128: 2121-31.
26. Lowry F. *New Test Identifies Preeclampsia Requiring Delivery*. 2013. Medscape, November 04. (www.medscape.com/viewarticle/813764).
27. Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz J. An automated method for the determination of the sFIT-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 161-73.
28. Pantham P., Askelund K.J., Chamley L.W. Trophoblast deportation, part II: A review of the maternal consequences of trophoblast deportation. *Placenta*. 2011; 32: 724-31.