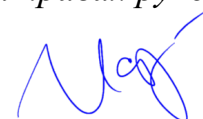


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Григорьян Ирина Сергеевна

**Клиническое значение исследования мозгового натрийуретического пептида
(Brain natriuretic peptide - BNP) в прогнозировании течения ранней и поздней
преэклампсии**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тимохина Елена Владимировна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Современная концепция этиологии и патогенеза преэклампсии	14
1.2 Эпидемиология и факторы риска развития преэклампсии.....	17
1.3 Гемодинамический профиль матери во время нормальной беременности и при преэклампсии.....	17
1.4 Исследование мозгового натрийуретического пептида при преэклампсии, задержке роста плода и восстановлении гемодинамики после родов.....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1 Дизайн исследования	26
2.2 Методы исследования	30
2.2.1 Оценка состояния беременной	30
2.2.1.1 Общеклинические и клинико-лабораторные методы исследования	31
2.2.1.2 Ультразвуковое исследование сердца	31
2.2.1.3 Суточное мониторирование артериального давления	33
2.2.2 Оценка состояния плода	34
2.2.2.1 Антенатальная кардиотокография	34
2.2.2.2 Ультразвуковое исследование плода	35
2.2.3 Оценка состояния новорожденного	36
2.2.4 Специальные методы исследования	37
2.2.4.1 Электрохемилюминесцентный иммуноанализ.....	37
2.3 Статистическая обработка полученных результатов	38
2.4 Клиническая характеристика обследованных женщин	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Сравнение концентраций NT-proBNP у обследованных беременных	47
3.2 Значение мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании нарастания тяжести преэклампсии	52

3.3 Корреляция уровня NT-proBNP и параметров сократительной функции сердца у беременных с преэклампсией	56
3.4 Значение оценки NT-proBNP у беременных с преэклампсией в прогнозировании состояния плода	59
3.5 Значение оценки мозгового натрийуретического пептида у пациенток с преэклампсией в прогнозировании гипертензивных нарушений в послеродовом периоде	64
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное осложнение беременности, которое характеризуется впервые возникшей артериальной гипертензией (АГ), часто сочетающейся с протеинурией. ПЭ обычно развивается после 20 недель беременности [27, 38, 47, 73, 82, 104].

ПЭ продолжает занимать лидирующие позиции среди причин не только материнской, но и младенческой заболеваемости и смертности. ПЭ осложняет 2-8% беременностей [2, 7, 11, 23, 31, 40, 41, 45, 52, 51, 94, 95, 111].

Ежегодно от ПЭ умирает около 76000 матерей и 500000 новорожденных [11, 24, 30, 44, 91]. Преэклампсия относится к плацента-ассоциированным осложнениям беременности, оставаясь главной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Около 42% материнской летальности связано с ПЭ и эклампсией [7, 22, 29].

Эта проблема приобрела всемирный масштаб ввиду и высокого риска отдаленных осложнений и распространенности среди населения.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, гипертензивные осложнения беременности на протяжении десяти лет находятся на четвертом месте среди главных причин акушерских трагедий [26]. Материнская смертность от ПЭ и эклампсии не имеет устойчивой тенденции к снижению [38, 49]. Согласно данным российского статистического ежегодника, в 2022 году на 1000 родов 85,2% были осложнены артериальной гипертензией, отеками, протеинурией [34].

Для матери и плода ПЭ несет серьезные осложнения со стороны различных систем органов. Тяжелое течение ПЭ оказывает негативное влияние на качество жизни женщин в дальнейшем, так как повышается вероятность развития сердечно-сосудистых (атеросклероз, инфаркт, инсульт) и метаболических нарушений (ожирение, сахарный диабет 2 типа) [4].

Дети, рожденные от матерей с ПЭ, часто имеют разнообразные отклонения психического и физического развития, а также – различные сопутствующие соматические заболевания [25]. Ранняя ПЭ является основной причиной поздней профилактики, диагностики, неизбежной перинатальной и материнской заболеваемости и смертности во всем мире [24, 36, 100].

Актуальной областью международных исследований является изучение патофизиологии ПЭ, поскольку механизмы, способствующие ее развитию до конца не изучены. Проблема ПЭ актуальна и тем, что она не имеет достоверных ранних прогностических и диагностических признаков, действенных мер профилактики и лечения [18, 20, 40, 39, 46]. Актуальными остаются вопросы о сроках родоразрешения при нарастании тяжести ПЭ, ухудшении состояния плода и/или матери, об оценке эффективности лечения и возможности прогнозирования материнских и перинатальных исходов [3, 61, 62, 67].

Теорий развития данного осложнения беременности около 50. Многие авторы считают, что одна из главных причин развития ПЭ – плацентарная ишемия: неспособность спиральных артерий адекватно расширяться в ответ на повышение потребности в кровоснабжении плода и плаценты по мере прогрессирования беременности [41].

Системная эндотелиальная дисфункция признана главным механизмом развития ПЭ. К маркерам дисфункции эндотелия относят fms-подобную тирозинкиназу 1 типа (sFlt-1), плацентарный фактор роста (PlGF), сосудистые клеточные молекулы адгезии (VCAM), внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM), интерлейкины (IL-1a, IL-1 β , IL-6), фактор некроза опухоли, факторы апоптоза, окисления липидов и другие [15, 42].

Сердечно-сосудистая система (ССС) матери претерпевает значительные изменения, направленные на адекватную перфузию органов. Эндотелиальная дисфункция нарушает физиологическую адаптацию гемодинамики матери к беременности. Все это приводит к кардиальной дисфункции матери. В свою очередь, кардиомиоциты левого желудочка синтезируют мозговой

натрийуретический пептид (от англ. Brain natriuretic peptide – BNP) – специфический маркер кардиальной дисфункции.

Предшественником BNP является прогормон (proBNP). Он состоит из 107 аминокислотных остатков. Поступая в кровоток, он делится в одинаковых пропорциях на биологически активный BNP (С-концевой фрагмент из 32 аминокислот) и биологически неактивный – N-концевой фрагмент (NT-proBNP) из 76 аминокислот.

Обе молекулы постоянно высвобождаются и могут быть обнаружены в крови. Основным стимулом для повышения синтеза и секреции BNP и NT-proBNP является напряжение стенки миокарда в результате увеличения пред- и постнагрузки на миокард.

Период полураспада BNP составляет 20 минут, в то время как период полураспада NT-proBNP составляет 120 минут, что повышает его диагностическую ценность и объясняет, почему показатели NT-proBNP в сыворотке крови примерно в шесть раз выше, чем показатели BNP, хотя обе молекулы высвобождаются в эквимолярных пропорциях.

Поводом для применения NT-proBNP с целью ранней диагностики ПЭ являются гемодинамические изменения, характерные для гестационных гипертензивных нарушений. Данные изменения развиваются еще до клинической манифестации ПЭ. Даже незначительное повышение АД, умеренная дилатация камер сердца и диастолическая дисфункция миокарда, сопровождаются увеличением синтеза NT-proBNP [14, 25].

В Испании, в результате ретроспективного когортного исследования женщин с признаками/симптомами ПЭ, I.Alvarez-Fernandez et al. заключили, что NT-proBNP может быть использован для прогнозирования течения ПЭ, как и соотношение sFlt-1/PlGF.

В исследовании зарубежных ученых пришли к выводу, что уровни NT-proBNP в сыворотке крови достоверно коррелируют с неблагоприятными исходами для матери и плода у пациенток с гипертензивными расстройствами беременности. У женщин с ПЭ концентрация NT-proBNP в среднем составила

686,7 пг/мл, в то время как у нормотензивных беременных средний уровень данного маркера был 60,6 пг/мл [87].

В связи с этим, изучение нового в акушерстве маркера для прогнозирования течения как ранней, так и поздней ПЭ, особенно ее тяжелых форм, поражения сердечно-сосудистой системы матери при данном осложнении – одна из главных задач современного акушерства для оптимизации тактики ведения пациенток с этим жизнеугрожающим состоянием беременности [14].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день распространенные клиничко-лабораторные и инструментальные методы диагностики ПЭ характеризуют клиническую стадию данного осложнения беременности, что не всегда дает возможность оценить риск ухудшения состояния матери и возрастания неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Следовательно, для прогнозирования этого жизнеугрожающего осложнения беременности недостаточно использования вышеперечисленных методов диагностики.

Вследствие этого, дискуссионным является поиск других маркеров, способствующих прогнозировать развитие ПЭ еще до клинической манифестации данного осложнения беременности, а также – определение пороговых концентраций сывороточного NT-proBNP у пациенток высокого риска развития ПЭ для прогнозирования течения ПЭ, с целью оптимизации акушерской тактики и улучшения материнских и перинатальных исходов в будущем.

Цель и задачи исследования

Определить клиническое значение мозгового натрийуретического пептида при ранней и поздней преэклампсии, в прогнозировании нарастания тяжести этого осложнения, течения послеродового периода, а также перинатального исхода.

Задачи исследования:

1. Провести сравнение концентраций мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови у беременных с преэклампсией (ПЭ) и контрольной группой;
2. Определить уровни NT-proBNP у беременных с ранней и поздней ПЭ и установить концентрацию NT-proBNP, прогнозирующую нарастание степени тяжести ранней ПЭ;
3. Выявить взаимосвязь NT-proBNP с показателями эхокардиографии (ЭхоКГ) у беременных с ПЭ;
4. Оценить уровни NT-proBNP у беременных с ранней ПЭ с нарушением состояния плода и без плодовых нарушений;
5. Изучить корреляцию между уровнем NT-proBNP и темпами восстановления гемодинамики в послеродовом периоде у беременных с ранней ПЭ.

Научная новизна

В нашем исследовании впервые определена клиническая роль мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии.

Показано, что концентрации NT-proBNP статистически значимо различаются при разной манифестации клинических проявлений ПЭ, а также при ПЭ умеренной и тяжелой степени тяжести.

Установлены пороговые концентрации данного маркера в сыворотке крови, предсказывающие высокий риск нарастания тяжести ПЭ, ухудшение состояния плода.

Определена корреляция NT-proBNP с показателем сократительной функции сердца, а также с восстановлением гемодинамики матери в послеродовом периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в определении клинического значения мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения ранней ПЭ. Установлено, что при ухудшении состояния плода в виде развития задержки роста и нарушения кровотока в артерии пуповины, отмечается повышение концентрации NT-proBNP в крови матери. Определена роль NT-proBNP в прогнозировании течения послеродового периода и восстановления гемодинамики матери.

Выявлено, что уровни NT-proBNP в сыворотке крови матери статистически значимо различаются при ранней и поздней ПЭ умеренной и тяжелой степени. При нарастании тяжести ранней ПЭ отмечается значительное повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови.

С помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения NT-proBNP, при повышении которых прогнозируется высокий риск нарастания тяжести ранней ПЭ, ухудшения состояния плода, материнских и перинатальных исходов.

Полученные данные могут быть использованы в практике врача акушера-гинеколога в целях своевременной диагностики, совершенствования акушерской тактики при данном осложнении беременности, а также – улучшения материнских и перинатальных исходов в целом.

Методология и методы исследования

Все пациентки обследованы согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (приказ Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н). Диагноз ПЭ устанавливался в соответствии с критериями клинических рекомендаций «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» 2024 года.

Для достижения поставленной цели и задач были использованы клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные методы обследования беременных с ПЭ. В проспективное исследование вошли 140 пациенток, из них основную группу составили 110 женщин с ПЭ, контрольную группу – 30 женщин с неосложненной беременностью. Интерпретация полученных результатов проводилась с помощью современных методов статистики.

Для обработки данных использовали программное обеспечение компании «Microsoft Office» (Microsoft Office Excel 2021 г.) и статистическую программу StatTech v. 4.1.2. В зависимости от типа анализируемых данных были выбраны методы статистического анализа.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – протокол № 22-22, выписка от 03 ноября 2022 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и темы исследования, разработке цели и задач, разработке дизайна.

Автором лично проводился отбор и курация пациенток с ПЭ, анализ анамнеза, обработка полученных данных и заполнение документации.

Проведена аналитическая и статистическая обработка результатов исследования, интерпретация, а также научное обоснование результатов.

Автор работы сформулировал выводы и практические рекомендации, подготовил оригинальные публикации по результатам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень NT-proBNP статистически значимо различается у пациенток с ПЭ и с нормально протекающей беременностью, при стабильном и тяжелом

течении ПЭ, а также при развитии задержки роста плода и нарушении плодового кровотока.

2. Концентрация данного маркера в сыворотке крови позволяет прогнозировать нарастание тяжести преэклампсии. Установленные нами пороговые величины NT-proBNP (211,8 и 320,0 пг/мл) могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, а также для усовершенствования акушерской тактики ведения беременных с ПЭ.

3. Уровень NT-proBNP у беременных с ПЭ отражает состояние материнской гемодинамики и коррелирует с фракцией выброса (ФВ). При оценке связи ФВ и NT-proBNP установлена высокой тесноты обратная связь.

4. Установлена пороговая величина NT-proBNP, прогнозирующая длительную персистенцию артериальной гипертензии (АГ) в послеродовом периоде у пациенток с ранней ПЭ. Концентрация NT-proBNP во время беременности у пациенток с ранней ПЭ может быть использована для прогнозирования течения АГ в послеродовом периоде с целью адекватного контроля за состоянием матери, подбора длительной гипотензивной терапии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшем.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам 2 и 4 направлений исследований: пункт 2 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины»; пункт 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний».

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа основана на актуальных данных о диагностике и профилактике ПЭ, описанных в современных отечественных и зарубежных источниках. Достоверность результатов научной работы подтверждается качественным дизайном, показательной выборкой и современной статистической обработкой данных.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конференциях: Научно-практическая конференция с международным участием «Снегиревские чтения» – доклад, Москва, 19.04.2024; XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» – доклад, Москва, 03.10.2024.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 6 от 17.12.2025.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы успешно внедрены в лечебный процесс Перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». Акт № 656 от 21.05.2025.

Основные научные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в учебный процесс (практические и теоретические занятия со студентами 4 курса по направлению подготовки «Лечебное дело») кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 670 от 21.05.2025.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 10 работ, в том числе 4 оригинальные статьи в изданиях, включенных в международную, индексируемую базу Scopus; 2 иных публикаций (литературный обзор, клиническое наблюдение) и 4 тезиса в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 108 страницах печатного текста, сформирована по общепринятому стандарту и включает в себя введение и 4 главы: обзор литературы, посвященный современным представлениям о ПЭ, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, состоящий из 112 источников, в том числе отечественных – 52 и зарубежных авторов – 60. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и 26 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современная концепция этиологии и патогенеза преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное осложнение беременности, родов, а также, послеродового периода, характеризующееся повышением артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. после 20-й недели беременности вне зависимости от исходного уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, который свидетельствует о присоединении полиорганной недостаточности [1, 6, 26, 43, 74].

Преэклампсия – это многофакторное грозное осложнение беременности, которое характеризуется преимущественно сердечно-сосудистыми проявлениями артериальной гипертензии и гипоперфузией многих органов [7, 80, 95].

Учитывая многогранность природы ПЭ, в настоящее время выделяют два ее фенотипа в зависимости от появления первых симптомов: с ранней манифестацией (до 34 недель гестации) и с поздней манифестацией (после 34 недель гестации), которые имеют разную патофизиологию и тяжесть течения, и следовательно, различные исходы беременности [13, 28].

Раннюю ПЭ так же называют «плацентарной», а позднюю – «материнской», что является крайне важным для прогнозирования и выработки необходимой лечебной и диагностической тактики ведения пациенток с данным осложнением беременности.

Ранняя ПЭ дебютирует до 34 недель беременности, обусловлена повреждением плаценты и характеризуется более агрессивным и тяжелым течением как для матери, так и для плода. Все это связано с дезадаптацией иммунной системы, нарушением плацентации, повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, недостаточной инвазией трофобласта и неадекватной трансформацией спиральных артерий. Такое течение беременности, как правило, ассоциировано с ЗРП, развитием тяжелой, неконтролируемой

гипертензией, что приводит к необходимости досрочного родоразрешению, ухудшению материнских и перинатальных исходов.

Поздняя ПЭ развивается после 34 недель беременности и обусловлена «материнскими» факторами риска, такими как: метаболический синдром, хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст матери старше 40 лет, наличие кардиоваскулярных расстройств. Поздняя ПЭ характеризуется более стабильным и благоприятным течением ПЭ, практически не ассоциирована с признаками внутриутробного страдания плода, что позволяет максимально пролонгировать беременность до доношенного срока на фоне проводимой антигипертензивной терапии.

ПЭ характеризуется преимущественно сердечно-сосудистыми проявлениями, обусловленными системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и генерализованной вазоконстрикцией, которая в свою очередь приводит к гипертензии и снижению перфузии многих органов (плацента, почки, головной мозг и др.) [93]. ПЭ часто развивается в недоношенном сроке беременности, при этом она нередко протекает в тяжелой форме, угрожающей жизни матери и плода. Поэтому актуальным остается поиск ранних предикторов ПЭ, целенаправленное наблюдение и своевременное родоразрешение.

ПЭ признана фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых, почечных и неврологических заболеваний, поэтому ее следует рассматривать как возможность для скрининга и профилактики этих осложнений [94].

ПЭ – осложнение беременности, известное более 150 лет, характеристика которого не изменилась с момента первого описания группы признаков, связанных с этим расстройством беременности. Хотя понимание патофизиологии ПЭ значительно продвинулось, до сих пор нет единого мнения касательно настоящего происхождения этого жизнеугрожающего состояния. ПЭ упоминают как «болезнь теорий», так как не известны биологические механизмы, связывающие клинические и эпидемиологические данные с наблюдаемой полиорганной дисфункцией.

Эксперты считают, что ПЭ представляет собой первичное плацентарное заболевание. Несмотря на это, актуальным в происхождении ПЭ является адаптация гемодинамики матери к беременности [90, 105]. Неполюценная работа сердечно-сосудистой системы при ПЭ приводит к снижению перфузии в маточно-плацентарном звене, что в свою очередь является причиной вторичной плацентарной дисфункции.

На сегодняшний день имеются данные о том, что сердечно-сосудистая дезадаптация матери предсказывает развитие ПЭ намного раньше (за несколько недель или месяцев) появления ее клинических симптомов [33, 80].

Плацентарная мальперфузия, вызванная неоптимальной работой сердечно-сосудистой системы матери, может привести к ПЭ, что объясняет преобладание сердечно-сосудистых препаратов в стратегиях профилактики данного осложнения беременности.

Доказано, что материнский сосудистый воспалительный синдром, характерный для ПЭ, вызывается аномальными уровнями растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) [96]. Данные ангиогенные маркеры выделяются в материнскую циркуляцию дисфункциональной плацентой в следствие окислительного стресса, возникающего в результате ишемического повреждения, связанного с нарушением эндоваскулярной инвазии спиральных артерий при дефектной плацентации [12, 92, 96].

Считается, что причиной дефектной плацентации является аномальный иммунный ответ матери на вторжение трофобласта, что подтверждается четкими эпидемиологическими наблюдениями, связывающими риск ПЭ с первородством, сменой партнера и применением вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорского биоматериала [54, 72, 102].

Однако, несколько исследований показали более высокую распространенность ПЭ и задержку роста плода у женщин с врожденными пороками сердца (ВПС), что подтверждает неотъемлемое участие сердечно-сосудистой системы матери в обеспечении адекватной перфузии

межворсинчатого пространства и функционирования системы «мать-плацента-плод» [78, 89].

В исследовании Hayward RM и соавторов [70] в 2017 году пришли к выводу, что снижение плацентарной перфузии может быть причиной ПЭ, которая чаще встречалась у женщин с врожденными пороками сердца (ВПС), чем у женщин без пороков сердца. Распространенность ПЭ или эклампсии составила 7,3% у женщин с осложненными ВПС, 5,7% у женщин с неосложненными ВПС и 3,4% у женщин без ВПС.

1.2 Эпидемиология и факторы риска развития преэклампсии

ПЭ поражает от 2 до 8% беременностей, оставаясь главной причиной материнской и младенческой заболеваемости и смертности во всем мире [91, 94].

Ежегодно ПЭ является причиной более 76 000 случаев материнской смертности и около 500 000 случаев смертности среди плодов и новорожденных [13, 74].

К факторам риска развития ПЭ относят: возраст матери старше 40 лет, ожирение, наличие хронической артериальной гипертензии, заболевания почек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, патологию щитовидной железы, отягощенный семейный анамнез по ПЭ, а также паритет родов [5].

1.3 Гемодинамический профиль матери во время нормальной беременности и при преэклампсии

Сердечно-сосудистая система матери подвергается значительным физиологическим и гемодинамическим изменениям, включая увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления и др. Данные изменения связаны с формированием маточно-плацентарного круга кровообращения и направлены на обеспечение адекватной плацентарной перфузии и здоровое течение беременности [6, 97, 106].

Снижение периферического сосудистого сопротивления, начиная с первого триместра беременности, достигает своего максимума в середине второго триместра. Одновременно увеличивается минутный объем сердца. Вследствие этих изменений, происходит повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с увеличением объема циркулирующей плазмы крови, что способствуют физиологической адаптации сердца, приводящей к обратимой эксцентрической гипертрофии с увеличением сердечного выброса до 50%, что похоже на ремоделирование сердца спортсменов во время физической нагрузки [60]. Систолическая функция при этом остается сохранной, наблюдается лишь незначительное снижение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Как правило, эти изменения проходят в течение 6 месяцев после родоразрешения и называются обратным ремоделированием [103]. Артериальное давление в первом триместре снижается в среднем на 5-10 мм рт. ст. В то время как количество сокращений сердца за одну минуту возрастает на 15-20 ударов на протяжении беременности, достигая максимальных значений в третьем триместре [53].

Все эти изменения направлены для поддержания оптимального кровообращения в организме матери, адекватного роста и развития плода.

ПЭ развивается, как правило, на фоне увеличения периферического сосудистого сопротивления и уменьшения сердечного выброса (СВ). Такие изменения выражены в большей степени при ранней форме ПЭ. Увеличение объема циркулирующей крови, дисфункция эндотелия, возрастание пред- и постнагрузки на миокард давлением способствует концентрическому ремоделированию сердечной мышцы, нарушению диастолы, деформации левого желудочка (ЛЖ). Также, увеличивается систолическое давление правого желудочка с последующей систолической дисфункцией (последние два показателя в основном наблюдаются при тяжелой/ранней ПЭ). После ПЭ распространность диастолической дисфункции, ухудшения деформации ЛЖ и правого желудочка, а также субклинической сердечной недостаточности повышается даже среди лиц молодого возраста.

Вышеперечисленные изменения могут быть необратимые. Кардиальная дисфункция может прогрессировать на фоне сопутствующих нарушений метаболизма (избыточная масса тела, ожирение), факторов образа жизни (курение, малоподвижный образ жизни) или повышенного артериального давления, все это увеличивает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

Также, на гемодинамический профиль беременной влияют ангиогенные и антиангиогенные факторы, и их дисбаланс. Установлено, что аномально высокий уровень sFlt-1 и недостаток PlGF предшествуют клиническим проявлениям ПЭ [17]. Дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов запускает системную дисфункцию эндотелия и спазм сосудов, обуславливая клинические проявления ПЭ.

sFlt-1 – белок, продуцируемый плацентой. Как пишет Зафириди Н.В. в своей диссертационной работе, посвященной изучению ангиогенных маркеров при плацента-ассоциированных осложнениях: «sFlt-1 играет важную роль в плацентарном ангиогенезе и в развитии, дифференцировке и инвазии трофобласта в децидуальный эндометрий. Данный белок действует как антиангиогенный фактор [19], связывает VEGF и PlGF, приводя к снижению их уровня в крови матери и подавляя их действие» [8]. При ПЭ уровень материнской sFlt-1 становится запредельно высоким, нарушая адекватное функционирование кровеносных сосудов [85].

PlGF – это белок, синтезирующийся в плаценте и способствующий росту кровеносных сосудов (ангиогенный фактор). При преэклампсии уровень PlGF аномально низкий, что еще больше усугубляет проблемы с кровеносными сосудами [17].

Согласно исследованиям, диагностическая ценность соотношения sFlt-1/PlGF гораздо выше, чем у каждого биомаркера в отдельности [69].

Доступность неинвазивных методов оценки сердечной функции матери показывает, что ПЭ может возникать в контексте двух противоположных гемодинамических профилей беременных. Снижение СВ и повышение

сосудистого сопротивления характеризует патофизиологический процесс, обозначаемый как гипокинетический тип гемодинамики, что, в свое время зачастую взаимосвязано с отставанием внутриутробного развития плода. В то же время, при гиперкинетическом типе отмечается нормальный или повышенный СВ и уменьшение ОПСС. Valensise H. и другие исследователи пришли к выводу, что при гиперкинетическом типе нет задержки роста плода, эти гемодинамические изменения связаны с плодами, крупными для срока гестации или соответствующих ему [64, 79].

Канадские ученые провели исследование гемодинамического профиля (сердечный выброс, ОПСС) у беременных с ПЭ, ЗРП и сочетанием ПЭ и ЗРП. По сравнению со здоровой беременностью, у пациенток с ПЭ были повышены показатели сердечного выброса и понижены – показатели ОПСС. В то время как у беременных с ЗРП были высокие значения ОПСС. Беременные с ПЭ и ЗРП имели низкие показатели сердечного выброса, а ОПСС – высокие. Авторы пришли к выводу, что гемодинамические характеристики ПЭ не связаны со сроком манифестации заболевания, но тесно связаны с наличием или отсутствием ЗРП [63].

1.4 Исследование мозгового натрийуретического пептида при преэклампсии, задержке роста плода и восстановлении гемодинамики после родов

Биомеханизмы, лежащие в основе ПЭ, до конца не изучены. Современные представления свидетельствуют о том, что ПЭ – это не просто плацентарное заболевание, но и важное значение имеет адаптация материнской гемодинамики. Недостаточно эффективная работа сердечно-сосудистой системы матери может вторично привести к снижению перфузии маточно-плацентарного кровотока, что в дальнейшем предрасполагает к возникновению такого серьезного осложнения беременности, как ПЭ. Поэтому, часто в медикаментозной профилактике ПЭ применяют средства, действие которых направлено на снижение сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых гипотензивные препараты, низкие дозы

ацетилсалициловой кислоты, препараты, восполняющие дефицит кальция в организме и гипогликемические средства [101].

Эти общие черты еще больше укрепляют гипотезу о кардиоваскулярном происхождении ПЭ. Основные установленные факторы риска преэклампсии связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений в последующей жизни. Общность этих факторов риска ПЭ с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний подтверждает гипотезу о центральной роли дезадаптации гемодинамики матери в определении дефектной плацентации, обусловленной мальперфузией.

Принимая во внимание гипотезу о том, что маточно-плацентарная мальперфузия является предшественником плацентарной дисфункции и развития ПЭ, Wald RM и соавторы в 2015 году продемонстрировали, что снижение материнского сердечного выброса (СВ) и аномальный кровоток в артерии пуповины плода (АП) во время беременности независимо связаны с неонатальными осложнениями у беременных женщин с кардиологическими заболеваниями [76].

Foo FL и соавторы в 2018 году пришли к выводу, что у здоровых женщин с измененным гемодинамическим профилем до беременности (низкий сердечный выброс, повышенное среднее АД и ОПСС – характеристики, которые вызывают гипоперфузию периферических органов) развитие ПЭ или ограничение роста плода встречалось чаще, чем у женщин, у которых беременность протекала без осложнений [55].

Эти данные позволяют предположить, что дезадаптация сердечно-сосудистой системы матери может привести к мальперфузии трофобласта и предшествует клиническим проявлениям ПЭ.

О том, что морфофункциональные изменения сердца предшествуют развитию ПЭ, постоянно сообщалось исключительно при ранней ПЭ, но недавно это было показано и при поздней манифестации ПЭ [75]. Эти данные подтверждают, что ССС матери играет центральную роль в патофизиологии этого грозного осложнения беременности.

Несколько параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) матери, в том числе – маркер сердечной недостаточности – NT-proBNP в крови были связаны с нарушением маточно-плацентарного кровотока в 32 недели гестации и неблагоприятным исходом беременности и родов [107].

BNP образуется в результате расщепления белка-предшественника (proBNP), состоящего из 108 остатков аминокислот. ProBNP вырабатывается в секреторных гранулах кардиомиоцитов левого желудочка [59]. Далее, молекула proBNP под действием специфического фермента фурина, обладающего аминопептидазной активностью, расщепляется на активный BNP и N-терминальный фрагмент proBNP (NT-proBNP), который биологически инертен. В кровеносное русло выделяется активный BNP и неактивный пептид NT-proBNP с разным периодом полужизни: для BNP 20 минут, а для NT-proBNP – около 120 минут, что повышает его диагностическую и прогностическую значимость [108]. Также, NT-proBNP представляет собой более надежный биомаркер в отличие от BNP, поскольку он не разрушается нейтральной эндопептидазой (неприлизин), секретлируемой плацентой, что может привести к недооценке значений BNP [106]. Основные эффекты BNP на сердечно-сосудистую систему: снижение венозного возврата к сердцу, вазодилатация и снижение ОПСС, увеличение натрийуреза и диуреза, подавление высвобождения ренина.

Основанием для исследования NT-proBNP с целью ранней диагностики ПЭ являются гемодинамические изменения, характерные для гестационных гипертензивных нарушений. Данные изменения развиваются еще до клинической манифестации ПЭ. Даже незначительное повышение АД, умеренная дилатация камер сердца и диастолическая дисфункция миокарда, сопровождаются увеличением синтеза NT-proBNP [25].

В исследовании коллег из Китая изучали концентрации NT-proBNP у пациенток с ПЭ умеренной и тяжелой степени, и у пациенток с гестационной артериальной гипертензией. Авторы получили следующие результаты: уровень сывороточного NT-proBNP у пациенток с легкой ПЭ составил $197,12 \pm 105,80$ пг/мл, что было достоверно выше, чем у пациенток с гестационной гипертензией

(48,98±32,45 пг/мл) ($P<0,05$). Уровень NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с тяжелой преэклампсией (851,04±879,85 пг/мл) был выше, чем у пациенток с умеренной преэклампсией ($P<0,05$). Пороговая величина для диагностики ПЭ с помощью NT-proBNP составила 129,5 пг/мл, чувствительность прогнозирования преэклампсии – 84,7 %, специфичность – 97,7 %. Ученые сделали заключение, что концентрация NT-proBNP в сыворотке крови является эффективным показателем для прогнозирования и оценки риска ПЭ [112].

Однако, Junus K и соавторы [65] в 2017 определяли уровни NT-proBNP во 2 триместре у женщин с неосложненным течением беременности и у тех, у кого в дальнейшем была ПЭ, и пришли к выводу, что данный маркер не может быть использован во 2 триместре в качестве прогностического биомаркера раннего начала ПЭ, так как концентрации NT-proBNP не имели статистических значимых различий и были одинаковыми у обеих групп пациенток [35].

Поиском маркеров, которые могут прогнозировать развитие или прогрессирование ПЭ, занимаются многие исследователи.

Verlohren и соавторы провели одно из первых исследований [81], в котором в качестве прогностического инструмента при ПЭ применялись показатели соотношения sFlt-1/PlGF, зависящие от гестационного возраста: $sFlt-1/PlGF \leq 33$ исключали раннее начало преэклампсии (чувствительность 95%, специфичность 94%). Соотношение $sFlt-1/PlGF \geq 88$ прогнозировало раннее начало ПЭ (чувствительность 88,0%, специфичность 99,5%). Что касается поздней формы, то $sFlt-1/PlGF \leq 33$ показал чувствительность 89,6% и специфичность 73,1% при исключении заболевания, тогда как $sFlt-1/PlGF \geq 110$ предсказывал заболевание с чувствительностью 58,2% и специфичностью 95,5% [32].

В ретроспективном исследовании Shinohara S в 2024г анализировали соотношение sFlt-1/PlGF пациенток с ранней ПЭ, у которых в течение 1 недели отмечалось нарастание тяжести ПЭ, что привело к досрочному родоразрешению. Авторы пришли к выводу, что соотношение $sFlt-1/PlGF \geq 224,6$ предсказывало серьезные неблагоприятные исходы для матери и плода, и более высокому

проценту родоразрешения в течение 1 недели после измерения сывороточных ангиогенных маркеров [99].

В исследовании Zeisler H и соавторов в 2016г были установлены пороговые значения соотношения sFlt-1/PlGF для скрининга преэклампсии: соотношение $sFlt-1/PlGF \leq 38$ исключало преэклампсию в течение одной недели, независимо от срока беременности. Соотношение $sFlt-1/PlGF > 38$ показал чувствительность 66,2% и специфичность 83,1% при прогнозировании развития преэклампсии в течение 4 недель [88].

Соотношение sFlt-1 и PlGF, равное 38, в настоящее время считается оптимальным для исключения ПЭ, однако применение этого соотношения в клинической практике ограничено, дорогостояще и признается не всеми клиницистами.

В проведенном исследовании Nguyen TX и соавторов в 2022г [98] среди пациенток с ПЭ умеренной и тяжелой степенью тяжести концентрации NT-proBNP были выше, как при умеренной ПЭ – $349,12 \pm 93,51$ пг/мл, так и при тяжелом течении – $725,32 \pm 290,46$ пг/мл, вне зависимости от манифестации клинических симптомов ПЭ. Авторы оценили фракцию выброса у пациенток с ПЭ и получили следующие результаты: у беременных с ПЭ умеренной степени сердечный выброс был в среднем $65.11 \pm 3.45\%$, в то время как при тяжелом течении ПЭ – $56.21 \pm 7.12\%$.

При оценке состояния плода используются показатели доплерометрии, такие как: пульсационный индекс в маточных артериях, артерии пуповины плода, средней мозговой артерии. Повышенный пульсационный индекс в артериях пуповины и матки, являющийся признаком плацентарной недостаточности, гораздо чаще встречается при раннем подозрении на ЗРП и сравнительно редко – при позднем подозрении на ЗРП [66, 86]. Допплеровские признаки перераспределения мозгового кровотока отражают гипоксемию плода и помогают в выявлении позднего подозрения на ЗРП.

В исследовании Вае JY и соавторов в 2016г. оценивали концентрацию NT-proBNP в артерии пуповины (АП) плода во время родов у пациенток с ПЭ и

пришли к выводу, что уровень NT-proBNP в АП повышается при стрессовых состояниях плода и потенциально может рассматриваться как маркер сердечно-легочного стресса плода [57].

Однако, на сегодняшний день продолжает оставаться актуальным поиск нового маркера, который позволит прогнозировать развитие ПЭ на максимально раннем сроке беременности с учетом исходного гемодинамического профиля матери, а также адаптация сердечно-сосудистой системы к беременности для адекватного роста и развития плода [10].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В диссертационной работе проведено проспективное наблюдение за пациентками с преэклампсией с целью определения клинического значения мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии.

Работа выполнена в Перинатальном центре при ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» (база кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова) в период с 2022 по 2025 год.

Определение концентрации мозгового натрийуретического пептида сыворотки крови выполнялось на базе клинической лаборатории ООО «ДНКМ».

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 22-22, выписка от 03 ноября 2022г.

Для достижения поставленной цели и задач были использованы клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные методы исследования беременных с ПЭ. В проспективное исследование вошло 140 беременных женщин.

110 беременных составили основную группу пациенток с установленным диагнозом «Преэклампсия». Диагноз поставлен в соответствии с критериями Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2024г.

В основной группе нами были выделены 2 подгруппы – беременные с ранней ПЭ и с поздней ПЭ.

В первую подгруппу были отнесены 52 беременных, у которых ПЭ развилась до 34 недель гестации, отмечалось усугубление состояния матери и/или

плода по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, ввиду чего необходимо было преждевременное родоразрешение.

Во вторую подгруппу (n=58) отнесены беременные, у которых ПЭ развивалась после 34 недель гестации, на фоне проводимой гипотензивной терапии протекала со стабильным течением, и беременность удалось пролонгировать до своевременного родоразрешения.

В каждой подгруппе проведено проспективное наблюдение за пациентками по мере прогрессирования ПЭ.

У части пациенток, соблюдая актуальные клинические рекомендации (назначенная терапия, строгий лабораторный и инструментальный контроль), удалось стабилизировать состояние матери и пролонгировать беременность до доношенного срока гестации.

Однако, у части пациенток, несмотря на проводимое лечение отмечалось нарастание степени тяжести ПЭ, ухудшение состояния матери или плода, что потребовало досрочного родоразрешения.

В связи с этим, среди пациенток с ранней ПЭ мы выделили беременных с умеренным течением ПЭ и беременных с тяжелой степенью тяжести ПЭ.

Контрольная группа – 30 женщин с неосложненной беременностью.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

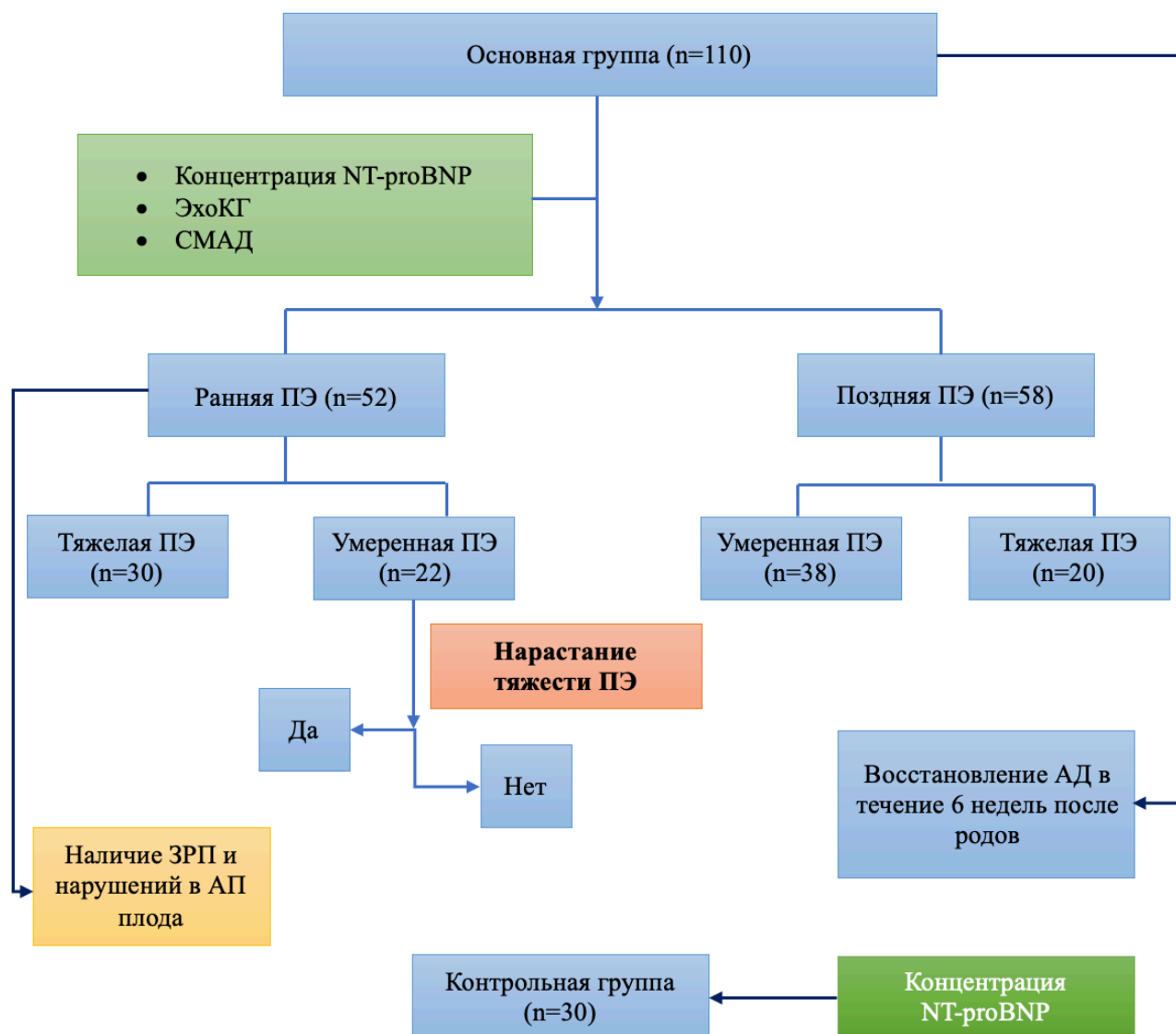


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

В работе использованы клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные методы исследования, а именно: сбор анамнестических данных, клинические и клиничко-лабораторные методы исследования, эхокардиография, суточный мониторинг артериального давления (СМАД), дополнительный лабораторный метод – определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови беременной электрохемилюминесцентным иммуноанализом, модульная система Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH).

Критерии включения (основная группа): установленный диагноз «Преэклампсия», в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, возраст старше 18 лет, одноплодная беременность, срок гестации 22-40 недель, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии включения (контрольная группа): возраст старше 18 лет, физиологическое течение беременности, одноплодная беременность, срок гестации 22-40 недель, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения (для всех групп): многоплодная беременность, беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, хроническая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, врожденные или приобретенные пороки сердца у беременной (коррегированные и некоррегированные), наличие кардиостимулятора, острая фаза или обострение хронических инфекционных заболеваний, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания.

Критерии исключения пациентов из исследования (для всех групп): отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании.

В обязательном порядке все пациентки подписывали информированное добровольное согласие для участия в исследовании.

Всем женщинам была четко разъяснена цель и задачи исследования, а также – методы реализации.

Все объективные, анамнестические и лабораторные данные фиксировали в индивидуальной карте беременной.

При поступлении в стационар пациенткам проводили взятие венозной крови с целью определения уровня NT-proBNP в сыворотке крови. Материал собирали в прозрачные стерильные пробирки, далее помещали во вращающуюся центрифугу на 10 минут (3000 оборотов центробежной силы). Центрифугированные пробирки хранились в холодильной камере при температуре +5°C до отправления в лабораторию.

Уровень NT-proBNP сыворотки крови определяли в лаборатории «ДНКМ» с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (модульная система Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH), Германия).

Оценка состояния плода и доплерометрия в системе «мать-плацента-плод» проводилась на этапе поступления беременной в родильный дом в приемном отделении ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» с использованием УЗИ аппарата SIEMENS ACUSON NX3 ELITE, Германия 2019г.

Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар. Также, было проведено наблюдение за восстановлением уровня артериального давления матери в послеродовом периоде.

Обследование проведено согласно приказу Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н по порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Диагноз ПЭ устанавливался в соответствии с критериями клинических рекомендаций «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» от 2024 г.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Оценка состояния беременной

На этапе поступления в стационар всем женщинам была проведена оценка соматического здоровья (тщательный сбор анамнеза, объективное обследование беременной) и акушерского статуса.

Согласно клиническим рекомендациям по преэклампсии, была проведена стандартная лабораторная диагностика. Дополнительно для оценки состояния беременной проводили суточное мониторирование артериального давления и ультразвуковое исследование сердца.

2.2.1.1 Общеклинические и клинико-лабораторные методы исследования

Важное внимание уделялось соматическому здоровью, а именно: состоянию сердечно-сосудистой системы, а также наличию венозной недостаточности, тромбоэмболических осложнений в анамнезе, дисфункции органов брюшной полости и забрюшинного пространства, заболеваниям желез внутренней секреции, органов дыхания, мочевыделительной системы, метаболических нарушений и болезням органов кроветворения.

Учитывали течение настоящей беременности, осложнения, а также наследственный анамнез по ПЭ у ближайших родственниц по материнской и отцовской линии.

Оценка репродуктивного и общего гинекологического здоровья состояла из: начало менструаций (с какого возраста), особенности (длительность, регулярность, обильность, выраженность болевого синдрома), возраст начала половой жизни, количество беременностей, их течение, осложнения (преэклампсия, задержка роста плода, гестационный сахарный диабет и т.д.) и исходы.

Важное внимание уделялось и гинекологическим заболеваниям, среди которых миома матки, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, а также – оперативные вмешательства на органах малого таза, особенно, приводящие к наличию рубца на матке.

2.2.1.2 Ультразвуковое исследование сердца

В диссертационной работе проводился анализ данных эхокардиографического исследования беременной, выполненного в отделении Ультразвуковых исследований ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) проводили на портативном УЗ-аппарате – GE Logiq V2 (Китай, 2017г.) по стандартной методике, в В- и М-

режимах. Положение беременной – на левом боку, левая рука за головой для более удобного и информативного межреберного доступа.

Оценивали аорту, аортальный клапан, митральный и трикуспидальный клапаны, клапан легочной артерии, размеры предсердий, желудочков, межжелудочковой перегородки.

Особое внимание уделяли исследованию левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО). Оценивали фракцию выброса (ФВ) левого желудочка.

Формула для расчета фракции выброса:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%, \quad (2.1)$$

где ФВ – фракция выброса, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

Основные нормативные показатели ЭхоКГ для женщин представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Нормативные показатели ЭхоКГ

Параметр	Референсное значение для женщин
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	56-104
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	19-49
Фракция выброса, %	>55

В норме ФВ у женщин составляет более 55%, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества. Незначительное нарушение ЛЖ – 45-54%, умеренное нарушение – 30-44%, значительное нарушение – менее 30%.

2.2.1.3 Суточное мониторирование артериального давления

Беременным с ПЭ проводили суточный мониторинг артериального давления в отделении Патологии беременности №1,2,3 с использованием специального автоматического монитора – ВРLab (Россия).

Манжета прибора фиксировалась на пассивной руке женщины. Измерение длилось на протяжении 24 часов. В дневное время измерение АД проводилось каждые 30 минут, в ночное – каждый час. В течение этого времени пациентка вела дневник, в котором отмечала прием пищи, лечебных препаратов, минимальную физическую активность, ухудшение самочувствия с указанием времени. На следующее утро прибор снимался, информация переносилась в компьютер для расшифровки данных в специальной программе и их анализа.

В ходе расшифровки данных были получены результаты параметров, такие как:

- График изменения давления в течение суток
- Среднее систолическое давление (СрСАД) днем и ночью
- Среднее диастолическое давление (СрДАД) днем и ночью
- Степень колебания САД и ДАД в ночное время
- Вариабельность АД
- Разница между верхним и нижним давлением – среднее пульсовое артериальное давление

Нормативные показатели среднего артериального давления представлены в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Нормативные показатели среднего АД

Уровень АД	СрСАД, мм рт. ст.		СрДАД, мм рт. ст.	
	Днем	Ночью	Днем	Ночью
Низкое АД	Менее 100	Менее 90	Менее 65	Менее 50
Нормальное АД	100-135	90-120	65-85	50-70
Пограничная гипертония	136-140	121-125	86-90	76-85

Продолжение Таблицы 2.2

Гипертония первой степени	141-155	126-135	91-100	76-85
Гипертония второй степени	156-170	136-150	101-110	86-100
Гипертония третьей степени	Более 170	Более 150	Более 110	Более 100

2.2.2 Оценка состояния плода

Оценку состояния плода выполняли путем кардиотографии и ультразвукового исследования с оценкой кровотока в сосудах матки, плаценты и плода.

2.2.2.1 Антенатальная кардиотокография

Всем беременным была проведена кардиотокография по стандартной методике. Женщина находилась в удобном положении (лежа на боку или полусидя). На кожу живота наносился специальный гель-проводник. С помощью эластичных поясов крепились два датчика на живот: ультразвуковой датчик в области наилучшего прослушивания сердцебиения плода, тензометрический датчик фиксировался в области дна матки. Длительность исследования составляла 30-60 минут.

Для проведения данного исследования использовались портативные фетальные мониторы Dixon Овертон 6900 (Россия).

С помощью антенатальной кардиотокографии анализировали совокупность показателей: базальный ритм, его вариабельность, акцелерации, децелерации.

Для интерпретации данных использовали шкалу по Фишеру.

В родах состояние плода оценивали по классификации кардиотокографических кривых FIGO, выделяя нормальный тип КТГ, сомнительный, патологический и претерминальный (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Классификация КТГ (модификация по FIGO)

Классификация КТГ	Базальная ЧСС, уд/мин	Вариабельность/ акцелерация	Децелерация
Нормальная	110-160	5-25 уд/мин, ≥ 2 акцелераций/ 60 минут	Отсутствие децелераций Одинаковые по форме ранние децелерации Вариабельные неосложненные децелерации длительностью <30 сек. и амплитудой <60 уд.
Сомнительная	100-110, 160-170, Менее 100 в течение 3 минут	< 5 уд/мин более 40 минут без акцелераций >25 уд/мин (сальтаторный тип)	Вариабельные неосложненные децелерации длительностью 30-60 сек и/или амплитудой >60 уд.
	Комбинация ≥ 2 сомнительных признаков – КТГ патологическая		
Патологическая	150-170 и сниженная вариабельность, Более 170, Менее 100 в течение ≥ 3 минут	< 5 уд/мин в течение >60 минут без акцелераций, Синусоидный тип	Вариабельные осложненные децелерации длительностью >60 сек. Одинаковые по форме поздние децелерации
Претерминальная	Отсутствие вариабельности (< 2 уд/мин) без акцелераций независимо от децелераций/ЧСС		

2.2.2.2 Ультразвуковое исследование плода

Всем пациенткам на этапе поступления в стационар было выполнено ультразвуковое исследование в совокупности с оценкой кровотока в маточно-плодово-плацентарном звене.

Исследование проводилось на аппарате Siemens Acuson NX3 Elite (Германия) по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии. Беременная находилась в положении на спине. Использовали два датчика, в зависимости от срока гестации: объемный конвексный (частота волновых колебаний 5 МГц) и

конвексный (частота волновых колебаний 6,5 МГц). Для лучшего скольжения датчика и лучшей проводимости ультразвуковых волн наносили специальный звукопроводящий гель на исследуемую область.

Во время исследования определяли: положение и предлежание плода, основные фетометрические показатели (бипариетальный размер головки (БПР), окружность головки (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедренной кости (ДБ)) и их соответствие сроку беременности. Немаловажное внимание уделялось оценке количества околоплодных вод и характеристике плаценты (локализация, толщина и однородность).

Автоматически системой рассчитывалась предполагаемая масса плода (ПМП) по формуле Шепарда (Shepard) с учетом трех основных параметров: БПР, ОЖ и ДБ. Значение сравнивалось с референсом для данного срока гестации.

По значению ПМП и/или ОЖ <10 перцентиля, а также при наличии нарушений в системе «мать-плацента-плод» была диагностирована задержка роста плода (ЗРП).

Во время ультразвуковой доплерографии функциональной системы «мать-плацента-плод», оценивали пульсационный индекс и индекс резистентности в маточных артериях (МА), а также в артерии пуповины плода (АП) и средней мозговой артерии плода (СМА).

В пахово-подвздошных областях проводили оценку кровообращения в МА. Кровоток в АП плода оценивали в середине от места вхождения в брюшную полость и плаценту. Кровообращение в СМА плода оценивали, сканируя головку в поперечном сечении.

2.2.3 Оценка состояния новорожденного

Первый осмотр новорожденного неонатологи проводили непосредственно после рождения на 1-й и на 5-й минуте жизни, с целью исключения тяжелой патологии и контроля адаптации ребенка.

Оценка новорожденного выполнялась в соответствии с параметрами по шкале Апгар. Анализировали следующие признаки: сердцебиение, дыхание, мышечный тонус, рефлексы, цвет кожи (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Шкала Апгар

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла
Частота сердечных сокращений	Сердцебиение отсутствует	Меньше 100 в минуту	100 и более в минуту
Дыхание	Отсутствует	Брадикардия, нерегулярное	Активное регулярное, громкий крик и плач
Мышечный тонус	Конечности свисают	Некоторое сгибание конечностей, слабые движения	Активные движения
Рефлекторная возбудимость	Реакция отсутствует	Гримаса	Кашель или чихание
Окраска кожи	Генерализованная бледность или цианоз	Розовая окраска тела и синюшная конечностей (акрацианоз)	Розовая окраска всего тела и конечностей

2.2.4 Специальные методы исследования

2.2.4.1 Электрохемилюминесцентный иммуноанализ

В основной и контрольной группах определяли уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Беременным забор крови проводился на этапе поступления пациентки в стационар.

Материал собирали в лабораторные контейнеры, после чего проводили центрифугирование в течение 10 минут при скорости 3000/мин. Исследуемые образцы хранились специализированной камере при условиях от +2 до +5 градусов Цельсия до отправления в лабораторию.

Анализ проводили в лаборатории «ДНКМ», используя электрохемилюминесцентный иммуноанализ модульной системы Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH), Германия.

Результаты проведенных общеклинических, лабораторных, инструментальных и дополнительных методов исследования были внесены в индивидуальную карту беременной.

2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы StatTech v. 4.1.2. (разработчик – ООО "Статтех", Россия), а также проводилась обработка полученных данных в программе Microsoft Office Excel 2021.

Оценка количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Средние величины (M), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) и стандартное отклонение (SD) использовались для описания количественных величин с нормальным распределением. При ненормальном распределении – с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3).

С помощью t-критерия Стьюдента проводилось сравнение двух групп по количественному показателю с нормальным распределением и при равных дисперсиях. В отсутствии последних применялся t-критерий Уэлча.

При ненормальном распределении количественных показателей использовали U-критерий Манна-Уитни.

Категориальные данные описывались через абсолютные значения и процентные доли.

Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$.

Ценность прогностической модели анализировали из значений площади под ROC-кривой, стандартной ошибки, 95% ДИ и уровнем статистической

значимости. Для определения 95% доверительных интервалов применяли метод Вальда.

Диагностическую значимость количественных признаков при прогнозировании определенного исхода рассчитывали с помощью ROC-кривых. Пороговые величины, при повышении которых отмечалось прогрессирование ПЭ, ухудшение состояния матери или плода, были определены путем анализа ROC-кривых.

2.4 Клиническая характеристика обследованных женщин

Среди пациенток с ПЭ медиана возраста была 33 года [IQR 27-36], с нормально протекающей беременностью данный показатель составил 29 лет [IQR 26,25-31]. Данные показатели и их различия были статистически значимыми ($p=0,008$).

Наследственный анамнез по ПЭ был отягощен у 76 (69,1%) исследуемых женщин с ПЭ VS 8 (26,6%) пациенток с нормальным течением беременности, выявлена статистически значимая разница, $p<0,05$, данные представлены в Таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Наследственный анамнез по ПЭ

Семейная история ПЭ	Исследуемые группы		p
	Основная группа (n=110)	Контрольная группа (n=30)	
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Отягощена	76 (69,1%)	8 (26,7%)	<0,001
Не отягощена	29 (30,9%)	22 (73,3%)	

В ходе изучения структуры соматической патологии исследуемых групп, выявлено: на долю заболеваний сердечно-сосудистой системы приходится на 43,6% (n=48) в основной группе и 16,6% (n=5) – в группе контроля, $p<0,001$.

Патологии брюшной полости выявлены у 66,3% (n=73) пациенток с ПЭ, против 11,36% (n=11) – с неосложненной беременностью.

Патологии органов дыхательной системы зарегистрированы у 62,7% (n=69) обследуемых беременных с ПЭ и у 20% – с нормально протекающей физиологической беременностью.

Дисфункция органов мочевого выведения обнаружены у 36,3% (n=40) 1 группы и у 33,3% во 2 группе.

Признаки поражения эндокринной функции выявлены в 55,4% в группе пациенток с ПЭ VS 16,67% в группе беременных без ПЭ, выявлена статистически значимая разница.

Помимо вышеперечисленного, обнаружены патологии кроветворения у 16,3% (n=18) среди основной группы и 6,6% (n=2) – в контрольной, $p < 0,001$.

Таким образом, статистически значимые различия обнаружены при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологиях органов брюшной полости, эндокринной и кроветворной функции. По другим патологиям статистически значимых различий у пациенток исследуемых групп не было.

Среди оперативных вмешательств наиболее часто в основной группе встречалась аппендэктомия – 18,1% (n=20) против 16,6% (n=5) основной группы, $p = 0,224$.

Анализ соматических расстройств исследуемых беременных представлен в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Анализ соматических расстройств исследуемых пациенток

Патология	Исследуемые группы		p	ОШ, 95% ДИ
	Основная группа (n=110)	Группа контроля (n=30)		
	Абс., (%)	Абс., (%)		
Варикозная болезнь	38 (79,1%)	5 (16,6%)	0,03*	1,18, 0,7-5,78
Тромбозы в анамнезе	10 (20,8%)	0	1	–
Заболевания органов брюшной полости	73 (66,3%)	11 (36,6%)	0,01*	10,45, 4,79-29,38
Хронический гастрит	40 (54,7%)	10 (90,0%)	0,121	1,46, 0,78-3,98
Язвенная болезнь	13 (17,8%)	0	1	–

Продолжение Таблицы 2.6

Заболевания поджелудочной железы	10 (13,7%)	1 (9,1%)	0,676	0,55, 0,19-1,98
Хронический холецистит	10 (13,7%)	0	1	–
Заболевания органов дыхания	69 (62,7%)	6 (20%)	0,78	2,87, 0,8-11
Хронический бронхит	20 (28,9%)	5 (83,3%)	0,66	2,33, 0,5-12,5
Бронхиальная астма	4 (5,8%)	1 (16,6%)	0,933	3,34, 1,17-8,98
Хронический тонзиллит	22 (31,8%)	0	1	–
Хронический синусит	23 (33,3%)	0	1	–
Заболевания мочевыделительной системы	35 (31,8%)	10 (33,3%)	0,881	2,17, 0,5-15,3
Цистит	30 (75%)	10 (33,3%)	0,754	2,46, 0,77-5,38
Пиелонефрит	2 (5,7%)	0	1	–
Мочекаменная болезнь	2 (5,7%)	0	1	–
Кисты почек	1 (2,8%)	0	1	–
Патологии эндокринной системы	61 (55,4%)	5 (16,6%)	0,016*	5,66, 2,1-16,5
НЖО любой степени	45 (73,7%)	5 (16,6%)	0,563	2,11, 0,7-11,5
Гипертиреоз, тиреотоксикоз	6 (9,8%)	0	1	–
Гипотиреоз	10 (16,3%)	0	1	–
Патология кроветворной системы	18 (16,3%)	2 (6,6%)	<0,001*	7,34, 2,1-21,56
Анемия различной степени	15 (83,3%)	2 (6,6%)	0,003*	1,9, 0,7-4,58
Генетическая тромбофилия	3 (16,67)	0	0,338	–
Холецистэктомия в анамнезе	10 (9,0%)	1 (3,3%)	0,91	2,18, 0,5-18,3
Аппендэктомия в анамнезе	20 (18,1%)	5 (16,6%)	0,224	2,66, 0,79-6,95
Резекция яичников в анамнезе	5 (5,4%)	0	1	–
Примечание: * статистически значимые различия.				

В среднем, начало менструации у пациенток основной и контрольной группы было от 12 до 14 лет. У пациенток основной группы менархе пришлось на 12 лет, у пациенток с неосложненной беременностью – 13 лет, $p=0,106$, показатели не являлись статистически значимыми. Беременные с ПЭ начинали половую жизнь в среднем с 20 лет (IQR 18-22), в то время как среди пациенток с нормальным течением беременности данный показатель был выше на 2 года (IQR 21-25), различия показателей были статистически значимые. Менструальное кровотечение у обеих групп исследуемых женщин длилось в среднем 5 дней (IQR 4-7), $p=0,988$. Длительность менструального цикла у пациенток основной группы составил 30 дней (IQR 27-29), в контрольной группе – 28 дней (IQR 28-30), $p=0,046$. Цикл был регулярным у всех пациенток, данные представлены в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Менструальная функция в исследуемых группах

Параметр	Группы исследования				p
	Основная группа (n=110)		Контрольная группа (n=30)		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Начало менструаций, лет	12	12-13	13	13-14	0,106
Начало половой жизни, лет	20	18-22	22	21-25	<0,001*
Длительность менструации, дни	5	4-6	5	5-7	0,988
Длительность цикла, дни	30	28-32	28	27-29	0,046*
Примечание: * выявлена достоверная разница.					

Касаемо паритета беременностей и родов не было выявлено статистически значимых различий. В основной группе превалировало число повторнородящих пациенток, в то время как в контрольной – первородящих. Данные представлены в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Паритет родов

Паритет	Исследуемые группы		p
	Основная группа (n=110)	Контрольная группа (n=30)	
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Первородящие	41 (37,3%)	20 (66,7%)	0,482
Повторнородящие	69 (62,7%)	10 (33,3%)	
Примечание: * статистически значимые различия.			

В ходе изучения акушерского анамнеза среди повторнородящих беременных основной группы у 6 (8,6%) роды завершились путем операции кесарева сечения, в группе контроля этот показатель был 4 (40%).

У 5 (7,2%) беременных с ПЭ в анамнезе были преждевременные роды, в то время как у беременных с неосложненным течением беременности досрочное родоразрешение было только у одной женщины.

65,2% беременных с ПЭ ранее уже сталкивались с данным осложнением в предыдущих беременностях. У пациенток с нормально протекающей беременностью не было выявлено ПЭ в анамнезе ни у одной женщины.

Среди повторнородящих основной группы у 40 пациенток в предыдущих беременностях отмечалась преэклампсия, преждевременно роды завершились у 5 пациенток, а путем кесарева сечения роды завершились у 6 женщин, в то время как у пациенток контрольной группы данные значения были гораздо ниже.

В Таблице 2.9 представлен анализ исходов предыдущих беременностей.

Таблица 2.9 – Исходы предыдущих беременностей

Исходы предыдущих беременностей	Группы исследования		p	95% ДИ
	Основная группа (n=69)	Контрольная группа (n=10)		
	Абс. (%)	Абс. (%)		
Преждевременные роды	5 (7,2%)	1 (10%)	0,002*	2,0 – 11,5
Кесарево сечение	6 (8,6%)	4 (40%)	0,002*	4,4 – 16,1
ПЭ в анамнезе	40 (58,0%)	0	0,001*	–
Примечание: *выявлена достоверная разница (p<0,05).				

Среди гинекологических заболеваний наиболее часто встречалась миома матки – 36 (32,7%) женщин основной группы и 4 (13,3%) в контрольной группы; эндометриоз обнаружен и в контрольной, и в основной группе пациенток – 40 (36,4%) и 7 (23,3%) женщин соответственно; воспалительный анамнез был отягощен у 20 (18,2%) женщин с ПЭ и у 4 (13,3%) – с нормально протекающей беременностью; патология шейки матки – у 14 (12,7%) и у 4 (13,3%) женщин соответственно, $p > 0,05$. Данные отображены в Таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Гинекологические заболевания исследуемых пациенток

Гинекологические заболевания	Группы исследования		p	95% ДИ
	Основная группа (n=110)	Контрольная группа (n=30)		
	Абс. (%)	Абс. (%)		
Миома матки	36 (32,7%)	4 (13,3%)	0,055	19,2 – 36,6
Эндометриоз	40 (36,4%)	7 (23,3%)	0,161	24,9 – 43,3
ВЗОМТ	20 (18,2%)	4 (13,3%)	0,423	13,0 – 28,7
Патология шейки матки	14 (12,7%)	4 (13,3%)	0,456	4,4 – 16,1

Первый скрининг был проведен у 93 (84,5%) пациенток основной группы, среди которых высокий риск развития ПЭ и ЗРП был обнаружен у 41 (37,3%) беременных и у 52 (47,3%) – низкий риск. Показатели являлись статистически значимы, $p < 0,001$. В свою очередь, у пациенток контрольной группы первый скрининг был проведен у всех, риск развития ПЭ и ЗРП был низкий в 83,3% случаев.

Среди беременных с высоким риском развития ПЭ 30 (73,1%) женщин получали профилактическую дозу ацетилсалициловой кислоты.

В основной группе пациенток беременность завершилась своевременными родами у 50 (45,4%) женщин, в контрольной группе своевременные роды были у 26 (86,7%). Преждевременными родами завершилась беременность у 60 (54,6%) женщин основной группы. Данные по срокам родоразрешения исследуемых групп представлены в Таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Сроки родоразрешения исследуемых групп

Срок родов	Основная группа (n=110)	Контрольная группа (n=30)	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Своевременные роды	50 (45,4%)	26 (86,7%)	<0,001*
Преждевременные роды	60 (54,6%)	4 (13,3%)	
Примечание: *различия показателей статистически значимые.			

Статистически значимых различий по срокам родоразрешения в исследуемых группах выявлено не было. В основной группе срок родов составил 37 (Q1-Q3 36-38) недель, в группе контроля – 39 (Q1-Q3 38-39) недель, $p=0,066$.

У 30 (27,3%) пациенток основной группы роды были через естественные родовые пути, в то время как у пациенток с физиологически протекающей беременностью – 21 (70,0%), была выявлена достоверная разница, $p<0,001$.

Путем операции кесарева сечения роды завершились у 80 (72,7%) пациенток основной группы и у 9 (30,0%) женщин в группе контроля. Данные представлены в Таблице 2.12.

Таблица 2.12 – Способ родоразрешения пациенток исследуемых групп

Способ родоразрешения	Группы исследования		p
	Основная группа (n=110)	Контрольная группа (n=30)	
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Вагинальные роды	30 (27,3%)	21 (70,0%)	<0,001
Кесарево сечение	80 (72,7%)	9 (30,0%)	

Медиана веса новорожденных в основной группе составила 2100 г [1318;3050], в контрольной группе – 3560 г [3425-3700], $<0,001$.

Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар среди пациенток с ПЭ на первой минуте жизни была 7 баллов (Q1-Q3 5-7), на пятой минуте – 8 баллов (Q1-Q3 6-8). Среди пациенток с неосложненным ПЭ течением беременности данный показатель на первой минуте составил 8 баллов (Q1-Q3 8-8), на пятой минуте после рождения – 9 баллов (Q1-Q3 9-9), была выявлена достоверная разница, $p<0,001$.

После рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных было переведено 54 (49,1%) ребенка пациенток основной группы. В контрольной группе все новорожденные (n=30) были переведены в детское отделение или находились на совместном пребывании с роженицами ($p < 0,001$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено проспективное исследование 140 беременных, из которых 110 вошли в основную группу, а 30 пациенток – в группу контроля.

Чтобы определить клиническое значение мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в прогнозировании течения ранней и поздней ПЭ с целью оптимизации акушерской тактики, улучшения материнских и перинатальных исходов при данном осложнении беременности, среди женщин основной группы мы выделили 4 подгруппы в зависимости от манифестации клинических проявлений ПЭ и тяжести течения:

- I группа – 52 беременных с ранней ПЭ
IA-подгруппа (n=22) – пациентки с умеренной ранней ПЭ
IB-подгруппа (n=30) – пациентки с тяжелой ранней ПЭ
- II группа – 58 беременных с поздней ПЭ
IIA-подгруппа (n=38) – беременные с умеренной поздней ПЭ
IIB-подгруппа (n=20) – беременные с тяжелой поздней ПЭ

3.1 Сравнение концентраций NT-proBNP у обследованных беременных

С целью оценки клинического значения мозгового натрийуретического пептида нами обследовано 140 женщин: 110 беременных с установленным диагнозом ПЭ (основная группа) и 30 – с неосложненным течением беременности (контрольная группа).

Изначально, как первый этап исследования, оценена концентрация абсолютного количества NT-proBNP в сыворотке периферической крови обеих групп пациенток, вне зависимости от срока гестации (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Абсолютная концентрация NT-proBNP исследуемых женщин

Исследуемые группы	NT-proBNP, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Основная группа	165,9	97,3 – 329,8	110	< 0,001*
Контрольная группа	36,0	30,5 – 41,2	30	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Абсолютная концентрация NT-proBNP в сыворотке крови беременных с ПЭ составила 165,9 пг/мл (Q₁ – Q₃ 97,3 – 329,8) VS 36,0 пг/мл (Q₁ – Q₃ 30,5 – 41,2) у женщин с физиологическим течением беременности (Рисунок 3.1).

Различия в показателях были достоверными.

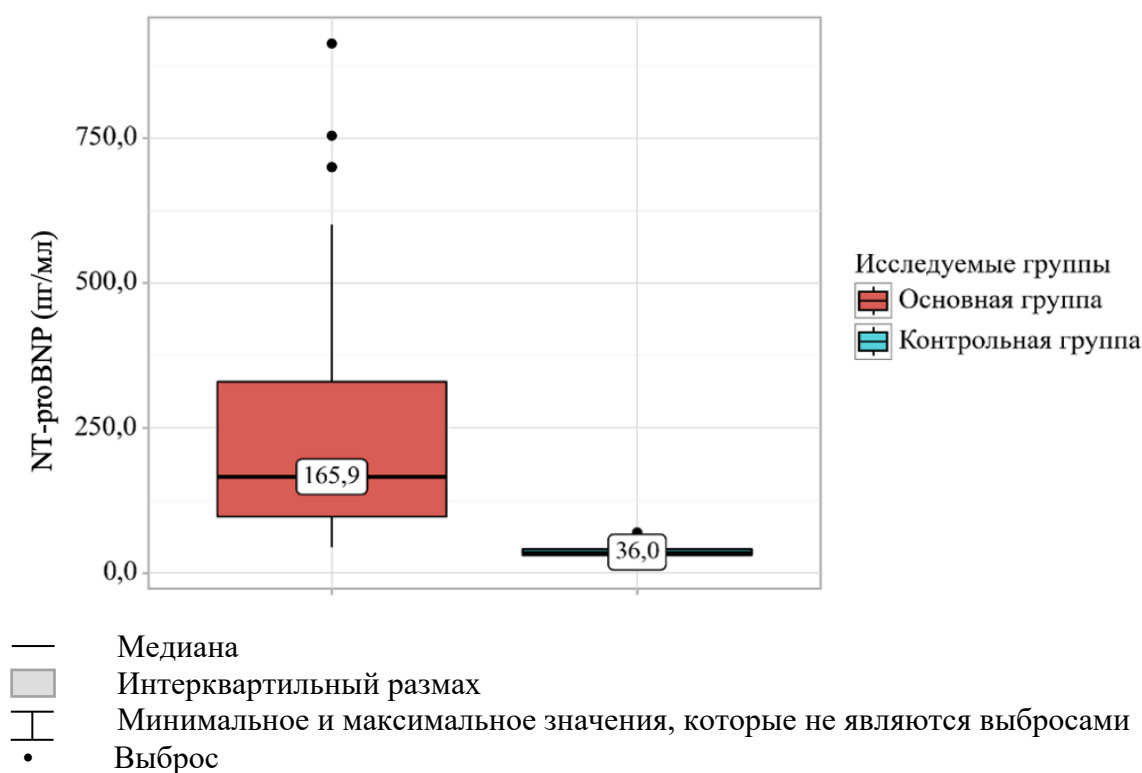


Рисунок 3.1 – Концентрация NT-proBNP исследуемых групп

Вторым этапом исследования была оценка концентрации NT-proBNP в сыворотке крови у беременных с ПЭ в зависимости от срока манифестации (до/после 34 недель гестации).

При ранней ПЭ концентрация NT-proBNP в крови составила $350,3 \pm 183,3$ пг/мл (95% ДИ 299,2 – 401,3), в то время как при поздней ПЭ данный показатель

был значимо ниже – $114,7 \pm 43,2$ пг/мл (95% ДИ 103,4 – 126,1), $p < 0,001$. Концентрации NT-proBNP в зависимости от манифестации клинических проявлений представлены в Таблице 3.2 и на Рисунке 3.2.

Таблица 3.2 – Концентрация NT-proBNP при ранней и поздней ПЭ

Категории	NT-proBNP (пг/мл)			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
Ранняя ПЭ	$350,3 \pm 183,3$	299,2 – 401,3	52	< 0,001*
Поздняя ПЭ	$114,7 \pm 43,2$	103,4 – 126,1	58	

Примечание: * Различия в показателях были достоверными.

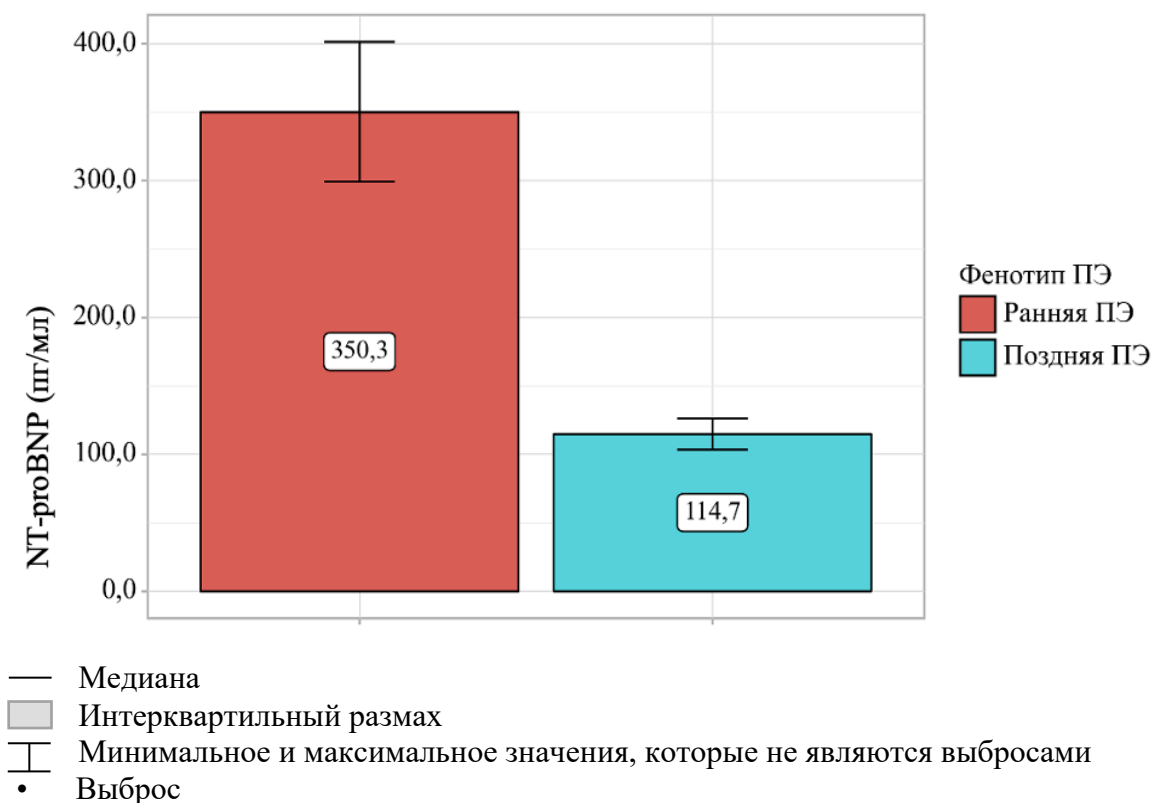


Рисунок 3.2 – Уровни NT-proBNP при ранней и поздней ПЭ

Следующим этапом мы проанализировали уровень NT-proBNP в крови у пациенток основной группы с ПЭ в зависимости от тяжести течения.

У пациенток с умеренной преэклампсией медиана концентрации NT-proBNP в сыворотке крови составила 101,5 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 77,2 – 165,8).

У пациенток с тяжелой степенью ПЭ медиана концентрации NT-proBNP в крови составила 355,0 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 168,6 – 428,8).

Различия показателей статистически значимые ($p < 0,001$).

Данные представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Концентрация NT-proBNP у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ

Исследуемые группы	NT-proBNP (пг/мл)			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Умеренная ПЭ	101,5	77,2 – 165,8	60	< 0,001*
Тяжелая ПЭ	355,0	168,6 – 428,8	50	

Учитывая разницу концентраций NT-proBNP при умеренной и тяжелой ПЭ, при ранней и поздней ПЭ, были статистически значимые, среди женщин основной группы мы выделили 4 подгруппы в зависимости от манифестации клинических проявлений ПЭ и тяжести течения:

- I группа – 52 беременных с ранней ПЭ

IA-подгруппа (n=22) – пациентки с умеренной ранней ПЭ

IB-подгруппа (n=30) – пациентки с тяжелой ранней ПЭ

- II группа – 58 беременных с поздней ПЭ

IIA-подгруппа (n=38) – беременные с умеренной поздней ПЭ

IIB-подгруппа (n=20) – беременные с тяжелой поздней ПЭ

В подгруппе беременных IA с ранней манифестацией ПЭ умеренной степени концентрация NT-proBNP в сыворотке крови составила 194,0 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 160,0 – 235,0).

В подгруппе беременных IB с ранней манифестацией ПЭ тяжелой степени концентрация NT-proBNP в сыворотке крови составила 410,0 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 385,6 – 550,2).

В подгруппе женщин IIA с поздней манифестацией ПЭ умеренной степени концентрация NT-proBNP в сыворотке крови составила 83,0 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 70,8 – 107,5).

В подгруппе женщин ИВ с поздней манифестацией ПЭ тяжелой степени концентрация NT-proBNP в сыворотке крови составила 165,9 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 150,0 – 177,9).

Полученные различия показателей являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Результаты приведены в Таблице 3.4 и изображены на Рисунке 3.3.

Таблица 3.4 – Концентрация NT-proBNP в исследуемых подгруппах пациенток

Исследуемые группы	Исследуемые подгруппы	NT-proBNP (пг/мл)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
I группа	Умеренная ранняя ПЭ (IA)	194,0	160,0 – 235,0	22	< 0,001*
	Тяжелая ранняя ПЭ (IB)	410,0	385,6 – 550,2	30	
II группа	Умеренная поздняя ПЭ (IIA)	83,0	70,8 – 107,5	38	
	Тяжелая поздняя ПЭ (IIB)	165,9	150,0 – 177,9	20	

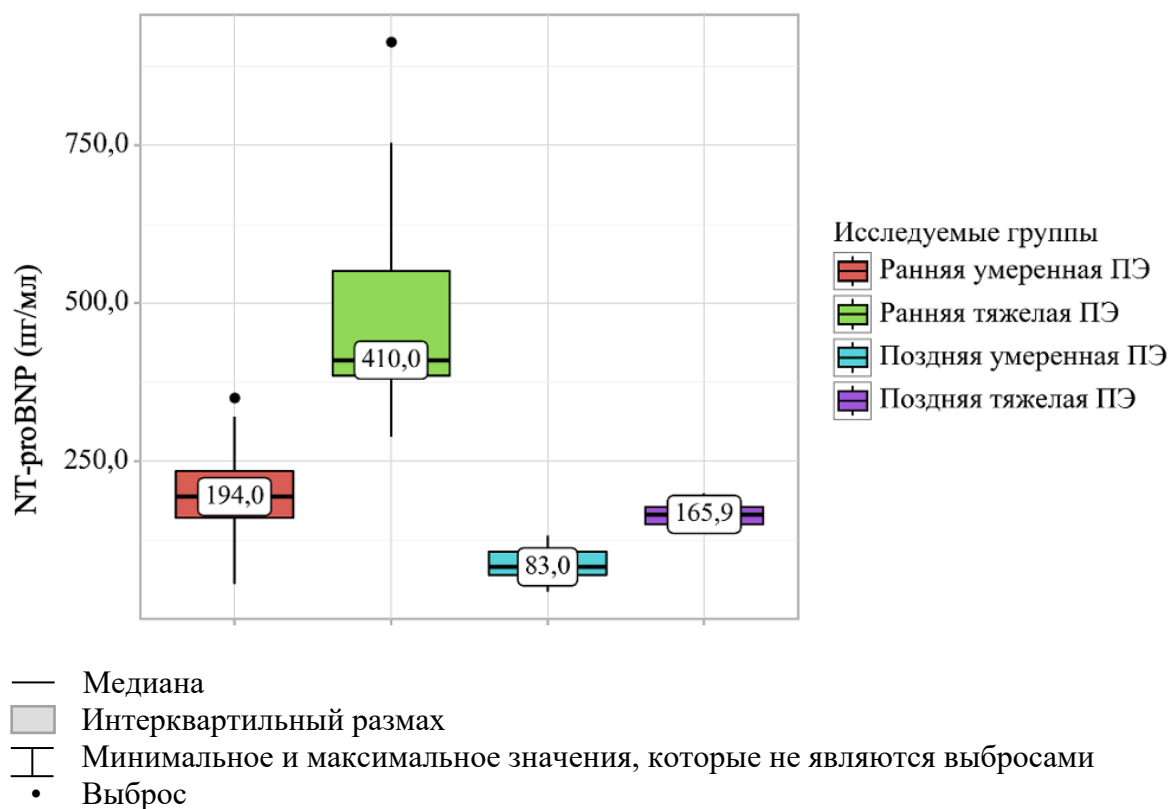


Рисунок 3.3 – Концентрация NT-proBNP исследуемых женщин

Обнаружено, что концентрация NT-proBNP в сыворотке крови женщин с преэклампсией достоверно превышает концентрацию у женщин с нормотензивным течением беременности – 165,9 и 36,0 пг/мл.

В ходе анализа уровней NT-proBNP в зависимости от тяжести течения ПЭ установлено, что концентрация NT-proBNP при тяжелой ПЭ в 3,5 раза превышает концентрацию у беременных с ПЭ умеренной степени – 355,0 и 101,5 пг/мл, соответственно ($p < 0,001$).

Также, выявлено, что у женщин с ранней формой ПЭ концентрация NT-proBNP выше как при умеренном течении (194,0 против 83,0 пг/мл), так и при тяжелом течении ПЭ (410,0 против 165,9 пг/мл), ($p < 0,001$).

3.2 Значение мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании нарастания тяжести преэклампсии

Принимая во внимание полученные выше показатели по уровню NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с ПЭ, а также статистически более высокую концентрацию NT-proBNP в сыворотке при ранней форме данного осложнения беременности, нами проанализировано 22 беременных основной группы с ранней умеренной ПЭ, согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации “Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде”, 2024г., с целью оценки клинической роли NT-proBNP как маркера в прогнозировании нарастания тяжести ПЭ.

Мы провели проспективное наблюдение за пациентками по мере прогрессирования ПЭ.

Данную группу женщин мы поделили на две подгруппы в зависимости от прогрессирования симптомов преэклампсии и исхода беременности.

К первой подгруппе ($n=12$) были отнесены беременные со стабильным течением ПЭ на фоне назначенной гипотензивной терапии, тщательного клинико-

лабораторного и инструментального контроля в соответствии с клиническими рекомендациями. Это обеспечило стабилизацию состояния матери и продление беременности до доношенного срока. По данным ультразвуковой доплерографии и КТГ-мониторирования состояние плода было удовлетворительным.

Вторую подгруппу составили женщины (n=10), у которых на фоне проводимой гипотензивной терапии прогрессировала тяжесть ПЭ, ухудшалось состояние матери и/или плода по данным клинических (сохранение АГ) или лабораторных исследований (нарушение функции почек, печени), а также инструментальных методов обследования (признаки внутриутробного страдания плода), что приводило к преждевременному родоразрешению и к неблагоприятным прогнозам как для матери, так и для плода.

При стабильном течении ПЭ и удовлетворительном состоянии плода срок родоразрешения в среднем был 37 недель ($Q_1 - Q_3$ 36 – 38). Когда отмечалось нарастание тяжести ПЭ и появлялись признаки страдания плода, то срок родов на момент гестации составил 30 недель ($Q_1 - Q_3$ 30 – 32), $p < 0,001$.

У пациенток со стабильным течением ПЭ роды были своевременными у 9 (75,0%) пациенток, у 3 (25,0%) женщин роды были до 36⁶ недель гестации.

Среди беременных второй подгруппы прогрессирование ПЭ привело к преждевременным родам, половина из которых до 31⁶ недель, половина – до 33⁶ недель беременности, показатели являлись достоверными.

Пациентки со стабильным течением ПЭ, удовлетворительным состоянием матери и плода в 75,0% случаев были родоразрешены через естественные родовые пути, и 25,0% исследуемых, из-за развития вторичной слабости родовой деятельности или изменения частоты сердечных сокращений плода в родах, роды были завершены путем операции кесарева сечения.

Во второй подгруппе (n=10) с неблагоприятным течением ПЭ роды были преждевременными путем операции кесарево сечение у всех пациенток (100%).

Медиана массы новорожденных у женщин с контролируемым течением ПЭ составил 3000 г ($Q_1 - Q_3$ 2615 – 3080). При осложненном течении ПЭ вес детей

при рождении составил 1370 г ($Q_1 - Q_3$ 1140 – 1475), что статистически значимо меньше, чем у пациенток со стабильным течением ПЭ, $p < 0,001$.

Оценка новорожденного по Апгар среди женщин со стабильным течением ПЭ и без признаков страдания плода на первой минуте баллы 7 баллов ($Q_1 - Q_3$ 7 – 8), в то время как у пациенток с прогрессирующим течением ПЭ и ухудшением состояния матери и/или плода – 5 баллов ($Q_1 - Q_3$ 4 – 5) – статистически значимо меньше.

У пациенток со стабильным течением ПЭ и удовлетворительным состоянием плода оценка новорожденного на 5 минуте жизни составила 8 баллов ($Q_1 - Q_3$ 8 – 9), у пациенток с прогрессирующим течением и ухудшением состояния матери и/или плода – 6 баллов ($Q_1 - Q_3$ 5 – 6) – статистически значимо меньше.

Далее мы оценили уровни NT-proBNP в сыворотке крови в исследуемых подгруппах пациенток.

У беременных со стабильным течением ПЭ уровень NT-proBNP в сыворотке крови в среднем составил $141,0 \pm 55,4$ пг/мл (95% ДИ 105,8 – 176,1).

В то время как у пациенток с прогрессирующим течением ПЭ, ухудшением состояния матери и/или плода концентрация NT-proBNP в крови составила $252,0 \pm 51,7$ пг/мл (95% ДИ 215,0 – 288,9). Различия показателей являлись статистически значимыми ($p < 0,001$).

Полученные результаты уровней NT-proBNP в сыворотке крови исследуемых подгрупп беременных изображены на Рисунке 3.4.

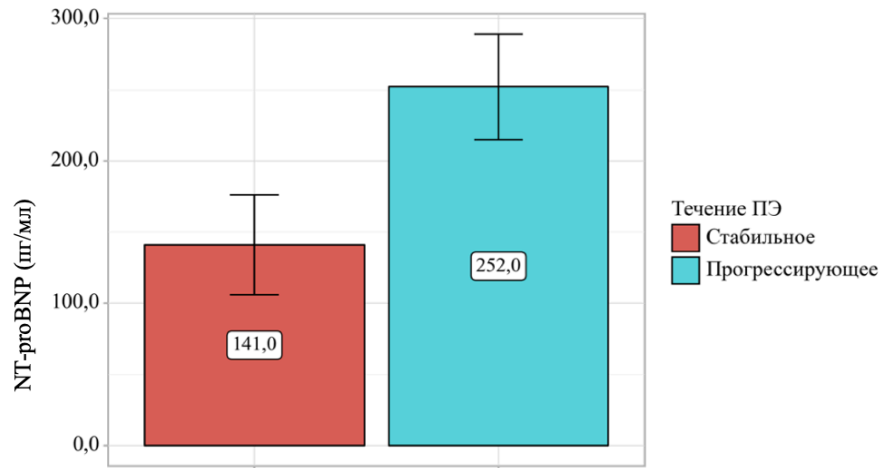


Рисунок 3.4 – Концентрации NT-proBNP исследуемых подгрупп

Различия концентраций NT-proBNP были достоверными среди беременных с контролируемым течением ПЭ и при нарастании тяжести ПЭ, $p < 0,001$.

В связи с этим, нами разработана модель, предсказывающая высокий риск прогрессирования ранней формы ПЭ до тяжелой степени, а также, выполнен ROC-анализ с целью определения пороговой величины NT-proBNP (211,8 пг/мл), при превышении которой повышалась вероятность перехода ранней формы ПЭ от умеренной до тяжелой степени с чувствительностью 90,0% и специфичностью – 100,0%. Достоверность положительного результата 90%, отрицательного – 92,3%. На Рисунке 3.5 изображена ROC-кривая, равная 0,967 с 95% ДИ: 0,884 – 1,000, $p < 0,001$.

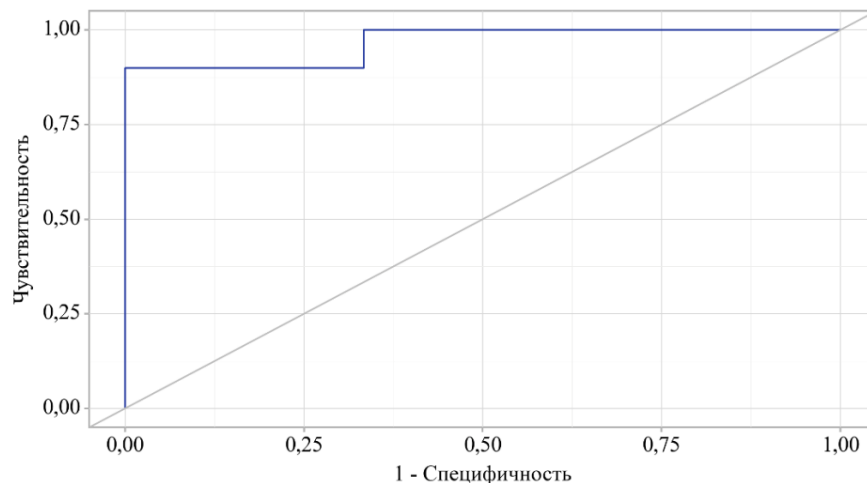


Рисунок 3.5 – ROC-кривая для NT-proBNP при прогрессировании тяжести ранней ПЭ

Установлено, что беременные исследуемых подгрупп с умеренным и тяжелым течением ПЭ имеют достоверно значимые отличия уровней NT-proBNP в сыворотке крови, $p < 0,001$.

Учитывая полученные результаты, мы имеем достоверные различия по уровню NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с ранней ПЭ умеренной степени, у которых в последующем отмечалось нарастание тяжести ПЭ до тяжелой степени, ухудшение состояния матери и/или плода – $252,0 \pm 51,7$ пг/мл, и у беременных, у которых было стабильное течение ПЭ – $141,0 \pm 55,4$ пг/мл, $p < 0,001$.

Значит, данный маркер может быть использован в прогнозировании нарастания тяжести ранней ПЭ.

По данным ROC-анализа, пороговая величина NT-proBNP, прогнозирующая нарастание тяжести ПЭ – $211,8$ пг/мл.

3.3 Корреляция уровня NT-proBNP и параметров сократительной функции сердца у беременных с преэклампсией

Для определения взаимосвязи концентрации между NT-proBNP и параметрами сократительной функции сердца у пациенток основной группы с ПЭ ранней (до 34 недель) и поздней (после 34 недель) манифестацией клинических проявлений, мы провели эхокардиографическое исследование, выделив две подгруппы:

1. Беременные с ранней ПЭ – 52 пациентки (47,3%).
2. Беременные с поздней ПЭ – 58 пациенток (52,7%).

Каждой женщине было выполнено ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) при госпитализации в стационар родильного дома.

Мы оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у данных пациенток с ранней и поздней ПЭ.

У женщин первой подгруппы ($n=52$) с ранней ПЭ значение ФВ ЛЖ составило 68% [67;72], в то время как у беременных с поздним началом ПЭ ($n=58$)

фракция выброса ЛЖ составила в среднем 77% [72;79]. Показатели являлись статистически значимыми, $p < 0,001$. Результаты анализа ФВ ЛЖ у пациенток с ранней и поздней ПЭ представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Фракция выброса ЛЖ в исследуемых подгруппах пациенток с ПЭ

Параметр	Ранняя ПЭ, n=52	Поздняя ПЭ, n=58	p
ФВ (%), Me [IQR]	68 [67;72]	77 [72;79]	<0,001*
Примечание: * различия показателей статистически значимые.			

У пациенток контрольной группы (n=30) значение ФВ ЛЖ составило в среднем 88% [86;90].

Также мы проанализировали концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с ранней и поздней ПЭ вне зависимости от тяжести течения.

Концентрация NT-proBNP в крови у пациенток с ранней ПЭ составила $350,3 \pm 183,3$ пг/мл (95% ДИ 299,2 – 401,3). У пациенток с поздней ПЭ уровень данного маркера в крови был в среднем $114,7 \pm 43,2$ пг/мл (95% ДИ 103,4 – 126,1). Различия показателей являлись статистически значимыми, $p < 0,001$.

Мы выполнили анализ корреляции между концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови беременной и ФВ ЛЖ и установили сильную обратную корреляцию. Анализ представлен в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи NT-proBNP и ФВ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
NT-proBNP – ФВ	-0,849	Высокая	< 0,001*
Примечание: * различия показателей статистически значимые.			

С помощью уравнения парной линейной регрессии можно определить взаимосвязь ФВ ЛЖ и NT-proBNP у пациенток с ПЭ:

$$Y_{\text{ФВ ЛЖ}} = -0,02 \times X_{\text{NT-proBNP}} + 77,352. \quad (3.1)$$

При росте NT-proBNP на 1 пг/мл фракция выброса ЛЖ снижается на 0,02 %. Модель объясняет 57,4% вариабельности ФВ ЛЖ. Зависимость ФВ ЛЖ от концентрации NT-proBNP отображена на регрессионном графике и представлена на Рисунке 3.5.

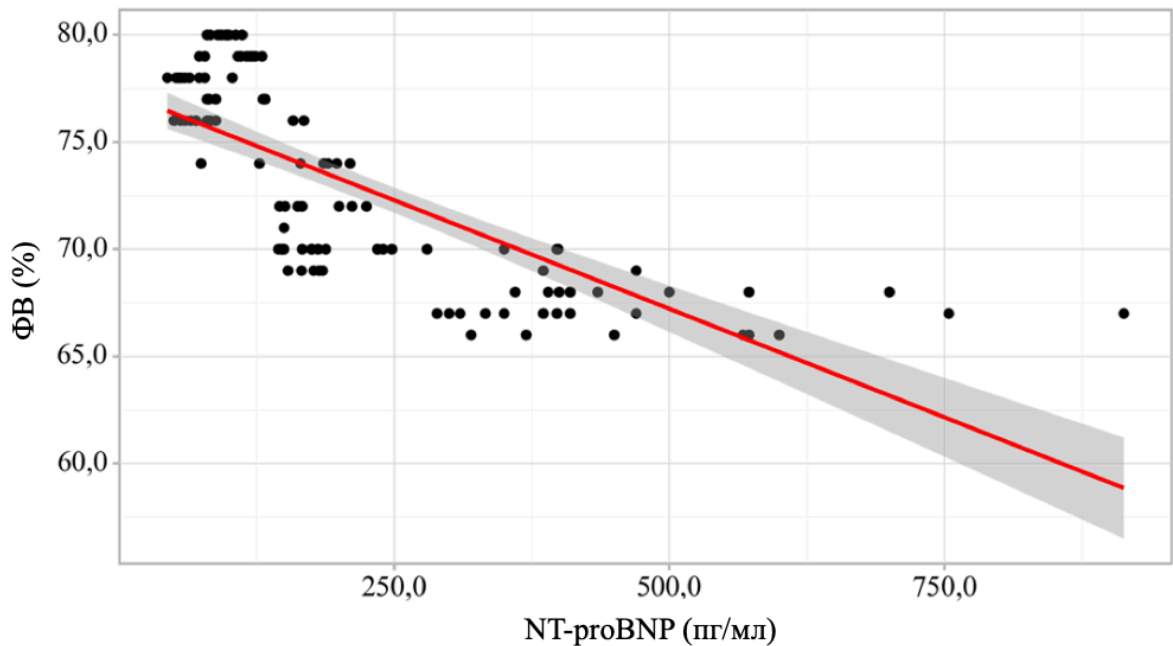


Рисунок 3.6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ФВ ЛЖ от NT-proBNP

Итак, при оценке сократительной функции сердца у обследуемых женщин с ПЭ, установлена достоверная разница уровня NT-proBNP в сыворотке крови беременной и ФВ ЛЖ у пациенток основной группы с умеренным и тяжелым течением ПЭ: $350,3 \pm 183,3$ пг/мл (95% ДИ 299,2 – 401,3) и 68% [67; 72], и $114,7 \pm 43,2$ пг/мл (95% ДИ 103,4 – 126,1) и 77% [72; 79], соответственно.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между лабораторным (NT-proBNP) и инструментальным (ФВ ЛЖ) параметром сердечной деятельности выявлена очень сильная зависимость ($\rho = -0,849$): увеличение NT-proBNP приводит к закономерному уменьшению ФВ ЛЖ.

3.4 Значение оценки NT-proBNP у беременных с преэклампсией в прогнозировании состояния плода

Для решения данной задачи, исследуемых беременных основной группы с ПЭ (110 пациенток) мы разделили на 2 подгруппы в зависимости от состояния плода. Пациентки с ПЭ и компрометированным состоянием плода (ЗРП/нарушение кровотока в артерии пуповины) составили первую подгруппу (36 пациенток). Беременные с ПЭ, но без признаков ЗРП и нормативными показателями кровотока в плодово-плацентарном звене составили вторую подгруппу (16 пациенток).

Данную группу мы поделили в зависимости от манифестации ПЭ на раннюю (до 34 недель) – 52 (47,3%) беременные, и позднюю (после 34 недель гестации) ПЭ – 58 (52,7%) беременных.

Диагноз задержки роста плода выставлялся при ПМП <10-го перцентиля с патологией кровотока в артерии пуповины (АП) плода или при ПМП <3-го перцентиля по результатам ультразвукового исследования плода и доплерографии сосудов.

У 36 (63,2%) пациенток с ранней ПЭ была задержка развития плода и нарушение плодового кровотока. При поздней ПЭ признаки страдания плода по результатам ультразвукового исследования были выявлены лишь у 21 (36,8%) беременной.

Ввиду более высоких рисков ухудшения материнских и перинатальных исходов при ранней ПЭ, вторым этапом мы проанализировали данную группу пациенток, выделив в ней беременных с ПЭ и удовлетворительным состоянием плода, и беременных с ПЭ, у которых дополнительно отмечалось ухудшение состояния плода в виде ЗРП и нарушения кровотока в плодово-плацентарном звене.

Срок гестации на момент оценки NT-proBNP составил 34 недели (Q₁– Q₃ 30-37).

В первую подгруппу (IA) (n=36) вошли пациентки с прогрессирующим течением ЗРП, ухудшением плодового кровотока. Так же в данной подгруппе отсутствовал прирост фетометрических показателей, отмечался сомнительный или патологический тип кардиотокографии. Данная ситуация потребовала преждевременного родоразрешения по перинатальным или сочетанным показаниям.

Во второй подгруппе (IB) (n=16) были пациентки с ПЭ, но без признаков внутриутробного страдания плода. В этой ситуации удалось максимально пролонгировать беременность до своевременного родоразрешения.

В подгруппе с ЗРП и нарушением кровотока в АП (IA) средний возраст матери составил 26 ± 4 года (95% ДИ 25 – 27), в подгруппе с ПЭ, но с удовлетворительным состоянием плода (IB) средний возраст матери был 27 ± 4 года (95% ДИ 25 – 29). Между группами статистически достоверных различий не выявлено.

Индекс массы тела в подгруппе IA был в среднем $29,8 \text{ кг/м}^2$ ($Q_1 - Q_3$ 29,0 – 31,0), в то время как в подгруппе IB данный показатель был статистически ниже – $28,4 \text{ кг/м}^2$ ($Q_1 - Q_3$ 26,9 – 29,8), $p < 0,007$.

Медиана среднего систолического артериального давления (СрСАД) у пациенток с ЗРП и нарушением кровотока в АП плода составила 165 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 155 – 170), у пациенток с ПЭ и без ЗРП – 145 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 142 – 155), показатели являлись статистически значимым ($p < 0,004$).

Медиана среднего диастолического артериального давления (СрДАД) у пациенток в первой подгруппе составила 115 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 109 – 115), у пациенток второй подгруппы – 100 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 95 – 105), показатели являлись статистически значимыми ($p < 0,001$).

Срок родоразрешения в подгруппе с ЗРП и нарушением кровотока в АП (IA) составил 31 неделю ($Q_1 - Q_3$ 30 – 32), у пациенток второй подгруппы 37 недель ($Q_1 - Q_3$ 31 – 37). Показатели являлись статистически значимыми, $p < 0,002$.

Так же, в исследуемых подгруппах пациенток мы оценили уровень NT-proBNP в сыворотке крови и получили следующие результаты: у беременных с

ПЭ, ЗРП и нарушением плодового кровотока (подгруппа IA) концентрация NT-proBNP была 398,5 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 345,8 – 477,5), у пациенток с ПЭ, но без признаков страдания плода данный показатель был гораздо ниже – 171,5 пг/мл ($Q_1 - Q_3$ 117,7 – 238,8), $p < 0,001$.

Данные представлены в Таблице 3.7 и на Рисунке 3.7.

Таблица 3.7 – Концентрация NT-proBNP в исследуемых подгруппах

Показатель	Подгруппа IA, n=36	Подгруппа IB, n=16	p
NT-proBNP (пг/мл), Me $Q_1 - Q_3$	398,5 (345,8 – 477,5)	171,5 (117,7 – 238,8)	<0,001*
Примечание: * достоверная разница показателей.			

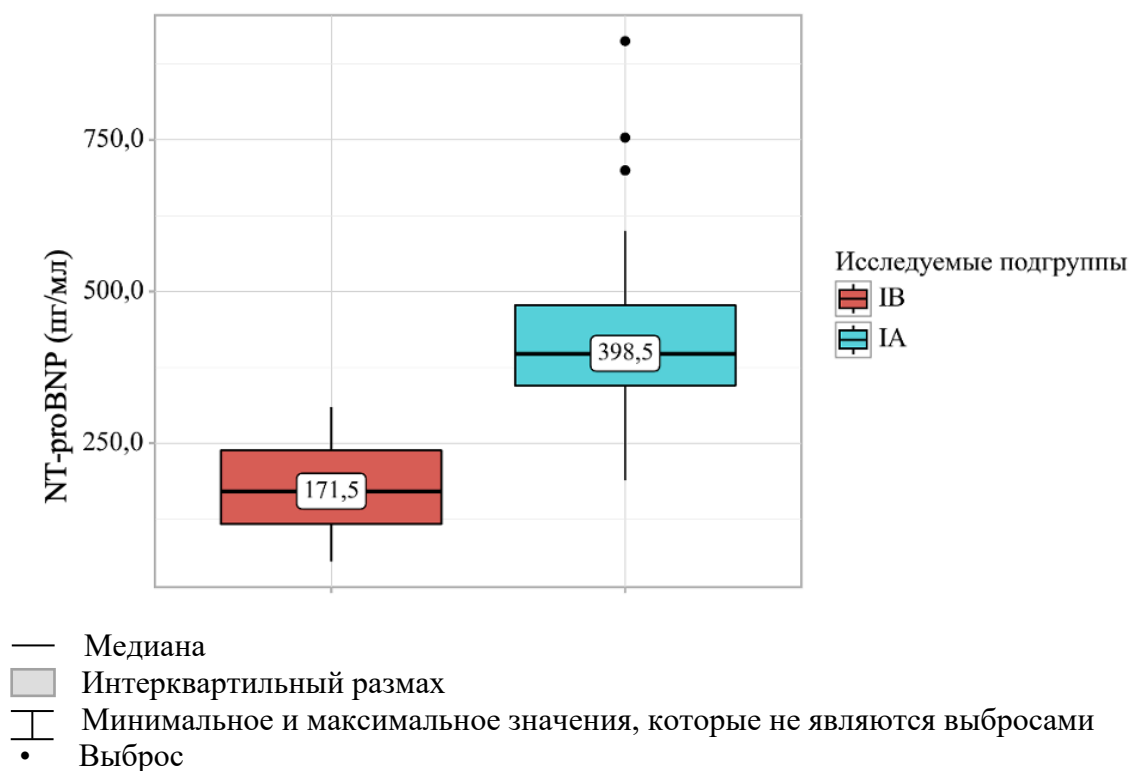


Рисунок 3.7 – Концентрация NT-proBNP в исследуемых подгруппах женщин

Мы определили, что концентрации NT-proBNP в сыворотке крови исследуемых подгрупп пациенток значимо отличаются. Путем проведения ROC-анализа построена предиктивная модель для установления пороговой

концентрации NT-proBNP, прогнозирующую ухудшение состояния плода у беременных с ПЭ в виде развития ЗРП и нарушения плодового кровотока.

Критический уровень NT-proBNP в точке cut-off с максимальным индексом Юдена составил 320,0 пг/мл. Концентрация NT-proBNP \geq 320,0 пг/мл указывает на высокий риск ухудшения состояния плода у беременных с ранней ПЭ в виде развития ЗРП и нарушения плодового кровотока с чувствительностью 80,6% и специфичностью – 100,0%. На Рисунке 3.8 изображена ROC-кривая, площадь которой составила 0,941 с 95% ДИ: 0,879 – 1,000, $p < 0,05$. Достоверность положительного результата – 100,0%, отрицательного – 69,6%.

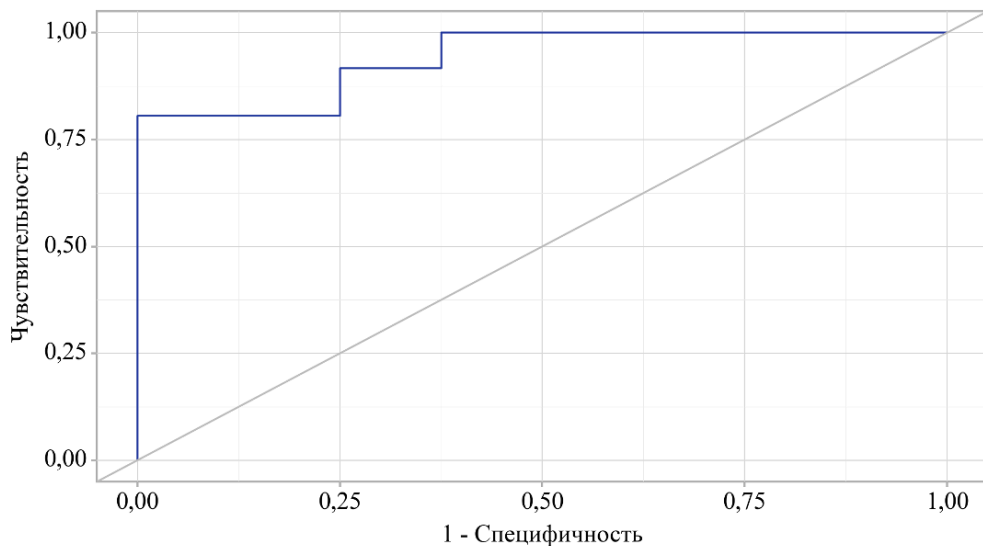


Рисунок 3.8 – ROC-кривая для NT-proBNP, характеризующая ухудшение состояния плода

У беременных с ПЭ, ЗРП и нарушением кровотока в АП в 100,0% случаев роды были преждевременными, что более чем в 2,3 раз превышало данный показатель у пациенток с ПЭ, но без ЗРП и нарушения кровотока в АП плода – 43,7%. Показатели являлись статистически значимыми, $p < 0,001$.

У 56,2% беременных без ЗРП роды были своевременными.

Родоразрешение путем операции кесарево сечение выполнено у всех пациенток (100,0%) с ЗРП и нарушением кровотока в АП плода. У беременных с ПЭ и без ЗРП оперативное родоразрешение отмечено у 7 пациенток (43,8%), $p < 0,001$.

Показаниями к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения являлись: нарастание нарушений в маточно-плодово-плацентарном кровотоке, ухудшение состояния плода по данным КТГ – 30%, отсутствие эффекта от проводимой гипотензивной терапии (резистентная ПЭ) – 55%, либо комбинированные показания – 25%.

Роды через естественные родовые пути у пациенток без ЗРП были в 56,2% случаев.

При анализе перинатальных исходов мы получили следующие результаты: средний вес новорожденных в подгруппе пациенток с ПЭ, ЗРП и нарушением кровотока в АП составил 1114г ($Q_1 - Q_3$ 1000-1300), в подгруппе без ЗРП – 2855г ($Q_1 - Q_3$ 1600-3055), $p < 0,001$.

Процент новорожденных детей с низкой массой тела при рождении (менее 2500г) у пациенток с ЗРП и нарушением кровотока в АП составил 100,0%, в подгруппе без ЗРП – 43,8% (7). Показатели являлись статистически значимые, $p < 0,001$.

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни менее 7 баллов была у всех новорожденных первой подгруппы и у 7 (43,8%)- второй подгруппы ($p < 0,001$). Данные по материнским и перинатальным исходам представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Материнские и перинатальные исходы исследуемых групп

Показатель	Подгруппа IA, n=36	Подгруппа IB, n=16	p
Срок родов (недель), Me ($Q_1 - Q_3$)	31 (30 – 32)	37 (30 – 37)	<0,001*
Срок родоразрешения, абс. (%): -очень ранние ПР, -ранние ПР, -поздние ПР, -своевременные роды	18 (50,0) 15 (41,7) 3 (8,3) 0	5 (31,3) 2 (12,5) 0 9 (56,2)	<0,001*
Метод родоразрешения, абс. (%) -через естественные родовые пути, -кесарево сечение	0 36 (100)	9 (56,2) 7 (43,8)	<0,001*

Продолжение Таблицы 3.8

Средний вес новорожденного, г, Me (Q ₁ – Q ₃)	1114 (1000 – 1300)	2855 (1600 – 3055)	0,002*
Вес новорожденного, абс. (%): - <2500г, - ≥2500г.	36 (100) 0	7 (43,8) 9 (56,2)	0,001*
Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 мин жизни, абс. (%): - < 7 баллов, - ≥ 7 баллов	36 (100) 0	7 (43,8) 9 (56,2)	<0,001*
Перевод новорожденного в отделение интенсивной терапии, абс. (%)	47 (82,5)	7 (13,2)	<0,001*
Примечание: * статистически значимые показатели.			

Таким образом, мы получили достоверно значимые различия концентраций NT-proBNP у беременных с ПЭ, у которых данное осложнение сопровождалось ЗРП и нарушением кровотока в АП плода, а также у пациенток с ПЭ, у которых состояние плода не сопровождалось признаками гипоксии.

Значение NT-proBNP более или равное 320,0 пг/мл прогнозирует повышенную вероятность усугубления внутриутробного состояния плода. При данном уровне NT-proBNP повышался риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Следовательно, данный маркер кардиальной дисфункции подходит для предикции декомпенсации состояния плода и ухудшения перинатальных исходов.

3.5 Значение оценки мозгового натрийуретического пептида у пациенток с преэклампсией в прогнозировании гипертензивных нарушений в послеродовом периоде

С целью определения значения концентрации NT-proBNP в прогнозировании гипертензивных нарушений у пациенток с ПЭ в послеродовом

периоде, восстановления материнской гемодинамики, нами проведено исследование 110 пациенток основной группы с ПЭ в послеродовом периоде (до 42 дней).

Мы разделили основную группу на две подгруппы: 47,3% (n=52) – беременные с ранней манифестацией клинических проявлений ПЭ и 52,7% (n=58) – с поздней ПЭ умеренной и тяжелой степени.

Данным женщинам проводился мониторинг артериального давления дважды в сутки в течение 6 недель после родов, и вычислялись средние показатели систолического и диастолического АД.

На первом этапе мы проанализировали уровни среднего систолического и диастолического АД в течение 1 суток после родоразрешения у пациенток с ранней и поздней ПЭ умеренной и тяжелой степени тяжести.

Среднее систолическое артериальное давление (СрСАД) в 1 сутки у пациенток с ранней ПЭ составило 158 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 145 – 170), у женщин с поздней манифестацией ПЭ – 145 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 142 – 160), различия показателей являлись статистически значимыми, $p < 0,001$.

Среднее диастолическое артериальное давление (СрДАД) в 1 сутки у пациенток с ранней ПЭ составило 110 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 100 – 115), у женщин с поздней манифестацией ПЭ – 95 мм рт. ст. ($Q_1 - Q_3$ 90 – 100), различия показателей являлись статистически значимыми, $p < 0,001$.

Далее в подгруппе с ранней ПЭ мы изучили уровни АД в зависимости от тяжести ПЭ.

Среднее систолическое артериальное давление (СрСАД) в 1 сутки у пациенток с ранней ПЭ умеренной степени составило 145 мм рт. ст. [IQR 144; 149], у женщин с ранней ПЭ тяжелой степени – 165 мм рт. ст. [IQR 165; 179], различия показателей являлись статистически значимыми, $p < 0,001$.

Среднее диастолическое артериальное давление (СрДАД) в 1 сутки у пациенток с ранней ПЭ умеренной степени составило 100 мм рт. ст. [IQR 95; 100], у женщин с ранней ПЭ тяжелой степени – 115 мм рт. ст. [IQR 115; 120], различия показателей являлись статистически значимыми, $p < 0,001$.

Затем мы проанализировали цифры АД на протяжении 42 дней с интервалом в 2 недели после родоразрешения у пациенток с ранней ПЭ, умеренной и тяжелой степени, данные представлены в таблице. Данные по динамике уровня среднего артериального давления (СрАД) в исследуемых подгруппах представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Динамика СрАД в исследуемых подгруппах

Срок после родоразрешения	Ранняя ПЭ		p
	Умеренная, n=22	Тяжелая, n=30	
СрСАД до 7 дней (мм рт. ст.), Me [IQR]	140,0 [140,0; 145,0]	155,0 [150,0; 165,0]	< 0,001*
СрДАД до 7 дней (мм рт. ст.), Me [IQR]	95,0 [91,2; 95,0]	110,0 [110,0; 115,0]	< 0,001*
СрСАД до 2 недель (мм рт. ст.), Me [IQR]	140,0 [136,2; 145,0]	150,0 [146,2; 165,0]	< 0,001*
СрДАД до 2 недель (мм рт. ст.), Me [IQR]	95,0 [90,0; 95,0]	105,0 [101,24; 110,0]	< 0,001*
СрСАД до 4 недель (мм рт. ст.), Me [IQR]	140,0 [135,0; 145,0]	150,0 [145,0; 160,0]	< 0,001*
СрДАД- до 4 недель (мм рт. ст.), Me [IQR]	95,0 [86,2; 95,0]	100,0 [96,2; 100,0]	< 0,001*
СрСАД до 6 недель (мм рт. ст.), Me [IQR]	137,5 [135,0; 140,0]	145,0 [145,0; 150,0]	< 0,001*
СрДАД до 6 недель (мм рт. ст.), Me [IQR]	85,0 [85,0; 93,8]	95,0 [91,2; 95,0]	< 0,001*

Примечание: * различия показателей статистически значимые.

Данные результаты среднего артериального давления среди пациенток с ранней ПЭ умеренной и тяжелой степени существенно различались, $p < 0,001$.

У всех пациенток с ранней ПЭ умеренной и тяжелой степени в ходе наблюдения сохранялся уровень артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. на протяжении 7 дней после родоразрешения.

АГ $\geq 140/90$ мм рт.ст. в течение не менее 2 недель после родов наблюдалась в 72,7% случаев среди пациенток с ранней формой ПЭ умеренной степени, в сравнении с беременными с ранней ПЭ тяжелой степени, у которых в 100% случаев отмечалась персистенция АГ в течение не менее 2 недель.

Уровень АД более или равное 140/90 мм рт. ст. у пациенток с ранней ПЭ умеренной степени не менее 4 недель был у 68,2% (n=15) женщин. При неблагоприятном течении ПЭ среднее артериальное давление было повышено у всех пациенток данной группы.

В течение 6 недель и более АГ сохранялась у 40,9% (n=9) пациенток с ранней ПЭ умеренной тяжести. В то время как при ранней ПЭ тяжелой степени данный показатель отмечался у 96,7% (n=29). Различия показателей являлись статистически значимыми, $p < 0,004$.

Описательные данные исследуемых групп пациенток представлены в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Описательная характеристика пациенток в послеродовом периоде

Срок после родоразрешения	Наличие АГ	Исследуемые группы		p
		Ранняя умеренная, n=22	ранняя тяжелая, n=30	
до 7 дней, абс. (%)	да	22 (100,0%)	30 (100,0%)	–
2 недели, абс. (%)	нет	6 (27,3%)	0	0,004*
	да	16 (72,7%)	30 (100,0%)	
4 недели, абс. (%)	нет	7 (31,8%)	0	0,001*
	да	15 (68,2%)	30 (100,0%)	
6 недель, абс. (%)	нет	13 (59,1%)	1 (3,3%)	< 0,001*
	да	9 (40,9%)	29 (96,7%)	

Примечание: * различия показателей статистически значимые.

Также мы оценили концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с ранней ПЭ на основании персистенции АГ в течение 2 и 4 недель после родоразрешения.

У матерей с ПЭ, у которых сохранялась АГ в течение 2 недель после родов уровень NT-proBNP в крови составил 377,8 пг/мл [236,2; 446,2], что значимо выше, чем концентрация данного маркера при персистенции АГ в течение 4 недель – 385,6 пг/мл [240,0; 450,0], $p < 0,001$ (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Уровень NT-proBNP в зависимости от длительности АГ после родов

Длительность АГ после родов	NT-proBNP, пг/мл	
	Me	IQR
2 недели	377,8	[236,2; 446,2]
4 недели	385,6	[240,0; 450,0]

Определена достоверная разница концентраций исследуемого маркера в сыворотке крови в зависимости от времени персистенции АГ после родоразрешения у пациенток с ранней ПЭ, умеренной и тяжелой степени.

Затем мы проанализировали концентрацию NT-proBNP в крови у женщин с АГ длительностью менее 6 недель от родоразрешения и, у женщин с сохранением АГ 6 и более недель послеродового периода.

Из 52 пациенток с ранней ПЭ артериальная гипертензия равная 140/90 мм рт. ст. и выше наблюдалась после родоразрешения на протяжении 6 недель и более у 38 (73,0%), и лишь у 14 (27%) длительность АГ не превышала 6 недель после родов. Показатели являлись статистически значимыми, $p < 0,001$. Концентрация NT-proBNP в зависимости от сохранения АГ в течение 6 недель после родов отображены в Таблице 3.12 и на Рисунке 3.9.

Таблица 3.12 – Анализ NT-proBNP в зависимости от сохранения АГ в течение 6 недель после родов

Показатель	Категории	NT-proBNP (пг/мл)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
АГ после родов	< 6 недель	193,0 ± 97,7	136,6 – 249,4	14	< 0,001*
	≥ 6 недель	408,2 ± 173,7	351,1 – 465,3	38	

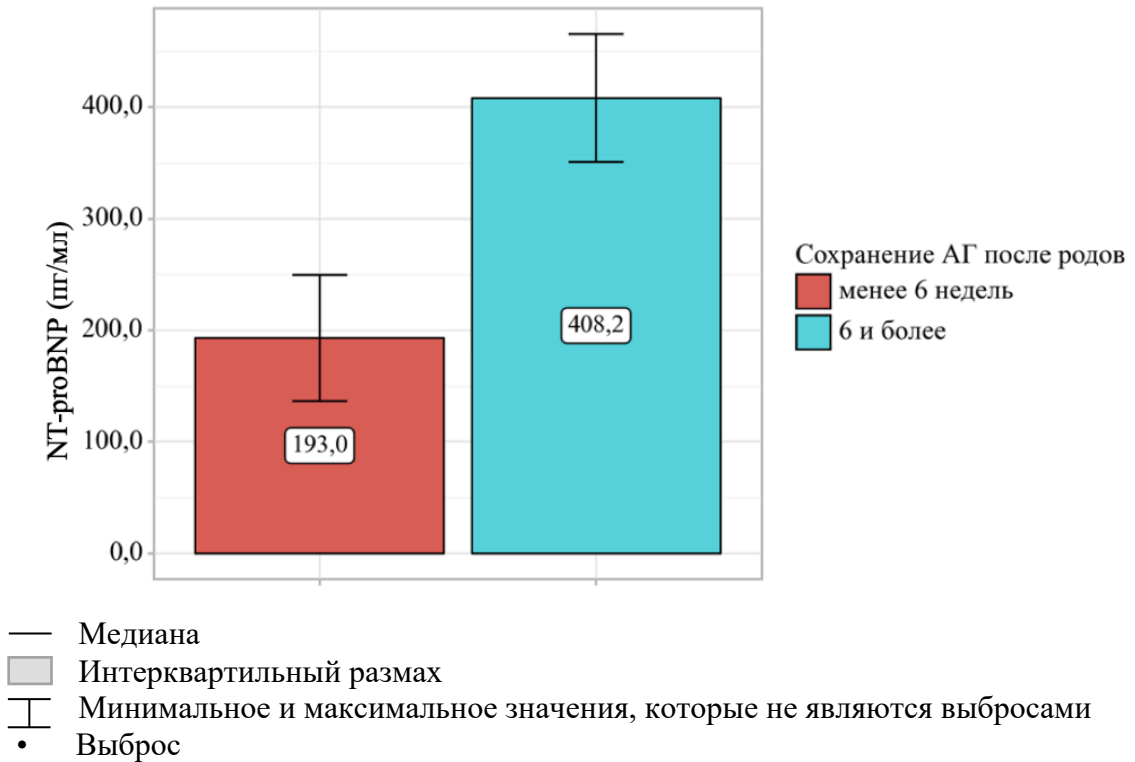


Рисунок 3.9 – Уровни NT-proBNP в зависимости от сохранения АГ в течение 6 недель после родов у пациенток с ранней ПЭ

Мы определили, что уровни NT-proBNP в исследуемых группах пациенток значительно отличались. Мы создали модель прогнозирования и осуществили ROC-анализ для установления порогового значения NT-proBNP, предсказывающего персистирование АГ более 42 дней после родов (Рисунок 3.10).

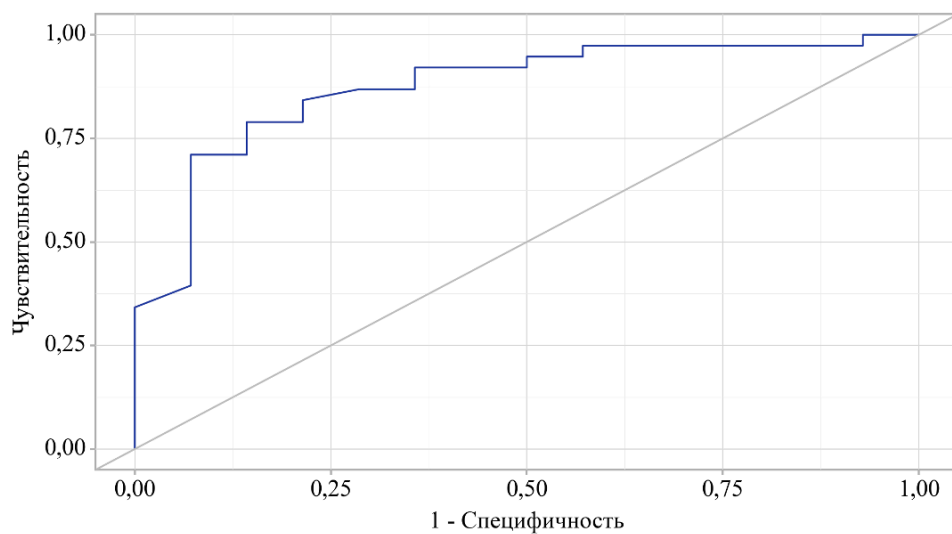


Рисунок 3.10 – ROC-кривая для NT-proBNP, характеризующая сохранение артериальной гипертензии после родов

Критическая величина NT-proBNP в точке отсечения с максимальным индексом Юдена – 289,0 пг/мл. При концентрации данного маркера $\geq 289,0$ пг/мл прогнозируется сохранение артериальной гипертензии в течение 6 недель и более после родов. Чувствительность прогностической модели 78,9% и специфичность – 85,7% (Рисунок 3.11). Положительная предиктивная ценность – 93,8%, отрицательная ценность – 60,0%. ROC-кривая с площадью 0,875 с 95% ДИ: 0,781 – 0,969 при $p < 0,001$.

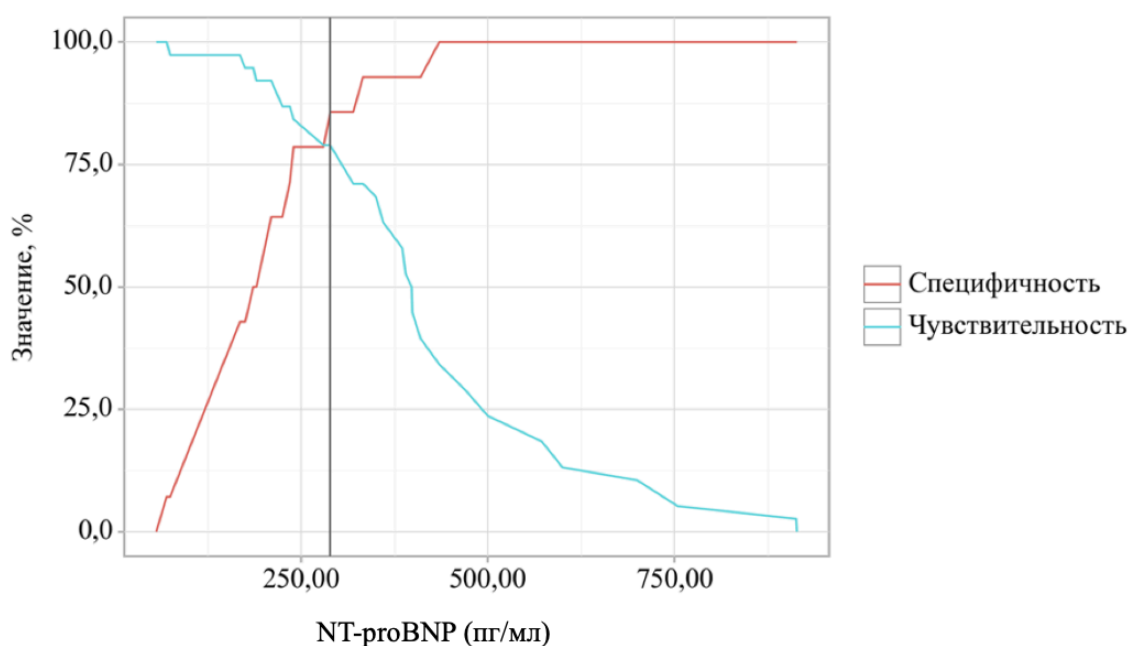


Рисунок 3.11 – Чувствительность и специфичность в зависимости от пороговых значений оценок вероятности сохранения АГ после родов

NT-proBNP является предиктором сохранения АГ в послеродовом периоде.

Также мы провели корреляционный анализ взаимосвязи NT-proBNP и среднего артериального давления в течение 42 дней после родоразрешения у пациенток с ПЭ.

Анализируя соотношение уровня NT-proBNP до родов и цифры среднего систолического АД (СрСАД) после родов у пациенток с ПЭ, определена прямая взаимосвязь. В Таблице 3.13 предоставлены данные по взаимозависимости NT-proBNP и СрСАД в послеродовом периоде.

Таблица 3.13 – Анализ взаимозависимости NT-proBNP и СрСАД после родов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
NT-proBNP до родов – СрСАД после родов	0,677	Заметная	< 0,001*
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

С помощью уравнения парной линейной регрессии можно определить взаимосвязь NT-proBNP и СрСАД у пациенток с ПЭ:

$$Y_{\text{СрСАД после родов}} = 0,039 \times X_{\text{NT-proBNP}} + 121,174. \quad (3.2)$$

Повышение концентрации NT-proBNP на 1 пг/мл приводит к увеличению СрСАД на 0,039 мм рт. ст. в послеродовом периоде. Полученная модель объясняет 35,7% наблюдаемой дисперсии СрСАД после родов (Рисунок 3.12).

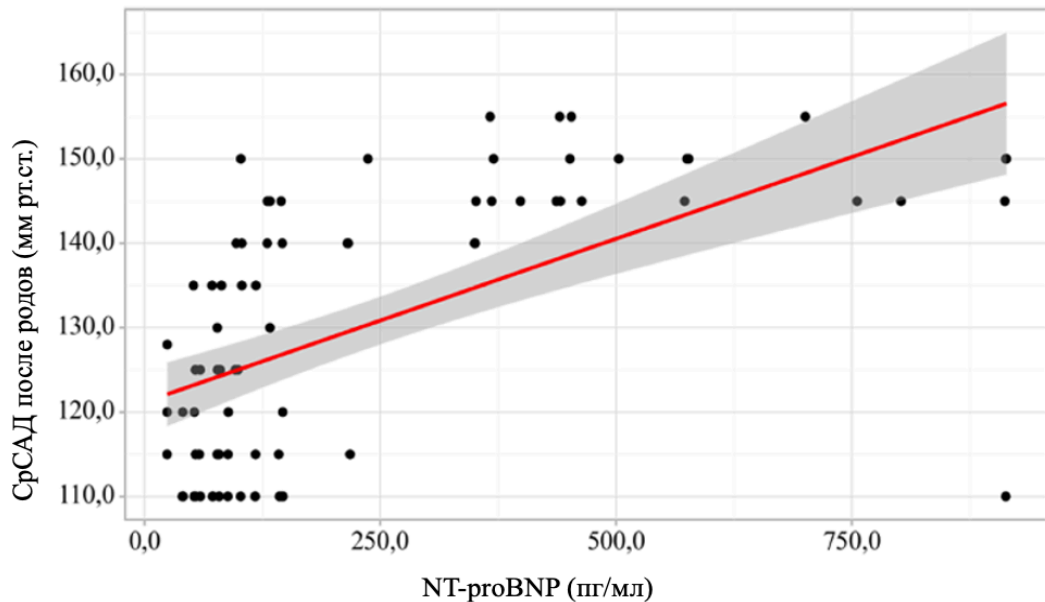


Рисунок 3.12 – График, характеризующий зависимость СрСАД после родов от NT-proBNP

При оценке связи между концентрацией NT-proBNP до родоразрешения и уровнем среднего диастолического АД в послеродовом периоде нами была установлена заметной тесноты прямая связь (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи NT-proBNP и СрДАД после родов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
NT-proBNP до родов – СрДАД после родов	0,669	Заметная	< 0,001*
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{СрДАД после родов}} = 0,02 \times X_{\text{NT-proBNP до родов}} + 79,194. \quad (3.3)$$

При увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать увеличение СрДАД в послеродовом периоде на 0,02 мм рт. ст. Данная модель объясняет 43,4% вариабельности СрДАД после родов (Рисунок 3.13).

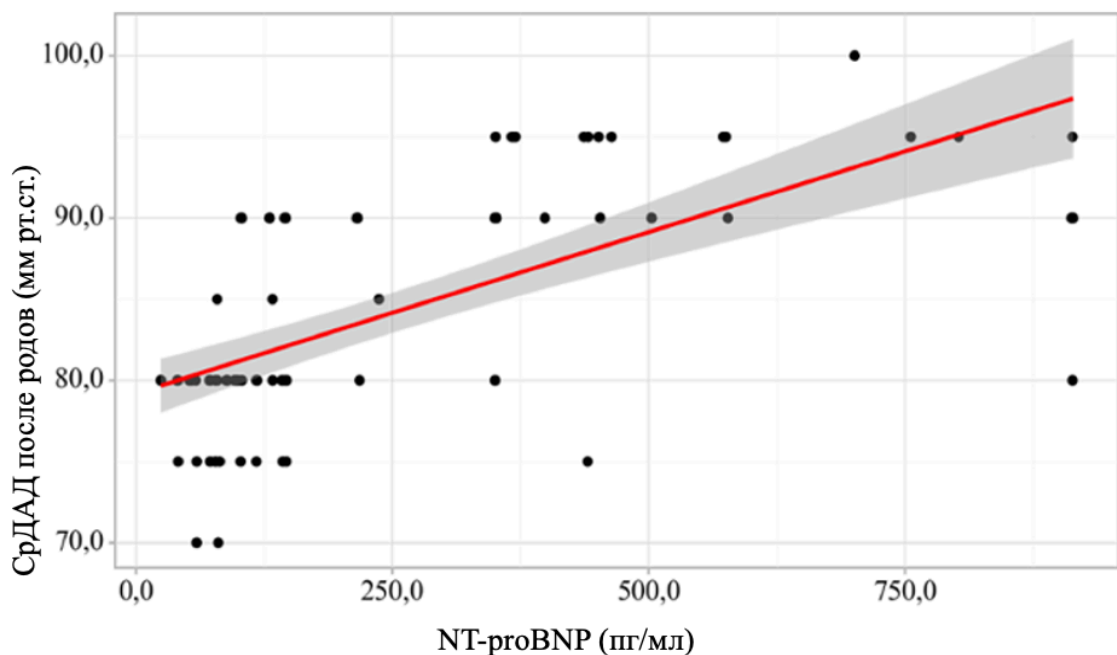


Рисунок 3.13 – График, характеризующий зависимость СрДАД после родов от NT-proBNP

Таким образом, уровень АД в послеродовом периоде зависит от концентрации NT-proBNP в крови до родоразрешения.

Концентрация NT-proBNP в сыворотке 289,0 пг/мл и более является предиктором персистенции артериальной гипертензии в течение 6 недель и более после родов у рожениц, беременность которых была осложнена ранней ПЭ любой степени тяжести.

Мозговой натрийуретический пептид, его концентрация до родоразрешения, может быть использована в качестве прогнозирования течения послеродового периода и восстановления гемодинамики матери у пациенток с ПЭ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преэклампсия – системное, полиорганное заболевание, для которого одни лишь клинические критерии не позволяют предсказать неблагоприятные исходы.

ПЭ остается одним из самых тяжелых осложнений беременности, сопровождающихся значительной материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью уже более 100 лет.

Это состояние представляет собой диагностическую и клиническую проблему еще с V века, когда Гиппократ отметил, что головные боли, судороги и сонливость являются зловещими признаками, связанными с беременностью. В 1619 году Варандей ввел термин «эклампсия» в трактате по гинекологии. В 1897 году Vaquez и Nobescourt открыли эклампсическую гипертензию [48]. В результате была признана концепция преэкламптического состояния.

Патофизиология преэклампсии протекает в виде двухэтапного процесса. Первый этап, когда генетические факторы (однонуклеотидный полиморфизм, рецепторы, связанные с растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1)), материнские (хроническая гипертензия, диабет и антифосфолипидные антитела) и иммунологические факторы (децидуальные естественные клетки-киллеры и дисбаланс регуляторных Т-клеток) могут вызвать недостаточную инвазию трофобласта, что приводит к неполноценной плацентации. Вторым этапом характеризуется окислительным стрессом, высвобождением воспалительных цитокинов, агонистических аутоантител рецепторов ангиотензина II, антиангиогенных факторов и микрочастиц, вызывающих распространенную дисфункцию эндотелия, что приводит к клиническим проявлениям ПЭ [104].

Дисфункция эндотелия затрудняет физиологическую адаптацию организма матери к гемодинамическим изменениям, происходящим во время беременности [14, 50]. В ответ на это кардиомиоциты левого желудочка продуцируют мозговой натрийуретический пептид – N-терминальный натрийуретический пептид типа B (NT-proBNP) – специфический маркер кардиальной дисфункции [14].

Основанием для использования NT-proBNP с целью ранней диагностики ПЭ являются гемодинамические изменения, характерные для гестационных гипертензивных нарушений, развивающиеся до клинической манифестации преэклампсии. Даже незначительное повышение АД, умеренная дилатация всех четырех камер сердца и диастолическая дисфункция миокарда, сопровождаются увеличением синтеза NT-proBNP [14].

На сегодняшний день актуальным остается вопрос адаптации материнской гемодинамики к изменениям, происходящим во время беременности.

Стоит учесть, что неполноценное развитие трофобласта и плацентарная дисфункция могут быть следствием сердечно-сосудистой дисфункции, а не ее причиной. Ввиду этого становится очевидной новая парадигма в понимании этиологии ПЭ.

Так как единственный метод излечения от ПЭ – родоразрешение, то краеугольной задачей является точное прогнозирование преэклампсии на максимально раннем сроке беременности. Это поможет снизить частоту неблагоприятных исходов для матери и плода, ятрогенных преждевременных родов и сократить расходы здравоохранения, связанные с госпитализацией, реабилитацией матери и недоношенного плода.

Мы предполагаем, что ПЭ является следствием сердечно-сосудистых нарушений матери, и в данной научной работе исследуем клиническое значение мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – одного из лабораторных показателей кардиальной дисфункции, в прогнозировании такого грозного осложнения беременности как ПЭ.

Гемодинамика матери подвергается серьезным изменениям с начала беременности. Увеличивается объем циркулирующей крови, изменяется общее сосудистое сопротивление, изменяется сердечный выброс, пред- и постнагрузка на миокард и т.д., в зависимости от срока беременности. Эти изменения связаны с возникновением «третьего» круга кровообращения – «мать-плацента-плод», и направлены на обеспечение адекватной перфузии межворсинчатого пространства, являясь ключом к успешной и неосложненной беременности [6].

В исследовании Valensise H et al. [64] сравнили функцию сердца матери на 24 неделе беременности у нормотензивных пациенток, у которых в дальнейшем появилась клиника ранней и поздней ПЭ. Авторы пришли к выводу, что ранняя и поздняя ПЭ развиваются при различных гемодинамических состояниях.

Снижение СВ и повышение сосудистого сопротивления характеризует патофизиологический процесс, обозначаемый как гипокинетический тип гемодинамики, который наблюдается преимущественно при раннем начале ПЭ. В обратную сторону происходят изменения при поздней манифестации клинических проявлений ПЭ, когда отмечается нормальный или повышенный СВ и низкое сосудистое сопротивление, характерное для гиперкинетического типа.

Так, для ранней ПЭ характерен гипокинетический тип гемодинамики, а для поздней ПЭ – гиперкинетический тип [77].

Как известно, гипокинетический тип гемодинамики характеризуется наиболее тяжелым клиническим течением ПЭ и сопровождается выраженными изменениями клинических и биохимических показателей.

Мы провели проспективное исследование беременных с ранней и поздней ПЭ, умеренной и тяжелой степени и пациенток с нормотензивной беременностью.

На первом этапе мы проанализировали концентрации NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с ПЭ и с неосложненным течением беременности и пришли к выводу, что концентрация данного гормона у беременных с ПЭ статистически значимо превышает концентрацию у женщин с нормально протекающей беременностью – 165,9 и 36,0 пг/мл, соответственно, что является подтверждением кардиальной дезадаптации материнского организма при ПЭ [6].

Мы определили различия в концентрациях NT-proBNP в зависимости от тяжести и фенотипа ПЭ.

У женщин с ранней формой ПЭ концентрация NT-proBNP выше как при умеренном течении (194,0 против 83,0 пг/мл), так и при тяжелом течении ПЭ (410,0 против 165,9 пг/мл), различия показателей достоверно значимые.

При ранней ПЭ концентрация NT-proBNP в крови составила $350,3 \pm 183,3$ пг/мл (95% ДИ 299,2 – 401,3), в то время как при поздней ПЭ данный показатель

был значимо ниже – $114,7 \pm 43,2$ пг/мл (95% ДИ 103,4 – 126,1), $p < 0,001$. Полученные результаты подтверждают гипотезу о различных типах гемодинамики (гипокинетический или гиперкинетический) и происхождении двух фенотипов ПЭ – ранней, которая опосредована плацентой, связанной с дефектной инвазией трофобласта и высоким процентом изменений при доплерографии маточных артерий, и поздней ПЭ, связанной с конституциональными факторами матери и меньшим процентом изменений в маточных артериях [14].

В исследовании Вакасак М и соавторов в 2016г так же пришли к выводу, что NT-proBNP выше у пациенток с ПЭ, чем у нормотензивных беременных, а также, что данный маркер гораздо выше у пациенток с тяжелым течением ПЭ, чем при стабильном умеренном течении. Авторы пришли к выводу, что NT-proBNP является полезным маркером для оценки тяжести ПЭ [56].

В исследовании Szabó G и соавторов [71] сравнили уровни NT-proBNP среди 80 женщин, из которых 40 – беременные с ПЭ и 40 пациенток с нормальным течением беременности и пришли к выводу, что при раннем начале ПЭ уровень данного маркера выше, чем у беременных с поздним началом – $61,35 (36,95-93,25)$ пг/мл и $32,4 (19,15-39,2)$ пг/мл, соответственно. У нормотензивных женщин данный маркер был $10,05 (6,08-16,03)$ пг/мл. Значение NT-proBNP менее $24,5$ пг/мл исключало развитие ПЭ. Так же, была отмечена четкая корреляция между NT-proBNP и выраженностью протеинурии, уровнем общего белка беременной [35].

Подобные изменения подтверждаются в работе ученых из Испании. Авторы пришли к выводу, что уровень NT-proBNP выше при ранней ПЭ, чем при поздней. Диастолическая дисфункция выше при ранней ПЭ, чем при поздней. Значение NT-proBNP >136 пг/мл имеет высокую положительную прогностическую ценность в отношении преждевременного родоразрешения в течение 10 дней [84].

Второе положение, которое заслуживает обсуждения – это вопрос раннего прогнозирования развития ПЭ, нарастания степени тяжести, а также улучшение перинатальных и материнских исходов.

Из наиболее известных маркеров на сегодняшний день применяются sFlt-1, PlGF и их соотношение.

Ученые из Германии в 2014 году провели одно из первых исследований, в котором в качестве прогностического инструмента при ПЭ применялись показатели соотношения sFlt-1/PlGF, зависящие от гестационного возраста: $sFlt-1/PlGF \leq 33$ исключали раннее начало преэклампсии, однако соотношение $sFlt-1/PlGF \geq 88$ предсказывало раннее начало преэклампсии. Что касается поздней формы, то $sFlt-1/PlGF \leq 33$ показал чувствительность 89,6% и специфичность 73,1% при исключении заболевания, тогда как $sFlt-1/PlGF \geq 110$ предсказывал заболевание с чувствительностью 58,2% и специфичностью 95,5% [81].

В ретроспективном исследовании Shinohara S и соавторов в 2024 году анализировали соотношение sFlt-1/PlGF пациенток с ранней ПЭ, у которых в течение 1 недели отмечалось нарастание тяжести ПЭ, что привело к досрочному родоразрешению. Авторы пришли к выводу, что соотношение $sFlt-1/PlGF \geq 224,6$ предсказывало серьезные неблагоприятные исходы для матери и плода, и более высокому проценту родоразрешения в течение 1 недели после измерения сывороточных ангиогенных маркеров [99].

В исследовании Zeisler H и соавторов в 2016г были установлены пороговые значения соотношения sFlt-1/PlGF для скрининга преэклампсии: соотношение $sFlt-1/PlGF \leq 38$ исключало преэклампсию в течение одной недели, независимо от срока беременности. Соотношение $sFlt-1/PlGF > 38$ показал чувствительность 66,2% и специфичность 83,1% при прогнозировании развития преэклампсии в течение 4 недель [88].

Соотношение sFlt-1 и PlGF, равное 38, в настоящее время считается оптимальным для исключения ПЭ, однако применение этого соотношения в клинической практике ограничено, дорогостояще и признается не всеми клиницистами.

Мы предприняли попытку прогнозирования нарастания тяжести ПЭ, используя в качестве альтернативного маркера – NT-proBNP, как один из показателей сократительной способности миокарда.

Повышение уровня NT-proBNP при ПЭ происходит из-за сердечно-сосудистых изменений и дезадаптации материнской гемодинамики.

В проведенном проспективном динамическом наблюдении за состоянием беременных с ПЭ и неосложненным течением беременности получены достоверные результаты.

Обнаружено, что концентрация NT-proBNP в сыворотке крови женщин с преэклампсией достоверно превышает концентрацию у женщин с нормотензивным течением беременности – 165,9 и 36,0 пг/мл.

При сравнении концентраций у пациенток с умеренной и тяжелой степенью тяжести ПЭ выявлено, что концентрация NT-proBNP при умеренной ПЭ в 3,5 раза превышает концентрацию у беременных с ПЭ тяжелой степени – 101,5 и 355,0 пг/мл, соответственно ($p < 0,001$).

Мы проанализировали беременных основной группы с ранней умеренной ПЭ с целью оценки роли NT-proBNP в нарастании тяжести ПЭ.

И определили, что у пациенток со стабильным течением ПЭ уровень NT-proBNP в сыворотке крови в среднем составил $141,0 \pm 55,4$ пг/мл. В то время как у пациенток с прогрессирующим течением ПЭ, ухудшением состояния матери и/или плода концентрация NT-proBNP в крови составила $252,0 \pm 51,7$ пг/мл, $p < 0,001$.

Ввиду того, что уровни NT-proBNP статистически значимо отличались в исследуемых подгруппах, нами построена прогностическая модель и выполнен ROC-анализ с целью определения пороговой величины, характеризующей нарастание тяжести ранней ПЭ.

Установлено, что значение NT-proBNP 211,8 пг/мл и более достоверно повышает вероятность усугубления состояния матери с ранней умеренной ПЭ до тяжелого течения.

В исследовании Nan MN и соавторов в 2025г оценивали прогностическую эффективность определения NT-proBNP в качестве маркера раннего прогнозирования ПЭ (через одну и четыре недели с момента исследования данного показателя сократительной функции сердца) в сравнении с соотношением sFlt-1/PlGF. Авторы заключили, что абсолютная величина NT-proBNP, равная 116 пг/мл, имеет те же диагностические показатели, что и соотношение sFlt-1/PlGF, при прогнозировании раннего развития ПЭ в течение 1 недели после обследования. Таким образом, NT-proBNP может быть использован в клинической практике для раннего выявления и лечения ПЭ, особенно в тех случаях, когда соотношение sFlt-1/PlGF недоступно [83].

В проведенном исследовании коллег из Вьетнама [98] среди пациенток с ПЭ умеренной и тяжелой степенью тяжести концентрации NT-proBNP были выше, как при умеренной ПЭ – $349,12 \pm 93,51$ пг/мл, так и при тяжелом течении – $725,32 \pm 290,46$ пг/мл, вне зависимости от манифестации клинических симптомов ПЭ. Авторы оценили фракцию выброса у пациенток с ПЭ и получили следующие результаты: у беременных с ПЭ умеренной степени сердечный выброс был в среднем $65,11 \pm 3,45\%$, в то время как при тяжелом течении ПЭ – $56,21 \pm 7,12\%$.

В нашей работе мы изучили фракцию выброса у пациенток с ранней и поздней ПЭ и получили результаты, вновь подтверждающие участие материнской гемодинамики в развитии ПЭ: при ранней ПЭ фракция выброса в среднем была 68%, при поздней – 77%. Данные отличия связаны с адаптацией сердечно-сосудистой системы матери и развитием гипо- или гиперкинетического типа кровообращения.

Третье положение, которое заслуживает внимания – прогнозирование состояния плода и перинатальных исходов у беременных с ПЭ, так как данное осложнение беременности не только представляет значительную угрозу для жизни матери, но и оказывает пагубное воздействие на плод, приводя к внутриутробному страданию, задержке роста плода, а также досрочному родоразрешению по материнским, плодовым или комбинированным показаниям [9].

В основном при оценке состояния плода используются показатели доплерометрии, такие как: пульсационный индекс в маточных артериях, артерии пуповины плода, средней мозговой артерии. Повышенный пульсационный индекс в артериях пуповины и матки, являющийся признаком плацентарной недостаточности, гораздо чаще встречается при раннем подозрении на ЗРП и сравнительно редко – при позднем подозрении на ЗРП [66, 86]. Допплеровские признаки перераспределения мозгового кровотока отражают гипоксемию плода и помогают в выявлении позднего подозрения на ЗРП.

Правильная адаптация сердечно-сосудистой системы матери к беременности играет ключевую роль в обеспечении адекватной маточно-плацентарной перфузии, нормальном развитии плода и профилактике гестационных гипертензивных осложнений, таких как ПЭ.

Так как плодовой кровоток определяется состоянием материнской гемодинамики и сократительной функции сердца, мы предприняли попытку оценить и спрогнозировать изменение состояния плода у беременных с ПЭ в зависимости от концентрации NT-proBNP в сыворотке крови матери.

Ввиду более высоких рисков ухудшения материнских и перинатальных исходов при ранней ПЭ, мы проанализировали данную группу женщин, выделив в ней беременных с ПЭ и удовлетворительным состоянием плода, и беременных с ПЭ и компрометированным состоянием плода (ЗРП, нарушение кровотока в артерии пуповины).

Мы получили статистически значимые различия концентраций NT-proBNP у беременных с ПЭ, ЗРП и нарушением кровотока в АП составила 398,5 пг/мл, а у пациенток с ПЭ, но без признаков внутриутробного страдания плода – 171,5 пг/мл, $p < 0,001$.

В ходе проведения ROC-анализа мы определили концентрацию NT-proBNP, прогнозирующую высокий риск развития ЗРП и нарушение плодового кровотока. Данный уровень NT-proBNP составил $\geq 320,0$ пг/мл. Чувствительность модели составила 80,6%. Специфичность полученной прогностической модели – 100,0%, соответственно.

Канадские ученые изучили концентрации NT-proBNP у пациенток с ПЭ и задержкой внутриутробного роста, у пациенток с артериальной гипертензией и при неосложненном течении беременности. Авторы заключили, что уровень NT-proBNP при ПЭ и ЗРП такой же, как у беременных с артериальной гипертензией и у нормотензивных женщин [84].

В исследовании Вае Ю и соавторов в 2016 г. [57] оценивали концентрацию NT-proBNP в артерии пуповины (АП) плода во время родов у пациенток с ПЭ и пришли к выводу, что уровень NT-proBNP в АП повышается при стрессовых состояниях плода и потенциально может рассматриваться как маркер сердечно-легочного стресса плода.

Четвертое положение, которое требует внимания – восстановление материнской гемодинамики в послеродовом периоде.

С целью определения значения концентрации NT-proBNP в прогнозировании гипертензивных нарушений у пациенток ПЭ в послеродовом периоде, восстановления материнской гемодинамики мы оценили уровень АД, его динамику в течение 6 недель после родов у пациенток с ранней ПЭ умеренной и тяжелой степени.

Давление в кровеносном русле 140/90 мм рт. ст. и выше наблюдалось у всех пациенток с ранней ПЭ умеренной и тяжелой степени.

У женщин с ранней ПЭ умеренной степени в послеродовом периоде сохранение АГ отмечалось у 72,7% пациенток на протяжении 2 недель и более после родов. В то время как у пациенток с ранней ПЭ и тяжелым течением АГ сохранялась в 100% случаев.

У 68,2% рожениц персистенция артериальной гипертензии на протяжении ≥ 4 недель наблюдалась у пациенток с ранней ПЭ умеренной степени. При неблагоприятном течении ПЭ среднее артериальное давление было повышено у всех пациенток.

42 дня и более после родов сохранение АГ наблюдалось у 40,9% пациенток с ранней ПЭ умеренной тяжести. В то время как у рожениц, чья беременность

была осложнена тяжелой ранней ПЭ длительная персистенция АГ сохранялась у 96,7%.

Наблюдение Palatnik A et al. [58], в котором авторы изучили динамику АД после родоразрешения у женщин с ПЭ, гестационной АГ (ГАГ) и ХАГ, в сравнении с уровнем АД до зачатия, на протяжении беременности и в течение 42 дней после родов, косвенно подтверждают результаты нашего исследования, и приходят к выводу, что все типы гипертензивных расстройств во время беременности подвержены риску скачков АД в послеродовом периоде. Однако, у пациенток с ХАГ стабилизация и снижение АД были более медленными по сравнению с пациентками с ГАГ и ПЭ. Кроме того, значительной части пациенток всех групп необходима гипотензивная терапия на протяжении всего послеродового периода.

Однако в нашем исследовании мы оценили в динамике стабилизацию АД после родов у пациенток с ПЭ в зависимости от исходного уровня NT-proBNP до родов.

У пациенток с ранней ПЭ и сохранением АГ до 6 недель после родов средний уровень NT-proBNP составил $193,0 \pm 97,7$ пг/мл, в то время как у пациенток с ранней ПЭ, у которых АГ сохранялась на протяжении 6 и более недель после родоразрешения концентрация NT-proBNP составила в среднем $408,2 \pm 173,7$ пг/мл; $p < 0,001$.

Мы выявили, что концентрация NT-proBNP 289 пг/мл до родоразрешения будет прогнозировать длительное сохранение АГ (более 42 дней после родоразрешения). Если абсолютная величина NT-proBNP сыворотки крови больше или равна 289 пг/мл прогнозировалось сохранение АГ в течение 6 недель и более после родов, чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 78,9% и 85,7%.

Также мы провели корреляционный анализ взаимосвязи NT-proBNP и среднего артериального давления в послеродовом периоде и выявили заметной тесноты прямую связь между уровнем СрСАД и СрДАД от исходного уровня NT-proBNP.

Алгоритм ведения беременных с ранней ПЭ в зависимости от исходной концентрации NT-proBNP представлен на Рисунке 4.1.



Рисунок 4.1 – Алгоритм ведения пациенток с ранней преэклампсией в зависимости от уровня NT-proBNP

Таким образом, в представленном нами диссертационном исследовании пациенток с ПЭ и с неосложненным течением беременности мы доказали роль гемодинамики матери в развитии и течении такого жизнеугрожающего для матери и плода состояния, как ПЭ.

Мы выявили корреляцию NT-proBNP с тяжестью течения ПЭ, а также, проведя ROC-анализ, определили пороговую величину, прогнозирующую нарастание тяжести ПЭ, ухудшение состояния матери и/или плода, что потребует досрочного родоразрешения по материнским и/или плодовым показаниям. Данный результат отражает прогрессирование кардиальной дисфункции у таких пациенток, что требует включать в их обследование эхокардиографию для точного понимания риска сердечно-сосудистых осложнений [14].

Анализируя уровни NT-proBNP среди беременных с ПЭ, нами подтверждена теория о разнообразных типах гемодинамики (гипо- и гиперкинетической), характерные для ранней или поздней формы ПЭ.

Определена критическая величина NT-proBNP, которая указывает на высокий риск ухудшения состояния плода у беременных с ранней ПЭ в виде развития ЗРП и нарушения плодового кровотока.

Установлен уровень NT-proBNP в крови, прогнозирующий персистенцию АГ после родоразрешения в течение 6 недель и более, что требует более тщательного мониторинга женщин после родов, назначения адекватной гипотензивной терапии и контроля показателей сердечной дисфункции с помощью эхокардиографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия – грозное осложнение беременности, которое продолжает занимать одну из главных причин акушерских трагедий [11, 52, 94].

Существует множество теорий развития преэклампсии, среди которых главную роль играет плацентарная ишемия [41]. Однако, сегодня ученые уделяют пристальное внимание адаптации сердечно-сосудистой системы матери, ведь во время беременности ССС претерпевает колоссальные изменения, чтобы обеспечить физиологичное течение беременности, формирование, развитие и рост плода.

Единственным методом излечения от преэклампсии является родоразрешение.

Ранее известные методы диагностики ПЭ характеризуют клиническую стадию данного осложнения беременности, но не всегда получается оценить риск ухудшения состояния матери и плода. Поэтому, крайне важным остается поиск нового маркера, который позволит прогнозировать развитие ПЭ на максимально раннем сроке беременности (до клинической манифестации) с учетом исходного гемодинамического профиля матери, во избежание ятрогенных преждевременных родов, ухудшения материнских и перинатальных исходов в будущем [14].

В данной научной работе изучена роль мозгового натрийуретического пептида – одного из маркеров кардиальной дисфункции, в развитии и нарастании тяжести ПЭ, восстановлении гемодинамики матери после родов, перинатальных исходов.

Цель работы – определить клиническое значение мозгового натрийуретического пептида при ранней и поздней преэклампсии, в прогнозировании нарастания тяжести этого осложнения, течения послеродового периода, а также перинатального исхода.

Для достижения цели были сформированы следующие задачи:

1. Провести сравнение концентраций мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови у беременных с преэклампсией (ПЭ) и контрольной группой;
2. Определить уровни NT-proBNP у беременных с ранней и поздней ПЭ и установить концентрацию NT-proBNP, прогнозирующую нарастание степени тяжести ранней ПЭ;
3. Выявить взаимосвязь NT-proBNP с показателями эхокардиографии (ЭхоКГ) у беременных с ПЭ;
4. Оценить уровни NT-proBNP у беременных с ранней ПЭ с нарушением состояния плода и без плодовых нарушений;
5. Изучить корреляцию между уровнем NT-proBNP и темпами восстановления гемодинамики в послеродовом периоде у беременных с ранней ПЭ.

Проведено проспективное исследование 140 беременных, из которых 110 вошли в основную группу, а 30 пациенток – в группу контроля.

Для решения первой задачи проведено сравнение концентраций NT-proBNP в крови у беременных основной и контрольной групп, не зависимо от срока гестации. Установлено, что концентрация NT-proBNP у женщин с преэклампсией статистически значимо превышает данный показатель у пациенток с нормально протекающей беременностью – 165,9 и 36,0 пг/мл. Так же, было проведено сравнение уровней данного маркера в сыворотке крови беременных с установленным диагнозом «Преэклампсия» с учетом манифестации клинических симптомов. В ходе анализа обнаружено, что при ранней ПЭ умеренной и тяжелой степени данный показатель был значимо выше – 350,3 пг/мл, а при поздней форме ПЭ – 114,7 пг/мл.

При сравнении концентраций маркера кардиальной дисфункции у пациенток основной группы в зависимости от тяжести течения ПЭ, обнаружено, что при тяжелом течении ПЭ уровень NT-proBNP в 3,5 раза превышает концентрацию у беременных с ПЭ умеренной степени – 355,0 и 101,5 пг/мл.

Далее пациентки основной группы были поделены на 4 подгруппы по тяжести и манифестации клинических симптомов. Установлено, что при ранней манифестации ПЭ концентрация данного маркера в сыворотке крови больше, как при умеренном течении, так и при нарастании тяжести ПЭ до тяжелой степени.

Для решения второй задачи, проведено проспективное наблюдение за пациентками с ранней умеренной ПЭ, у которых удалось стабилизировать состояние и, у которых отмечалось прогрессирующее течение ПЭ, ухудшение состояния матери и плода. Были получены статистически значимые различия: 252,0 пг/мл при нарастании тяжести ранней ПЭ от умеренной до тяжелой ПЭ и 141,0 пг/мл – при стабильном течении ранней ПЭ, удовлетворительном состоянии матери и плода.

Определена пороговая концентрация NT-proBNP (211,8 пг/мл), при превышении которой отмечается высокий риск прогрессирования ранней ПЭ в тяжелую форму.

В ходе решения третьей задачи, изучена корреляция NT-proBNP с параметрами сократительной функции сердца (фракция выброса) у пациенток с ранней и поздней ПЭ умеренной и тяжелой степени. Выявлена высокой тесноты обратная связь. При росте NT-proBNP на 1 пг/мл фракция выброса ЛЖ снижается на 0,02 %. При ранней ПЭ фракция выброса была 68%, а при поздней ПЭ – 77%, что так же подтверждает различия гемодинамических профилей во время беременности (гипо- и гиперкинетический).

При решении четвертой задачи обнаружено, что у 63,2% беременных с ранней ПЭ была задержка роста плода и нарушение плодового кровотока, в то время как при поздней форме ПЭ данные отклонения были выявлены лишь у 36,8% беременных. Ввиду более высоких рисков ухудшения материнских и перинатальных исходов при ранней ПЭ, далее проведен сравнительный анализ данной группы пациенток, выделив в ней беременных с ПЭ и удовлетворительным состоянием плода и беременных с ПЭ, у которых дополнительно отмечалось ухудшение состояния плода в виде ЗРП и нарушения плодового кровотока. В ходе анализа получены достоверно значимые различия

концентраций NT-proBNP при ПЭ в сочетании с ЗРП, нарушением плодового кровотока (398,5 пг/мл), а также при ПЭ, но без признаков внутриутробного страдания плода (171,5 пг/мл).

С помощью ROC-анализа создана модель прогнозирования для установления пороговой концентрации NT-proBNP (320,0 пг/мл), указывающую на высокий риск ухудшения состояния плода у беременных с ранней ПЭ в виде развития ЗРП и нарушения кровотока в артерии пуповины.

Это значит, данный маркер кардиальной дисфункции подходит для предикции декомпенсации состояния плода и ухудшения перинатальных исходов.

Важным итогом представленной работы было наблюдение за восстановлением гемодинамики матери в послеродовом периоде, в ходе которого установлена пороговая концентрация NT-proBNP (289,0 пг/мл), прогнозирующая персистенцию артериальной гипертензии в течение 6 недель и более после родоразрешения у родильниц, беременность которых была осложнена ранней ПЭ любой степени тяжести.

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи исходной концентрации (до родов) NT-proBNP и среднего артериального давления в послеродовом периоде выявил заметной тесноты прямую связь.

Таким образом, уровень АД в послеродовом периоде напрямую зависит от концентрации NT-proBNP в крови до родоразрешения. Уровень NT-proBNP может быть использован в качестве прогнозирования течения послеродового периода и восстановления гемодинамики матери у пациенток с ПЭ.

В данном научном исследовании впервые определена клиническая роль NT-proBNP в прогнозировании такого грозного осложнения беременности, как ПЭ, ранней и поздней формы.

Установлены пороговые величины NT-proBNP, предсказывающие высокий риск нарастания тяжести ПЭ, ухудшение состояния матери и плода.

Выявлена корреляция NT-proBNP с показателем сократительной функции сердца, а также с восстановлением гемодинамики матери в послеродовом периоде.

Полученные данные могут быть использованы в практике врача акушера-гинеколога в целях своевременной диагностики, совершенствования акушерской тактики при данном осложнении беременности, а также – улучшения материнских и перинатальных исходов в целом.

ВЫВОДЫ

1. Преэклампсия (ПЭ) – это результат нарушенной адаптации сердечно-сосудистой системы матери к беременности. Маркером нарушенной гемодинамической адаптации и кардиальной дисфункции является NT-proBNP.

2. Уровень NT-proBNP у пациенток с ПЭ и неосложненной беременностью в сопоставимых сроках достоверно отличается – 165,9 и 36,0 пг/мл, показатели являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Установлены статистически значимые отличия концентрации NT-proBNP у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ – 101,5 и 355,0 пг/мл соответственно, $p < 0,001$. Уровень NT-proBNP был в 3 раза выше у пациенток с ранней ПЭ по сравнению с поздней ПЭ, как при умеренной ПЭ – 194,0 против 83,0 пг/мл, так и при тяжелом течении ПЭ – 410,0 против 165,9 пг/мл соответственно, $p < 0,001$.

3. Установлены статистически значимые различия уровней NT-proBNP у беременных с ранней ПЭ в зависимости от ее дальнейшего течения. В группе пациенток, у которых ПЭ нарастала и потребовала досрочного родоразрешения до 34 недель гестации, концентрация NT-proBNP составила 252,0 пг/мл. В группе пациенток со стабильным течением ПЭ, позволившем пролонгировать беременность до доношенного срока уровень, NT-proBNP составил 141,0 пг/мл, $p < 0,001$. Пороговая величина NT-proBNP, прогнозирующая высокий риск прогрессирования ранней ПЭ составила 211,8 пг/мл с чувствительностью 90,0% и специфичностью 100,0%.

4. Определены статистически значимые различия по уровню фракции выброса (ФВ) между пациентками с ранней и поздней ПЭ – 68% против 77%, $p < 0,001$. Выявлена четкая корреляция между ФВ и уровнем NT-proBNP у беременных с ПЭ. У беременных с ранней ПЭ концентрация NT-proBNP составила $350,3 \pm 183,3$ пг/мл с ФВ 68%, у беременных с поздней ПЭ – $114,7 \pm 43,2$ пг/мл и 77%, соответственно, $p < 0,001$. При проведении корреляционного анализа между концентрацией NT-proBNP и сократительной функцией сердца у беременных с ранней ПЭ установлена высокой тесноты обратная связь ($\rho = -$

0,849). При увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать уменьшение ФВ ЛЖ на 0,02 %.

5. У беременных с ранней ПЭ ЗРП и нарушение плодового кровотока были выявлены в 63,2% наблюдений, а у пациенток с поздней ПЭ – 36,8%. У беременных с ранней ПЭ и нарушенным состоянием плода уровень NT-proBNP достоверно отличался от беременных с ранней ПЭ, но без плодовых нарушений – 398,5 против 171,5 пг/мл, $p < 0,001$. Пороговая величина NT-proBNP, предсказывающая ухудшение состояния, составила 320,0 пг/мл с чувствительностью 80,6%, специфичностью 100,0%.

6. У пациенток с ранней ПЭ в 73,0% наблюдений отмечалась персистенция АГ в послеродовом периоде более 6 недель. Установлено, что в этой группе пациенток уровень NT-proBNP во время беременности был значимо выше. Персистенция АГ до 6 недель после родов отмечалась при исходной концентрации NT-proBNP $193,0 \pm 97,7$ пг/мл, а в течение более 6 недель – $408,2 \pm 173,7$ пг/мл, $p < 0,001$. Пороговая величина NT-proBNP, прогнозирующая стойкую АГ у пациенток с ранней ПЭ в послеродовом периоде более 6 недель, составила 289,0 пг/мл, с чувствительностью и специфичностью 78,9% и 85,7%, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить исследование NT-proBNP в сыворотке крови беременных при установленном высоком риске развития ПЭ в сроке 18-20 недель гестации, а также при развитии клинической картины для определения риска нарастания степени тяжести и ухудшения состояния плода с целью совершенствования акушерской тактики и оптимального ведения беременности при данном осложнении.

2. При концентрации NT-proBNP $\geq 211,8$ пг/мл в сыворотке крови беременных с ПЭ прогнозируется высокий риск нарастания тяжести ПЭ, неблагоприятных материнских и/или перинатальных исходов, что требует тщательного наблюдения за состоянием беременной и плода с рассмотрением вопроса о госпитализации.

3. При высоком риске развития ПЭ, а также беременным с установленным диагнозом необходимо дополнить инструментальные методы обследования проведением ЭхоКГ с целью оценки сократительной функции сердца.

4. Всем беременным с ранней ПЭ необходимо определять концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови с целью прогнозирования ухудшения состояния плода в виде развития ЗРП и нарушения плодового кровотока с целью оптимизации акушерской тактики ведения беременной, а также выбора оптимального метода и срока родоразрешения с целью улучшения перинатальных исходов. Концентрация NT-proBNP $\geq 320,0$ пг/мл в сыворотке крови беременных с ПЭ является предиктором ухудшения состояния плода и увеличения рисков неблагоприятных перинатальных исходов.

5. С целью оптимизации ведения послеродового периода и снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений у матери в будущем, необходимо учитывать уровень NT-proBNP до родоразрешения. Концентрация NT-proBNP $\geq 289,0$ пг/мл в сыворотке крови беременной с ПЭ является предиктором персистенции АГ в течение послеродового периода беременных с ПЭ, что требует

адекватного наблюдения и подбора длительной антигипертензивной терапии в послеродовом периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АГ – артериальная гипертензия

АП – артерия пуповины

БПР – бипариетальный размер

МА – маточная артерия

ОГ – окружность головки

ОЖ – окружность живота

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПИ – пульсационный индекс

ПЭ – преэклампсия

СВ – сердечный выброс

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистые осложнения

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

BNP – мозговой натрийуретический пептид

EDV – конечная диастолическая скорость кровотока

Me – медиана

NT-proBNP – N-терминальный натрийуретический пептид типа В

PI – пульсационный индекс

PIGF – плацентарный фактор роста

PSV – максимальная систолическая скорость кровотока

Q1-Q3 – интерквартильный размах

RI – индекс резистентности

ROC – receiver operating characteristic curve

sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинакиназа-1

TAV – средняя скорость кровотока

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьева, А. А. Внутриглазные изменения на фоне преэклампсии / А. А. Афанасьева, И. А. Лоскутов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 15. – С. 36–41.
2. Биохимические показатели ретроплацентарной крови при преэклампсии / А. Н. Самусевич, Л. М. Самоходская, Е. В. Проскурнина [и др.] // Архив акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева. – 2024. – Т. 11. – № 2. – С. 169–178.
3. Взаимосвязь перинатальных исходов при преэклампсии с динамикой содержания CD16⁺ моноцитов в периферической крови / В. Л. Тютюнник, Д. Д. Мирзабекова, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 9. – С. 73–80.
4. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы) / В. К. Наволоцкая, Е. С. Ляшко, Е. М. Шифман [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 87–96.
5. Габидуллина, Р. И. Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности / Р. И. Габидуллина, А. В. Ганеева, Т. Н. Шигабутдинова // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 428–434.
6. Гемодинамическая дезадаптация беременной как ранний маркер развития преэклампсии / Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, И. С. Григорьян [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 4. – С. 455–461.
7. Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 2. – С. 46–58.
8. Зафириди, Н. В. Клиническое значение ангиогенных маркеров для выработки тактики ведения беременных с плацента-ассоциированными осложнениями : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Зафириди Николета Владимировна; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 146 с.

9. Значение мозгового натрийуретического пептида в оценке состояния плода и прогнозировании перинатальных исходов у беременных с преэклампсией / Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, И. С. Григорьян [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2025. – Т. 12. – № 2. – С. 205–214.
10. Ибрагимова, С. М. Ранняя и поздняя преэклампсия: прогностические биомаркеры, акушерская тактика : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Ибрагимова Сапият Магомедалиевна; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 120 с.
11. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии – мировой опыт / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, Н. В. Зафириди [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 5–10.
12. Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / М. И. Мэлэк, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19. – № 3. – С. 341–350.
13. Казанцева, В. Д. Маркеры преэклампсии / В. Д. Казанцева, И. М. Айларова, А. П. Мельников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – № 4. – С. 31–38.
14. Клиническая роль мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании нарастания тяжести преэклампсии / Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, И. С. Григорьян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23. – № 5. – С. 32–38.
15. Маркеры преэклампсии в I и III триместрах беременности / Т. Ю. Иванец, М. Л. Алексеева, Е. А. Гончарова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18. – № 3. – С. 83–87.
16. Материнская гемодинамика и преэклампсия / Т. М. Нагоев, К. Т. Муминова, З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 5–11.

17. Мостова, Н. В. Методы прогнозирования преэклампсии: обзор литературы / Н. В. Мостова, В. В. Ковалев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т. 19. – № 5. – С. 557–565.
18. Новые маркеры раннего прогнозирования преэклампсии / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 6. – С. 50–58.
19. Новые показатели известных маркеров в раннем прогнозировании нарастания степени тяжести преэклампсии / Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, Ю. А. Самойлова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2025. – Т. 12. – № 3. – С. 306–316.
20. Обоснование клинических критериев для риск-стратификации беременных по тяжести течения преэклампсии / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. И. Халитова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 1. – С. 44–54.
21. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / А. В. Поликарпов, Г. А. Александрова, Т. Ю. Голубева [и др.]. – Москва, 2019. – 170 с.
22. Почему преэклампсия трансформируется в HELLP-синдром? Роль системы комплемента / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. А. Федюнина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 52–57.
23. Преэклампсия и вопросы венозной тромбоэмболии / К. Н. Григорьева, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 306–316.
24. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, А. Г. Коноплянников [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 25–30.
25. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы / Н. Ю. Пылаева, Е. М. Шифман, А. В. Куликов [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 41–52.

26. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 74 с.
27. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции / Р. И. Шалина, Н. К. Касум-заде, А. Г. Коноплянников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 61–70.
28. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии: научные перспективы и клинические возможности / З. С. Ходжаева, М. С. Ошхунова, К. Т. Муминова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 57–65.
29. Прогностическая значимость соотношения ангиогенных факторов sFlt-1/PlGF в качестве маркера преэклампсии у беременных двойней / М. А. Курцер, Л. Г. Сичинава, А. О. Алажажи [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 5–12.
30. Профилактика преэклампсии низкомолекулярными гепаринами / В. Н. Серов, Н. М. Пасман, М. А. Письмак [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 1. – С. 12–17.
31. Разработка и валидация моделей прогнозирования общего риска преэклампсии и риска ранней преэклампсии с использованием алгоритмов машинного обучения в первом триместре беременности / А. Е. Андрейченко, А. С. Лучинин, А. А. Ившин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 10. – С. 94–107.
32. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, Н. В. Зафириди [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 42-49. – DOI: 10.18565/aig.2021.9.
33. Риски и механизмы развития преэклампсии / Е. В. Рудаева, В. Г. Мозес, В. В. Кашталап [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2025. – Т. 44. – № 2. – С. 195–205.
34. Российский статистический ежегодник. 2023: статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. – Москва, 2023. – 701 с.

35. Седов, Д. С. NT-proBNP и сердечно-сосудистые события у пациентов на программном гемодиализе / Д. С. Седов, Э. А. Федотов, А. П. Ребров // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 18-23. – DOI: 10.24411/2309-1908-2019-14003.
36. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107–112.
37. Сидорова, И. С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементоопосредованный эндотелиоз / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 5–11.
38. Сидорова, И. С. Современная концепция развития преэклампсии: новые данные / И. С. Сидорова, И. Д. Манагадзе // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 2. – С. 5–13.
39. Современные возможности транскриптомики в изучении преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 7. – С. 5–12.
40. Состояние системной и плацентарной гемодинамики при преэклампсии / В. Ф. Долгушина, Е. Г. Сюдюкова, В. С. Чулков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 9. – С. 63–72.
41. Стрижаков, А. Н. Акушерство: учебник / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, А. И. Давыдов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1072 с.
42. Сюдюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сюдюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 11–16.
43. Тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром на 18-й неделе гестации / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Д. С. Каргина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 7. – С. 136–144.
44. Тяжелая преэклампсия: возможности диагностики и лечения / С. Ю. Лебедева, Р. И. Шалина, Ю. В. Выхристюк [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23. – № 5. – С. 5–13.

45. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и ее клиническое значение / К. Н. Григорьева, Н. Р. Гашимова, В. О. Бицадзе [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 127–137.
46. Цхай, В. Б. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных / В. Б. Цхай, Н. М. Яметова, М. Я. Домрачева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 49–55.
47. Шелехин, А. П. Роль молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии / А. П. Шелехин, О. Р. Баев, А. М. Красный // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 6. – С. 22–28.
48. Щеклеина, К. В. Историческая эволюция парадигмы эклампсии/преэклампсии / К. В. Щеклеина, В. Ю. Терехина, А. В. Кобчикова // *Бюллетень медицинских наук*. – 2020. – № 3 (19). – С. 24–30.
49. Эклампсия. Современный портрет / Е. В. Тимохина, В. В. Гуцу, И. В. Игнатко [и др.] // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 146–150.
50. Эндотелий: про- и антитромбогенная активность стенки сосудов. Современное состояние вопроса / А. С. Паневина, Н. И. Стуклов, А. И. Давыдов [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 100–106.
51. Эпигенетические аспекты патогенеза преэклампсии / Н. Е. Кан, Д. Д. Мирзабекова, В. Л. Тютюнник [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 12. – С. 5–10.
52. HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, В. С. Белоусова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2019. – Т. 13. – № 1. – С. 35–42.
53. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period / A. A. Mahendru, T. R. Everett, I. B. Wilkinson [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32. – P. 849–856.

54. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women / A. F. Saftlas, R. J. Levine, M. A. Klebanoff [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 157. – № 12. – P. 1108–1114.
55. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction / F. L. Foo, A. A. Mahendru, G. Masini [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – № 2. – P. 442–450.
56. Association of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with the severity of preeclampsia / M. Bakacak, S. Serin, O. Ercan [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29. – № 17. – P. 2802–2806.
57. Bae, J. Y. Umbilical arterial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preeclampsia, fetal growth restriction, preterm birth and fetal distress / J. Y. Bae, W. J. Seong // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – Vol. 43. – № 3. – P. 393–396.
58. Blood pressure changes in gestational hypertension, preeclampsia, and chronic hypertension from preconception to 42-day postpartum / A. Palatnik, N. Mukhtarova, S. J. Hetzel [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2023. – Vol. 31. – P. 25–31.
59. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases / T. Tsuruda, G. Boerrigter, B. K. Huntley [et al.] // *Circulation Research*. – 2002. – Vol. 91. – № 12. – P. 1127–1134.
60. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis / S. De Haas, C. Ghossein-Doha, L. Geerts [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 50. – № 6. – P. 683–696.
61. Chang, K. J. Preeclampsia: Recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition / K. J. Chang, K. M. Seow, K. H. Chen // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 20. – № 4. – P. 2994.
62. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia / T. M. MacDonald, S. P. Walker, N. J. Hannan [et al.] // *EBioMedicine*. – 2022. – Vol. 75. – P. 103780.

63. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study / J. Tay, L. Foo, G. Masini [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 5. – P. 517.e1–517.e12.
64. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease / H. Valensise, B. Vasapollo, G. Gagliardi [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – № 5. – P. 873–880.
65. Early second-trimester plasma levels of NT-proBNP in women who subsequently develop early-onset preeclampsia / K. Junus, A. K. Wikström, A. Larsson [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol. 30. – № 18. – P. 2163–2165.
66. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction / S. Savchev, F. Figueras, M. Sanz-Cortes [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 99–105.
67. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia / A. C. Staff, H. E. Fjeldstad, I. K. Fosheim [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S895–S906.
68. Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis / J. A. Cresswell, M. Alexander, M. Y. Chong [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2025. – Vol. 13. – № 4. – P. e626–e634.
69. Hackelöer, M. New advances in prediction and surveillance of preeclampsia: role of machine learning approaches and remote monitoring / M. Hackelöer, L. Schmidt, S. Verlohren // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2023. – Vol. 308. – № 6. – P. 1663–1677.
70. Hayward, R. M. Maternal and Fetal Outcomes of Admission for Delivery in Women With Congenital Heart Disease / R. M. Hayward, E. Foster, Z. H. Tseng // *JAMA Cardiology*. – 2017. – Vol. 2. – № 6. – P. 664–671.
71. Increased B-type natriuretic peptide levels in early-onset versus late-onset preeclampsia / G. Szabó, A. Molvarec, B. Nagy, J. Rigó Jr. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2014. – Vol. 52. – № 2. – P. 281–288.

72. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility / G. N. Smith, M. Walker, J. L. Tessier [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1997. – Vol. 177. – № 2. – P. 455–458.
73. Karrar, S. A. Preeclampsia / S. A. Karrar, D. J. Martingano, P. L. Hong. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/> (дата обращения: 12.01.2025).
74. Magee, L. A. Preeclampsia / L. A. Magee, K. H. Nicolaides, P. von Dadelszen // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – № 19. – P. 1817–1832.
75. Maternal Cardiac Assessment at 35 to 37 Weeks Improves Prediction of Development of Preeclampsia / C. Garcia-Gonzalez, G. Georgiopoulos, S. A. Azim [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 514–522.
76. Maternal Cardiac Output and Fetal Doppler Predict Adverse Neonatal Outcomes in Pregnant Women With Heart Disease / R. M. Wald, C. K. Silversides, J. Kingdom [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4. – № 11. – P. e002414.
77. Maternal Cardiovascular Dysfunction is Associated with Hypoxic Cerebral and Umbilical Doppler Changes / G. Masini, J. Tay, C. M. McEniery [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 2891.
78. Maternal Comorbidities and Complications of Delivery in Pregnant Women With Congenital Heart Disease / L. E. Schlichting, T. Z. Insaf, A. N. Zaidi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 17. – P. 2181–2191.
79. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy / E. Ferrazzi, T. Stampalija, L. Monasta [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 1. – P. 124.e1–124.e11.
80. Melchiorre, K. The placenta and preeclampsia: villain or victim? / K. Melchiorre, V. Giorgione, B. Thilaganathan // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S954–S962.
81. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia / S.

Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – № 2. – P. 346–352.

82. Novel molecular strategies for preeclampsia management: a pathophysiological and therapeutic perspective / Y. Lou, Y. Chen, L. Chen [et al.] // *Hypertension in Pregnancy*. – 2025. – Vol. 44. – № 1. – P. 2540285.

83. N-terminal pro B-type natriuretic peptide as biomarker to predict pre-eclampsia and maternal-fetal complications / M. N. Nan, C. Garrido-Giménez, Á. Garcia-Osuna [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2025. – Vol. 65. – № 4. – P. 447–455.

84. NT-proBNP levels in preeclampsia, intrauterine growth restriction as well as in the prediction on an imminent delivery / P. Lafuente-Ganuza, F. Carretero, P. Lequerica-Fernández [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 59. – № 6. – P. 1077–1085.

85. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps / L. Creswell, N. O'Gorman, K. R. Palmer [et al.] // *International Journal of Women's Health*. – 2023. – Vol. 15. – P. 255–271.

86. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes / K. Levytska, M. Higgins, S. Keating [et al.] // *American Journal of Perinatology*. – 2017. – Vol. 34. – № 5. – P. 451–457.

87. PP050. NT-Pro-BNP: Correlation with adverse outcome markers in hypertensive gestational syndromes / M. C. C. Fustaret, A. Escobar, R. Illia [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2013. – Vol. 3. – № 2. – P. 85.

88. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374. – № 1. – P. 13–22.

89. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease / W. Drenthen, E. Boersma, A. Balci [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – № 17. – P. 2124–2132.

90. Pre-eclampsia / E. Steegers, P. Dadelszen, J. Duvekot [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 631–644.
91. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger [et al.] // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1094–1112.
92. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function / A. Ridder, V. Giorgione, A. Khalil [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 13. – P. 3263.
93. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 11. – № 6. – P. 1102–1113.
94. Prévention de la prééclampsie et de ses complications / M. Allard, S. Grosch, F. Jouret [et al.] // *Revue Médicale de Liège*. – 2024. – Vol. 79. – № 5–6. – P. 448–454.
95. Ramlakhan, K. P. Pregnancy and cardiovascular disease / K. P. Ramlakhan, M. R. Johnson, J. W. Roos-Hesselink // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 11. – P. 718–731.
96. Redman, C. W. Immunology of pre-eclampsia / C. W. Redman, I. L. Sargent // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2010. – Vol. 63. – № 6. – P. 534–543.
97. Sanghavi, M. Cardiovascular Physiology of Pregnancy / M. Sanghavi, J. D. Rutherford // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – № 12. – P. 1003–1008.
98. Serum Levels of NT-Pro BNP in Patients with Preeclampsia / T. X. Nguyen, V. T. Nguyen, H. N. Nguyen-Phan [et al.] // *Integrated Blood Pressure Control*. – 2022. – Vol. 15. – P. 43–51.
99. sFlt-1/PlGF ratio predicts serious outcomes in confirmed early-onset preeclampsia / S. Shinohara, N. Hiraoka, K. Mochizuki [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2024. – Vol. 300. – P. 159–163.
100. Sibai, B. M. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / B. M. Sibai, C. L. Stella // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 200. – № 5. – P. 481.e1–481.e7.

101. Statins Reverse Postpartum Cardiovascular Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia / K. Kräker, J. M. O'Driscoll, T. Schütte [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75. – № 1. – P. 202–210.
102. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy / O. Salha, V. Sharma, T. Dada [et al.] // *Human Reproduction*. – 1999. – Vol. 14. – № 9. – P. 2268–2273.
103. The PERInatal MYocardial Remodeling (PERIMYR) cohort study protocol: A prospective study of cardiac remodeling and "recovery" in pregnancy as a model to understand the impact of comorbidities in cardiac remodeling and reverse remodeling / A. F. Ferreira, M. J. Azevedo, F. A. Saraiva [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2023. – Vol. 42. – № 6. – P. 585–596.
104. The Role of Angiogenetic Factors in Preeclampsia / A. Papapanagiotou, M. A. Daskalaki, A. N. Gargalionis [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26. – № 21. – P. 10431.
105. Thilaganathan, B. Pre-eclampsia and the cardiovascular–placental axis / B. Thilaganathan // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 51. – P. 714–717.
106. Usefulness of brain-type natriuretic peptide (BNP) levels in pregnancy / S. Quek, R. Zill-E-Huma, M. Andrews [et al.] // *Obstetric Medicine*. – 2025. – Vol. 2025. – P. 1398074.
107. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease / P. G. Pieper, A. Balci, J. G. Aarnoudse [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – № 23. – P. 2478–2487.
108. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals // *European Journal of Heart Failure*. – 2004. – Vol. 6. – № 3. – P. 261–268.
109. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – № 6. – P. 843–849.
110. WHO recommendations: Policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term. – Geneva: World Health Organization, 2018. –

URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550444> (дата обращения: 17.06.2025).

111. Wilkerson, R. G. Hypertensive disorders of pregnancy / R. G. Wilkerson, A. C. Ogunbodede // *Emergency Medicine Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 37. – № 2. – P. 301–316.

112. Zheng, Z. Serum Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Gestational Hypertension, Mild Preeclampsia, and Severe Preeclampsia: A Study from a Center in Zhejiang Province, China / Z. Zheng, X. Lin, X. Cheng // *Medical Science Monitor*. – 2022. – Vol. 28. – P. e934285.