

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



Шаваева Рузанна Хусеновна

**Особенности течения беременности, прогнозирования и ведение родов у
пациенток с преэклампсией**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Мурашко Андрей Владимирович

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ.....	13
1.1. Эпидемиология, частота, факторы риска, последствия преэклампсии для матери и новорожденного.....	13
1.2. Современные представления о патогенезе преэклампсии.....	22
1.3. Методы исследования функции эндотелия.....	30
1.4. Клиническое течение, акушерская тактика у пациенток с преэклампсией.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Методы исследования.....	40
2.2.1. Эхографическое исследование.....	40
2.2.2. Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока.....	41
2.2.3. Исследование функции эндотелия.....	42
2.2.4. Исследования системы гемостаза.....	43
2.2.5. Метод Раман-люминесцентной спектроскопии.....	44
2.2.6. Методы статистической обработки полученных результатов.....	45
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	46
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	63
4.1. Допплерометрические показатели кровотока у обследованных пациенток.....	63
4.2. Показатели функции эндотелия у обследованных пациенток.....	68
4.3. Показатели системы гемостаза у обследованных пациенток.....	75
4.4. Результаты определения естественных антиоксидантов- каротиноидов.....	81

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	88
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) — это мультисистемное заболевание, которое обычно поражает 2-5% беременных женщин и является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, особенно при раннем начале заболевания. Во всем мире 76 000 женщин и 500 000 новорожденных ежегодно умирают от этого заболевания. В России преэклампсия занимает 3 место в структуре причин материнской смертности [29; 75].

Хотя полное понимание патогенеза преэклампсии остается неясным, современная теория предполагает 2-этапный процесс. Первая стадия вызвана неглубокой/неполноценной инвазией трофобласта, сопровождающейся неадекватным ремоделированием спиральных артерий. Предполагают, такая последовательность событий приводит ко второй стадии, включающей материнский ответ на эндотелиальную дисфункцию и дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, что завершается характерными клиническими проявлениями [29].

Точное прогнозирование и единообразная профилактика по-прежнему недоступны. Стремление эффективно прогнозировать не только развитие, но и течение преэклампсии, подпитывается желанием выявить женщин, имеющих высокий риск неблагоприятного течения преэклампсии, чтобы можно было достаточно рано предпринять необходимые меры для улучшения плацентации и, таким образом, предотвратить или, по крайней мере, снизить частоту возникновения преэклампсии. Кроме того, выявление группы риска позволит проводить индивидуальное дородовое наблюдение, чтобы предвидеть и распознавать начало клинического синдрома и оперативно начать лечение [29].

Гипертензивные расстройства, в целом, осложняют примерно до 30% всех беременностей и являются основной причиной материнской и перинатальной

заболеваемости и смертности [86; 142]. Наряду с этим преэклампсия ассоциируется с развитием в последующей жизни таких заболеваний как: сахарного диабета, заболевания почек [122; 131; 165], 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и даже смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний [223]. Несмотря на большое количество научных исследований, публикаций, сообщений о ведущей роли тех или иных факторов в возникновении преэклампсии, причины ее развития до конца так и неясны [18; 89]. Преэклампсия является уникальным заболеванием в том смысле, что патофизиологические изменения начинаются на ранних сроках, а клинические проявления обычно наблюдаются в середине или в конце беременности [131].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время доминирующей концепцией возникновения преэклампсии является недостаточность инвазии цитотрофобласта с отсутствием ремоделирования маточно-плацентарных артерий и развитием ишемии плаценты [231; 251]. В дальнейшем целый каскад событий в цепи патогенеза преэклампсии приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции, которая и является основой симптоматических проявлений [78; 140; 143; 154; 184; 185; 186; 194; 221]. В отношении акушерской тактики при преэклампсии также остается много нерешенных проблем. С одной стороны признается, что вылечить преэклампсию, остановить ее развитие на современном уровне знаний невозможно, и единственным вариантом адекватной помощи пациентке с тяжелой преэклампсией является досрочное родоразрешение [89]. В то же время при умеренной преэклампсии возможно пролонгирование беременности до срока доношенного плода. Однако, зачастую комплексная терапия преэклампсии оказывается неэффективной, умеренная стадия преэклампсии переходит в тяжелую, приходится досрочно родоразрешать пациентку в экстренном порядке.

Причем при сроке беременности до 34 недель очень важно своевременно начинать проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами. Актуальной является проблема поиска методов диагностики степени тяжести преэклампсии, что, наряду с оценкой клинической картины и других дополнительных методов исследования позволило бы прогнозировать развитие заболевания, своевременно и адекватно выбрать метод и сроки родоразрешения [78].

Цель работы

Разработка рациональной тактики ведения беременности и родов на основании разработанных критериев оценки состояния пациенток с умеренной преэклампсией.

Задачи исследования

1. Провести анализ анамнестических, клинических данных у пациенток, перенесших позднюю преэклампсию, для выявления наиболее значимых факторов риска ее развития.
2. Изучить доплерометрические показатели маточно-плацентарного кровотока (в том числе в аркуатных артериях) и фето-плацентарного кровотока у пациенток с умеренной преэклампсией.
3. Определить эндотелиозависимую вазодилатацию плечевой артерии у беременных с умеренной преэклампсией в зависимости от характера течения заболевания.
4. Изучить состояние системы гемостаза в зависимости от характера течения умеренной преэклампсии.

5. Определить пул каротиноидов в плазме крови (в качестве маркера антиоксидантной функции) у беременных с умеренной преэклампсией в зависимости от течения заболевания.
6. На основе комплексного проспективного анализа выявить связь между наиболее значимыми факторами характера течения поздней преэклампсии.

Научная новизна

Впервые на основании комплексной оценки клинического течения, исследования функции эндотелия с помощью эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии, гемостазиологических показателей, доплерометрии аркуатных артерий и рамановской спектрометрии выявлены факторы, сопутствующие неблагоприятному течению умеренной преэклампсии, потребовавшие досрочного родоразрешения, несмотря на адекватную терапию заболевания.

Повышение показателей систолодиастолического отношения и индекса резистентности в аркуатных артериях, у беременных на фоне умеренной (поздней) преэклампсии, более чем 10% свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для данной пациентки.

Впервые показано, что при умеренной преэклампсии и признаках нарушения функции эндотелия на основании определения эндотелий зависимая вазодилатация плечевой артерии консервативная терапия, как правило, неэффективна при следующих параметрах: прирост диаметра в ответ на сдавление плечевой артерии менее 10% и прирост пиковой систолической скорости плечевой артерии менее 10%.

Впервые установлена возможность определения каротиноидов плазмы крови (в качестве маркеров антиоксидантной функции крови) у беременных с преэклампсией.

Впервые выявлено, что физиологически протекающая беременность сопровождается достоверно более высокими концентрациями каротиноидов по сравнению с таковыми у беременных с поздней преэклампсией.

Разработаны критерии выбора срока и метода родоразрешения беременных с поздней преэклампсией в зависимости от клинической картины, показателей функции эндотелия, доплерометрии аркуатных артерий, уровня пула каротиноидов.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о наследственных факторах риска: преэклампсии у матери, наличие преэклампсии в анамнезе и хронической артериальной гипертензии.

Повышение сосудистого сопротивления в аркуатных артериях, установленное при доплерометрии, развития дисфункции эндотелия выявленного с помощью ЭЗВД ПА, изменения в гемостазиграмме, такие как повышенная агрегация тромбоцитов, увеличенная концентрация РКМФ и Д-димера, сниженное содержание каротиноидов в плазме крови, определённое с помощью Рамановской спектроскопии, позволяют прогнозировать неблагоприятное течение у беременных с умеренной преэклампсией.

Наличие указанных изменений свидетельствует о необходимости подготовки пациентки к родоразрешению - проведения профилактики дистресс синдрома в сроке до 33-34 недель беременности, коррекции свертывающей системы крови (назначения антикоагулянтов и антиагрегантов при необходимости), контроль за состоянием плода и своевременного родоразрешения таких пациенток.

Методология и методы исследования

Всем пациенткам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, эхографическое, доплерометрическое исследование, исследование системы гемостаза, эндотелиальной функции с применением метода ЭЗВД ПА-эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии и Рамановской спектроскопии.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентки с поздней преэклампсией имеют отягощенный анамнез, генетическую предрасположенность к данному осложнению.
2. У беременных с поздней преэклампсией наблюдаются:
нарушение МПК при доплерометрии не только в маточных артериях, но и в аркуатных;
нарушение функции эндотелия артерий по данным ЭЗВД ПА;
тенденция к чрезмерной гиперкоагуляции по гемостазиограмме;
снижение содержания пула каротиноидов в плазме крови беременных с преэклампсией, полученное методом Раман-люменисцентной спектроскопии.
3. Неблагоприятное течение поздней преэклампсии, требующее досрочного родоразрешения, несмотря на проводимую терапию, может быть спрогнозировано на основании доплерометрии в аркуатных артериях, состояния функции эндотелия у пациенток, системы гемостаза и пула каротиноидов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание настоящей диссертационной работы «Особенности течения беременности, прогнозирования и ведение родов у пациенток с преэклампсией» соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование выполняли с применением современных аппаратов, включая методы ЭЗВД ПА, доплерометрии, Рамановской спектрометрии. Лабораторные и медицинские методы проводились на клинической базе в соответствии с современными стандартами оказания медицинской помощи. На всех этапах исследования проводился контроль качества. Основные выводы работы обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам. Достоверность выводов подтверждается корректной статистической обработкой данных. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XXI Всероссийском форуме Мать и Дитя (Москва, 2020). Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры акушерства и гинекологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации дата 29.03.2023 протокол № 8.

Личный вклад автора

Автором лично проведена работа по подбору, клиническому и инструментальному обследованию тематических больных, анализу клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработки полученных данных и анализу результатов исследования, публикаций основных результатов исследования, оформление диссертации и автореферата.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 4 печатных работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 - иная публикация по результатам исследования.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики групп и методов обследования, клинической характеристики обследованных пациенток, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 274

источника, из них – 109 отечественных и 165 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 7 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ

1.1. Эпидемиология, частота, факторы риска, последствия преэклампсии для матери и новорожденного

Преэклампсия продолжает оставаться одной из важнейших проблем современного акушерства, т.к. занимает одно из ведущих мест в структуре причин материнской смертности, является одной из важнейших причин перинатальной смертности, заболеваемости новорожденных [49] и при этом на протяжении столетий сохраняет статус самой неизведанной патологии [78; 89]. В РФ преэклампсия занимает 3 место в структуре причин материнской смертности, причем в 85% случаев материнская смертность является предотвратимой или условно предотвратимой [75]. Вместе с тем, в 2014 году был отмечен рост материнской смертности от отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств (на 42,9 % к уровню показателя в 2012 году) [14; 48].

Частота преэклампсии остается на стабильном уровне, несмотря на предпринимаемые усилия научных работников и практикующих врачей. Так, в РФ частота различного рода гипертензивных расстройств достигает до 30% всех беременностей [42; 102] и до 25-26% в мире [112; 218; 239]. Причем, следует отметить, что частота данной патологии в РФ возросла с 27,1% в 2011 г. до 30,3% в 2012 г. [2]. То же относится и к зарубежным странам. Так, в США, например, в последние годы также отмечался рост частоты преэклампсии [256] и гипертензивных расстройств, осложнивших примерно 10% всех беременностей в Соединенных Штатах и также явившихся основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [86; 142]. Ведущими факторами риска развития преэклампсии следует, по-видимому, считать экстрагенитальную патологию. Выявлено, что риск развития преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией при длительности артериальной гипертензии более 5 лет повышен в 2 раза, при хроническом пиелонефрите - в 2,5 раза, наличии II стадии гипертонической

болезни - в 2,2 раза, 3-й степени артериальной гипертензии - в 2,4 раза, ангиопатии сетчатки ІВ степени - в 2,1 раза, гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ - в 2 раза. Из акушерских осложнений следует отметить, что присоединение преэклампсии у пациенток с хронической артериальной гипертензией в 4,9 раза повышает риск развития преждевременных родов, в том числе в 3 раза - в сроке от 30 до 35 недель, в 2,8 раза - ранее 30 недель [9; 67; 273]. Подтверждено, что факторами риска развития преэклампсии являются возраст пациенток и наличие хронической артериальной гипертензии. Причем для ранней преэклампсии единственно доказанным предиктором является хроническая артериальная гипертензия (в 3,7 раза чаще), а для поздней - возраст женщины старше 36 лет (в 2 раза чаще) [31]. Помимо вышеперечисленных, к факторам умеренного риска относят: первую беременность, возраст матери более 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, индекс массы тела более 35 кг/м², многоплодную беременность, наличие преэклампсии в семейном анамнезе [18; 111]. Также отмечено, что факторами риска развития преэклампсии являются перенесенный острый метроэндометрит перед беременностью; хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, выявленные у родственников по материнской линии; заболевания почек; исходная артериальная гипертензия; наличие у родственников первой линии родства по отцовской линии сахарного диабета; хроническая артериальная гипертензия у родственников по отцовской линии; заболевания сосудов у беременной [9; 91]. Согласно клинко-генетическим исследованиям, в патогенезе преэклампсии важная роль принадлежит наследственной предрасположенности [161; 214]. Для пациенток с преэклампсией тяжелой степени характерно наличие тромбофилии того или иного генеза, которые выявляются у 80% больных [51; 143], а существование комбинированных форм тромбофилии увеличивает риск осложнений при преэклампсии в 2,61 раза [41]. На основании этого ВОЗ (2011) рекомендует применение АСК в дозе 75 мг в сутки для профилактики преэклампсии у женщин группы высокого риска с 1-го триместра беременности [86; 110]. Также, некоторые авторы считают, что совместное

применение аспирина и антикоагулянтов (эноксапарина) с первого триместра у пациенток с тяжелой преэклампсией в анамнезе достоверно снижает риск повторного развития тяжелой преэклампсии, отслойки плаценты, задержки роста плода менее 5-го перцентиля, смерти плода после 20 недели беременности [86; 114; 159; 161; 179; 191]. И, наоборот, доказана неэффективность применения АСК для профилактики преэклампсии у нерожавших пациенток или у женщин без наличия факторов риска развития преэклампсии [225; 241]. В связи с этим, Рекомендации Специалистов Американского колледжа акушеров-гинекологов не рекомендует применение АСК (60-80 мг) для женщин с низким риском развития преэклампсии [111]. Кроме вышеперечисленных, к факторам риска развития преэклампсии относят питание, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, воспалительные заболевания гениталий, которые, как правило, сочетаются с поражением мочевыводящих путей, заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь) [6; 20; 43; 76; 77; 91; 95].

Преэклампсия ранее определялась как начало гипертензии, сопровождающейся значительной протеинурией после 20 недель беременности. В последнее время определение преэклампсии было расширено. Теперь, международно согласованное определение преэклампсии — это определение, предложенное Международным обществом по Исследованию артериальной гипертензии во время беременности (ISSHP) [29].

Согласно ISSHP и Российским рекомендациям, преэклампсия определяется как систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст. и / или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст., измеренное дважды с интервалом в четыре часа у ранее нормотензивных женщин, и сопровождается ≥ 1 из следующих симптомов на 20 неделе беременности или после нее [29]:

1. протеинурия (т. е. соотношение белок/креатинин ≥ 30 мг/моль; ≥ 300 мг/24 часа; или $\geq 2+$ на тест полоске);
2. других признаков дисфункции материнских органов, в том числе: острое повреждение почек - (креатинин ≥ 90 мкмоль/л; 1 мг/л), поражение печени

(повышение трансаминаз, например, аланинаминотрансфераза или аспаргатаминотрансфераза >40 МЕ/л) с/без болями в подреберье и/или эпигастрии, болями в животе, неврологическими осложнениями (т.е., эклампсия, изменение психического статуса, нарушения зрения, инсульт, клонические судороги, сильные головные боли, и персистирующее выпадение полей зрения)) или гематологическими осложнениями (тромбоцитопения – количество тромбоцитов $<150\ 000$ /мкл, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемолиз);

3. маточно-плацентарная дисфункция (например, ограничение роста плода, аномальная форма доплеровской волны в пупочной артерии или мертворождение).

Хорошо известно, что ряд материнских факторов связан с риском развития преэклампсии: пожилой возраст матери, отсутствие беременности, преэклампсия в анамнезе, короткие и длительные интервалы между беременностями, использование вспомогательных репродуктивных технологий, семейный анамнез преэклампсии, ожирение, принадлежность к афро-карибской и южноазиатской популяции, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, включая гипергликемию во время беременности, ранее существовавшую хроническую гипертонию, заболевания почек, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром. Эти факторы риска были описаны различными авторами в качестве факторов по выявлению беременных, подверженных риску преэклампсии, однако такой подход к скринингу недостаточен для эффективного прогнозирования преэклампсии [29].

На сегодняшний день предложено дополнить классификацию преэклампсии следующими подтипами в зависимости от сроков начала заболевания и завершения беременности:

1. Преэклампсия с ранним началом (с родоразрешением до $<34+0$ недель беременности);
2. Преждевременная преэклампсия (с родоразрешением до $<37+0$ недель беременности);

3. Преэклампсия с поздним началом (с родоразрешением до $\geq 34+0$ недель беременности);
4. Преэклампсия «доношенной беременности» (с родоразрешением на сроке беременности $\geq 37+0$ недель). [29; 288]

Эти подклассификации не являются взаимоисключающими. Раннее начало преэклампсии связано с гораздо более высоким риском краткосрочной и долгосрочной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [29; 154].

Акушеры, ведущие женщин с преждевременной преэклампсией, сталкиваются с проблемой балансирования необходимости достижения внутриутробного созревания плода с рисками для матери и плода от более длительного продолжения беременности. Эти риски включают прогрессирование эклампсии, развитие преждевременной отслойки плаценты и HELLP-синдрома. С другой стороны, преждевременные роды связаны с более высокими показателями младенческой смертности и повышенной заболеваемостью в результате малого гестационного возраста (SGA), тромбоцитопении, бронхолегочной дисплазии, церебрального паралича и повышенного риска различных хронических заболеваний во взрослой жизни, особенно диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

Женщины, перенесшие преэклампсию, также могут столкнуться с дополнительными проблемами со здоровьем в дальнейшей жизни, поскольку это состояние связано с повышенным риском смерти от будущих сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, инсульта, нарушением функции почек, метаболическим синдромом и диабетом. Ожидаемая продолжительность жизни женщин, у которых развилась преждевременная преэклампсия, сокращается в среднем на 10 лет [29].

Преэклампсия является многофакторным заболеванием, очевидно связанным с беременностью и разрешающимся по окончании беременности. Но отдаленные последствия перенесенной преэклампсии как у матери, так и у новорожденного может оставаться надолго, иногда на всю жизнь.

Патогенетическим обоснованием повышенного риска различных сердечно-сосудистых заболеваний после родов пациенток с преэклампсией является то, что эндотелиальная дисфункция сохраняется у них много лет после беременности, о чем свидетельствует, например, сниженная эндотелий-зависимая вазодилатация через 3 года после родов [260], а высокие концентрации маркеров эндотелиальной активации, в том числе VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) — молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) — молекулы межклеточной адгезии 1, определяются у них в течение более 15 лет после беременности [70; 238]. А через 16 месяцев после родов более высокое систолическое, диастолическое артериальное давление и общее сосудистое сопротивление наблюдается у пациенток после перенесенной преэклампсии, по сравнению с женщинами после физиологической беременности. При этом скорость кровотока в сосудах предплечья была снижена, что указывает на нарушенную функцию эндотелия, хотя существенных различий уровня маркеров активации эндотелия, дислипидемии и окислительного стресса не выявлено. Такие гемодинамические сдвиги увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [70; 131]. На основании многоцентровых исследований показали, что у женщин с преэклампсией имеется повышенная частота развития в дальнейшем артериальной гипертензии и сахарного диабета, заболевания почек, инсульта [91; 122; 131; 165]. При преэклампсии поражаются также сосуды головного мозга, нарушаются ауторегулирующие механизмы, поддерживающие постоянство мозгового кровотока при значительных колебаниях церебрального перфузионного давления. Такие изменения особенно выражены у беременных с тяжелой формой преэклампсии и могут привести к развитию гипертонической энцефалопатии и гиперперфузионного синдрома [70; 132]. По-видимому, этими изменениями объясняется, тот факт, что в среднем через 13,5 лет после родов у таких женщин были диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения (субарахноидальные кровоизлияния, спонтанные внутримозговые кровоизлияния и ишемические инсульты) [196].

Наиболее распространенным типом инсульта, связанным с осложненной беременностью и послеродовым периодом, является геморрагический инсульт. Данные обследований в Nationwide Inpatient Sample женщин в возрасте от 15 до 44 лет свидетельствуют о том, что большинство случаев ассоциированных с беременностью геморрагических инсультов происходит в послеродовом периоде [123]. Из 27 женщин с преэклампсией, например, и последующим инсультом 25 (93%) имели геморрагический и 2 (7%) — ишемический инсульты. Смертность при этом составила 54% [193]. Наряду с сосудистыми заболеваниями у пациенток после преэклампсии, наблюдаются также метаболический синдром и связанный с ним сахарный диабет 2 типа. Так, из 810 с преэклампсией, у 745 (92%) впоследствии развился сахарный диабет 2го типа. Логистическая регрессия показала наличие повышенного риска развития сахарного диабета 2го типа у женщин с преэклампсией [190]. Ретроспективные исследования показали, что преэклампсия в 3—5 раз увеличивает риск возникновения метаболического синдрома через 8 лет после беременности [70; 155].

По некоторым данным, преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия являются важными факторами риска развития ишемической болезни сердца в послеродовом периоде. Проведенные в Швеции исследования показали, что стандартизированный коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio, IRR) для последующего развития ишемической болезни сердца при осложнении первой беременности гестационной гипертензией без протеинурии составил 1,6 (95 % ДИ 1,3—2,0), при легкой форме преэклампсии —1,9 (95 % ДИ 1,6—2,2) и при тяжелой преэклампсии [70; 210]. Проведенный метанализ 22 исследований с более чем 6,4 миллионами женщин, включая более 258 000 женщин с преэклампсией, показал, что преэклампсия связана с 4-кратным увеличением сердечной недостаточности в будущем и 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний. После перенесенной преэклампсии также возрастает риск заболевания почек, хронической почечной недостаточности [265], через 7 лет после родов у пациенток, перенесших

преэклампсию в 31% случаев отмечается наличие микроальбуминурии по сравнению с 7% после нормальных родов. При этом у пациенток, в анамнезе которых отмечалась тяжелая преэклампсия, наблюдалось 8-кратное увеличение содержания альбуминов в моче [200]. Микроальбуминурия служит ранним и прогностически важным маркером поражения почек. Она отражает начальные стадии дисфункции эндотелия и является одним из самых серьезных независимых факторов риска кардио- и цереброваскулярных событий и смерти от них. Прогрессирующее со временем повышение уровня микроальбуминурии однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов [183; 256]. Характерно, что риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности возрастает пропорционально степени тяжести перенесенной преэклампсии [262; 265]. На повышенный риск развития сердечно-сосудистых (атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертензии), цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти указывают многие авторы [70; 120; 162; 262; 268; 274].

Преэклампсия зачастую является непосредственной причиной перинатальной заболеваемости вследствие имеющейся у пациенток хронической внутриутробной гипоксии и задержки развития плода [10; 101; 105; 151; 157; 172; 172; 213; 248]. При исследовании гормональных показателей и нейроэндокринных взаимодействий системы репродукции у новорожденных детей от матерей с физиологически протекавшей беременностью и на фоне преэклампсии у последних выявлены: гормональные нарушения — дисбаланс тиреотропно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем, что может отрицательно сказываться на формировании репродуктивной системы в дальнейшем [27; 70]. Указывается, что мужчины и женщины, подвергшиеся воздействию преэклампсии во внутриутробном периоде, а также женщины, родившиеся с низким для данного срока беременности весом, имеют повышенный риск развития преэклампсии, более высокий риск артериальной гипертензии, признаков метаболического синдрома и

кардиоваскулярных заболеваний в относительно раннем возрасте [130; 160]. Особенно маловесные дети, не соответствующие гестационному сроку, родившиеся от матерей с преэклампсией, имеют повышенный риск развития раннего атеросклероза, инсульта, ишемической болезни сердца и метаболического синдрома во взрослой жизни [60; 221; 224]. Помимо различного рода сосудистых нарушений дети, рожденные от матерей с преэклампсией, чаще других страдают различного рода расстройствами центральной нервной системы. Так, девочки от матерей, беременность которых осложнялась гипертензией без протеинурии, имели в 1,19 раза более высокий риск психических расстройств, значительное увеличение риска аффективных и тревожных расстройств — в 1,44 раза и 1,39 раза, соответственно. В ранее проведенном этими же авторами исследовании было показано, что у 30 % ($p < 0,04$) потомства обоих полов от первородящих женщин с преэклампсией в зрелом возрасте появляются депрессивные симптомы [112; 257]. Преэклампсия также является ведущим фактором риска возникновения детского церебрального паралича [183], увеличивает риск развития эпилепсии у детей, что было показано на 45288 случаях рождения от матерей с преэклампсией. Из них 20 260 (44,7%) пациентам в течение следующих 27 лет был поставлен диагноз эпилепсии [271]. Установлено неблагоприятное влияние преэклампсии тяжелой степени на процесс формирования памяти у детей. Сниженный уровень памяти обнаружен у 42 % детей с нарушением двигательных реакций (общей и тонкой моторики) и у 59 % детей с нарушением речи [38; 70]. Предрасположенность к инсульту, неврологическим расстройствам у таких детей отмечают и другие авторы [177]. При этом неврологическая симптоматика характеризуется следующими синдромами: угнетение ЦНС, гипервозбудимость, внутричерепная гипертензия, вегето-висцеральные нарушения, судорожный синдром [80; 101]. Имеются данные и о снижении интеллекта у детей, рожденных от матерей с преэклампсией. У детей, средний возраст которых составил 10,6 года, отмечено снижение интеллекта, степень которого зависела от тяжести преэклампсии [265]. Заболевания дыхательной системы также встречаются чаще у детей, рожденных на фоне

преэклампсии. Отмечен рост числа заболеваний дыхательных путей, таких как респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия, у детей, матери которых перенесли преэклампсию [249]. Установлено, что преэклампсия является важным фактором риска бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Умеренная и тяжелая форма заболевания развивалась значительно чаще у недоношенных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (38,5 %), чем у недоношенных детей от матерей с физиологической беременностью (19,5 %). Возможно, это связано с нарушением ангиогенеза, возникающим при осложнении беременности [209]. Одновременно отмечается, что у детей, родившихся у пациенток с преэклампсией, давление в легочной артерии на 30 % выше, а поток-опосредованная дилатация плечевой артерии на 30 % меньше; между показателями отмечается выраженная обратная зависимость ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Можно предположить, что преэклампсия вызывает нарушение в системной и легочной циркуляции у родившихся детей, последствием чего является гипоксическая легочная гипертензия уже в детстве, которая может привести к сердечно-сосудистым заболеваниям в дальнейшей жизни [174]. Таким образом, преэклампсия оставаясь довольно частым заболеванием, связанным с беременностью, является причиной многих осложнений и заболеваний как для матери, так и новорожденного.

1.2. Современные представления о патогенезе преэклампсии

Возможности прогнозирования развития преэклампсии

Несмотря на большое количество литературы, посвященной преэклампсии, причины, механизм возникновения данного заболевания во многом остаются неясными. Большое количество существующих теорий и разобщенность мнений среди авторов относительно патогенеза преэклампсии указывают лишь на

сложность механизмов патогенеза и полиэтиологичность данного заболевания [89; 178; 204]. В настоящее время доминирующей концепцией возникновения преэклампсии является недостаточность инвазии цитотрофобласта с отсутствием ремоделирования маточно-плацентарных артерий и развитием ишемии плаценты [78; 231; 251], причем согласно наиболее признанной гипотезе, причиной преэклампсии является нарушение процессов формирования плаценты в самые ранние сроки гестации [98; 119; 243].

Нарушение ремоделирования сосудов матери и плода является одним из наиболее важных факторов, связанных с ранними и поздними осложнениями беременности в настоящее время известно, что наиболее частые осложнения беременности возникают из-за аномалий ранней инвазии трофобласта и стойкого повышения сопротивления спиральных артерий. В задачу нашего исследования входило, выявление возможных изменений в структуре МПК в маточных артериях, аркуатных артериях и артериях пуповины, при трансвагинальной доплерографии, и выяснить связь между этими данными доплерографии и спрогнозировать неблагоприятные исходы беременности.

Использование высокочастотной трансвагинальной цветной доплерографии со спектральным анализом позволило нам оценить маточно-плацентарное кровообращение на ранних сроках беременности, нарушения которого возможно связаны с такими осложнениями беременности, как артериальная гипертензия, задержка внутриутробного развития, дистресс плода и невынашивание беременности. Возможность трансвагинальной доплерографии анализировать характер кровообращения даже в терминальных ветвях маточно-плацентарного кровообращения для прогнозирования раннего и позднего осложнения беременности, связанные с аномалиями плацентации [241; 260].

Причем подчеркивается, что основным звеном, нарушения в котором индуцируют развитие данного осложнения беременности, является плацента, но не плод, как считалось ранее [126]. При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании ткани плаценты и плацентарной площадки матки у пациенток,

умерших от тяжелой преэклампсии и эклампсии, в 100% выявлено отсутствие гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий с недостаточной концентрацией внутрисосудистого цитотрофобласта, дефицитом инвазирующих клеток в стенках артерий, сохранением узких просветов этих сосудов [64]. Также установлено преобладание разветвленного ангиогенеза в ворсинах хориона при преэклампсии, а также увеличение числа синцитиальных узелков и микрокист в септах при поздней преэклампсии (т. е. проявившейся после 34 нед беременности). При морфометрическом анализе иммуногистохимических препаратов плаценты установлено уменьшение размера и снижение показателей васкуляризации терминальных ворсин, определяющих развитие плацентарной гипоксии и выраженных в большей степени при ранней преэклампсии [19].

При сопоставлении с клиническими данными авторы делают вывод, что основной причиной развития ранней преэклампсии является нарушение процессов инвазии трофобласта, поздняя же преэклампсия может быть связана с такими патогенетическими механизмами, как прерывистая ночная гипоксия при сонном апноэ, которая ведет к эндотелиальной дисфункции, системному воспалительному ответу и оксидативному стрессу [35]. Нарушения процессов инвазии трофобласта приводит к изменениям спиральных артерий, а гипотеза плацентарной ишемии предполагает, что преэклампсия начинается с неспособности спиральных артерий адекватно расширяться в ответ на повышенные потребности в кровоснабжении плода и плаценты по мере прогрессирования беременности [86; 212; 240; 243]. Возможной причиной нарушения инвазии трофобласта в настоящее время называется неадекватная индукция иммунной толерантности к отцовским антигенам, что наряду с предрасположенностью к сосудистым заболеваниям, по мнению авторов, является преобладающей точкой зрения на этиологию преэклампсии [233]. Одновременно при преэклампсии отмечены высокий пролиферативный потенциал ворсинчатого и вневорсинчатого цитотрофобласта и мощная пролиферация в составе клеточных островков, что в сочетании с интенсивным ангиогенезом в ворсинах свидетельствует о гипоксическом процессе

в стадии субкомпенсации [8] Причиной гипоксических процессов в плаценте является оксидативный (окислительный) стресс, который возникает в результате преждевременного (на 5, 6 и 7-й неделе после оплодотворения) и чрезмерного притока артериальной материнской крови в раннюю плаценту из-за неполной блокады трофобластическими пробками просветов маточно-плацентарных артерий [55] Стоит напомнить, что при физиологической беременности важным элементом функционирования трофобласта является формирование трофобластических «пробок», закрывающих расширенный просвет спиральных артерий. Если образуются неполные пробки, то материнская артериальная кровь проникает в межворсинчатое пространство, неся с собой опасные радикалы кислорода [55] Связь окислительного стресса с развитием преэклампсии, задержки развития плода отмечена и рядом других авторов [158; 171; 180; 207; 257]. Изменение нормального соотношения про- и антиоксидантных систем плаценты влечет за собой выброс в кровотоки матери гидроперекисей липидов. Обладая высокой токсичностью и реактивностью, продукты ПОЛ повреждают эндотелий сосудов, разрушая его мембраны, и тем самым нарушают синтез простациклина. Дисбаланс простациклина и тромбоксана в организме беременной в сторону преобладания последнего вызывает агрегацию тромбоцитов и вазопрессорные эффекты, что в дальнейшем приводит к появлению симптомокомплекса преэклампсии [57].

Окислительный стресс, приводит к повышению уровня апоптоза в ворсинах плаценты. Апоптозу могут подвергаться не только клетки трофобласта, но и в некоторых случаях клетки стромы ворсин, а уровень апоптоза в плаценте у пациенток с преэклампсией значительно выше уровня апоптоза у условно здоровых [4; 127]. Подтверждается, что при преэклампсии уровень апоптоза в плаценте значительно выше уровня апоптоза у условно здоровых, а в отдельных случаях наблюдается разрушение стволовых ворсин за счет программируемой клеточной гибели стромы ворсин и синцитиотрофобласта, и апоптозу могут подвергаться не только клетки трофобласта, но и в некоторых случаях клетки стромы ворсин. Авторы подчеркивают, что при преэклампсии именно

окислительный стресс приводит к повышению уровня апоптоза в ворсинах плаценты [97]. При тяжелой преэклампсии в эндотелии капилляров и макрофагах стромы отмечена активация процессов клеточной пролиферации и антиапоптоза, в симпластотрофобласте - клеточной пролиферации и проапоптоза, степень активности антиапоптоза резко снижена [26; 98]. И, действительно, при преэклампсии одновременно происходит активация анти- и проапоптотических программ (маркеры каспаза-3 и bcl-2) [234; 255]. При оценке влияния факторов, секретлируемых плацентой, на формирование сосудоподобных структур эндотелиальными клетками в присутствии трофобласта установлено, что клетки трофобласта модифицируют способность эндотелиальных клеток образовывать сосуды только в условиях физиологически протекающей беременности. При преэклампсии клетки трофобласта не способны скорректировать поведение эндотелиальных клеток и обеспечить физиологический рост сосудов [12].

Таким образом, целый каскад событий в цепи патогенеза преэклампсии в конечном итоге приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции, которая и является основой симптоматических проявлений [86; 143; 146; 154; 185; 186; 194; 221; 240]. Наряду с этим признается, что доминирующей концепцией возникновения преэклампсии является недостаточность инвазии цитотрофобласта с отсутствием ремоделирования маточно-плацентарных артерий и развитием ишемии плаценты [231; 251]. Гипотеза плацентарной ишемии предполагает, что преэклампсия начинается с неспособности спиральных артерий адекватно расширяться в ответ на повышенные потребности в кровоснабжении плода и плаценты по мере прогрессирования беременности [197]. Предполагается, что в результате сниженной перфузии («1-я стадия» преэклампсии) плацента продуцирует субстанции, которые, взаимодействуя с предрасполагающими материнскими факторами (генетическими, конституциональными, факторами окружающей среды и др.) ведут к клиническим проявлениям преэклампсии («2-я стадия») [232]. Снижение перфузии, ишемии плаценты отчасти объясняется тем, что при преэклампсии клетки трофобласта не способны скорректировать

поведение эндотелиальных клеток и обеспечить физиологический рост сосудов, так как установлено, что клетки трофобласта модифицируют способность эндотелиальных клеток образовывать сосуды только в условиях физиологически протекающей беременности [12]. Показано, что функция эндотелия при гестационной АГ (без протеинурии) может сопровождаться увеличением дилатационного ответа сосудов, по сравнению с нормально протекающей беременностью [206]. Значительную роль в патогенезе преэклампсии играет комплексное развитие иммуновоспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции, что проявляется активацией синтеза биологически активных веществ, обладающих провоспалительной активностью, усиленной экспрессии молекул межклеточной адгезии и активации иммунного реагирования, зависящие от тяжести патологического процесса [58]. То есть, преэклампсия — это генерализованное повреждение эндотелия сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции [139; 252]. Причем, эндотелиальная дисфункция развивается еще до клинических проявлений преэклампсии и сохраняется после родоразрешения до 3 лет в сосудах макроциркуляции и до 25 лет - в сосудах микроциркуляции [86; 131; 146; 273]. Как активно функционирующая ткань, эндотелий обеспечивает продукцию многих вазоактивных компонентов, активаторов и ингибиторов разных этапов коагуляционного каскада и фибринолиза, является участником иммунных и метаболических процессов, постоянно протекающих в организме. Дисфункция эндотелия, первично связанная с маточно-плацентарным руслом, быстро принимает генерализованный характер с отрицательным эффектом в отношении других органов и систем матери. К окончанию формирования плаценты (20 недель) происходит накопление своеобразной «критической массы» повреждения сосудистой системы до стадии клинических проявлений преэклампсии (артериальная гипертензия, нарушение функции органов) [79]. Результатом развития эндотелиальной дисфункции является усиление синтеза эндотелием вазоконстрикторных, тромбогенных субстанций и адгезивных молекул при

одновременном снижении содержания оксида азота, обладающего антитромбогенным и вазодилатирующим действием [65].

Активация свертывающей системы крови при развитии эндотелиальной дисфункции у беременных с преэклампсией является закономерной, поскольку стимуляция эндотелиальных клеток вызывает экспрессию фосфолипидов на их поверхности, и в последующем, через ряд реакций свертывания, адгезию тромбоцитов [46], агрегации форменных элементов крови [128].

Во время беременности происходит изменение не только гормонального фона, но и изменение обмена веществ. Продукция активной формы кислорода (супероксид) увеличивается, что в свою очередь изменяет функцию плаценты [61]. Во время первого триместра плацента еще не связана с материнским кровотоком и, таким образом, концентрация кислорода в плаценте снижена. К концу первого триместра концентрация кислорода в кровотоке повышается, что свидетельствует о повышении реактивной формы кислорода, особенно в синцитиотрофобласте (часть плаценты, которая участвует в метаболическом обмене между материнской кровью и кровью плода). Неправильное формирование плаценты и недостаточная антиоксидантная защита, которая приводит к увеличению активной формы кислорода, может привести к окислительному стрессу. Большое количество активной формы кислорода вызывают структурные и функциональные повреждения клеток и тканей, и могут выступать в качестве провоспалительных агентов, что может привести ко многим осложнениям во время беременности [61]. Кроме того, избыток свободных радикалов кислорода может приводить к пероксидному стрессу, запускающему процессы повреждения различных органов, в том числе эндотелии сосудов, что в свою очередь может приводить во время беременности к «эндотелиозу» и различным патологическим состояниям, например к преэклампсии. Однако следует отметить, что физиологический уровень активных свободнорадикальных форм кислорода играет важную роль в женской репродуктивной системе, включая пути сигнальной трансдукции, например, фолликулогенеза и эмбриогенеза.

Важную роль в формировании концентрационного баланса свободнорадикальных соединений играют каротиноиды, которые вместе с другими антиоксидантами защищают организм от обширного окислительного стресса и его осложнений [61]. Каротиноиды – это жирорастворимые пигменты, синтезируемые растениями и некоторыми микроорганизмами. К настоящему времени идентифицировано более 700 каротиноидов, которые относятся к группам каротинов (например, β -каротин, α -каротин и ликопин), а также их гидроксильные производные ксантофиллы (например, лютеин и зеаксантин, β -криптоксантин и астаксантин). Около 50 из этих каротиноидов присутствуют в рационе человека, в основном каротиноиды растительного происхождения, а некоторые присутствуют в пищевых добавках [7,8]. Уровень каротиноидов в плазме крови зависит от рациона человека, но около 95% каротиноидов в плазме представлены только шестью соединениями: β -каротин, α -каротин, ликопин и β -криптоксантин, а также лютеин и зеаксантин (часто анализируемые вместе); Пищевые и медицинские свойства каротиноидов обусловлены их разнонаправленным биологическим действием на человека, включая антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [7,8]. Кроме того, некоторые каротиноиды (β -каротин, α -каротин и β -криптоксантин) могут преобразовываться в витамин А в организме человека, что способствует удовлетворению потребности в этом необходимом витамине [1, 2, 5, 6, 7, 8]. Коэффициент преобразования β -каротина в витамин А составляет 12: 1 (24: 1 для других каротиноидов [8]) и изменяется в зависимости от содержания витамина А в организме человека, пищевых матриц, приготовления пищи и содержания жира в еде [100]. По оценкам ВОЗ, около 19 млн. беременных женщин в странах с низким уровнем дохода страдают дефицитом витамина А [9]. Важность β -каротина как источника витамина А для беременных и кормящих женщин была рассмотрена Стробелем [10; 61].

Многие биологические свойства каротиноидов способствуют поддержанию здоровья, снижая риск развития хронических неинфекционных заболеваний, таких

как рак, сердечно-сосудистые заболевания, некоторых глазных болезней и возрастного снижения когнитивных функций, что было доказано в ряде исследований [8, 9, 10, 100].

На сегодняшний день не существует простых методов быстрого и точного определения концентраций каротиноидов в плазме крови. Одним из перспективных методов для решения этой задачи и зарекомендовавшим себя в качестве способа для химического анализа молекулярных структур является метод Рамановской спектроскопии [30]. Этот тип оптической спектроскопии основан на взаимодействии лазерного излучения с веществом и детектировании оптического отклика от вещества в виде Рамановского рассеяния света с помощью матричных фотодетекторов. При взаимодействии лазерного излучения и вещества в спектре рассеянного света появляются спектральные компоненты, сдвинутые относительно частоты зондирующего лазерного излучения на частоты внутримолекулярных колебаний вещества. Эти частотные сдвиги проявляются в спектре и однозначно определяют химическую структуру вещества. Методы Рамановской спектроскопии активно применяются в различных областях биологии и медицины, в промышленности, геммологии и геологии, народном хозяйстве, в сферах обороны и безопасности [172, 253].

Рамановская спектроскопия так же широко используется в научных целях, для контроля процессов на химических и фармацевтических производствах, для анализа качества продукции в пищевой промышленности, для обнаружения наркотических и сильнодействующих веществ, а также в целях экологической экспертизы воздушных пространств и водных ресурсов [61].

1.3. Методы исследования функции эндотелия

Прогнозирование возможного развития преэклампсии на ранних сроках беременности до клинических проявлений заболеваний или на этапе

предгравидарной подготовки пациентки могло бы играть важную роль в своевременной разработке адекватной акушерской тактики.

Разрабатывались различные анамнестические модели прогнозирования развития преэклампсии. Так, наличие в анамнезе бесплодия и многоплодной настоящей беременности повышает риски развития тяжелой преэклампсии в 5 раз, наличие артериальной гипертензии у отца, хронической артериальной гипертензии у беременной, преэклампсия в анамнезе, настоящей беременности по программе ВРТ ЭКО – в 4 раза, преждевременных родов и отслойки плаценты в анамнезе, индекса массы тела 25 кг/м² и выше – в 3 раза [97; 98]. Кроме этого, факторами риска развития преэклампсии являются возраст пациенток и наличие хронической артериальной гипертензии. Причем для ранней преэклампсии единственно доказанным, по мнению авторов, предиктором является хроническая артериальная гипертензия (в 3,7 раза чаще), а для поздней - возраст женщины старше 36 лет (в 2 раза чаще) [31]. Определенную роль в развитии преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии играет отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, избыточная масса тела и ожирение, курение до беременности, отягощенная наследственность по АГ, антифосфолипидный синдром, хроническое заболевание почек, инсулинозависимый диабет, [1; 36; 203]. Упоминаются также такие факторы риска развития преэклампсии, как перенесенный перед беременностью острый метроэндометрит, хроническая артериальная гипертензия и сахарный диабет, выявленные у родственников по материнской линии, заболевания почек [9]. Тем не менее, создание алгоритма прогнозирования преэклампсии с использованием только материнских факторов имеет достаточно ограниченное значение с показателями обнаружения 37% для ранней преэклампсии, 29% - для поздней и 21% для гестационной гипертензии и 5% ложноположительными результатами [163].

Теперь становится более или менее очевидно, что основной причиной преэклампсии является снижение плацентарной перфузии, что приводит к воспалению, окислительному стрессу, эндотелиозу.

Исходя из этого, очевидно, что многие из этих патофизиологических изменений могут быть обнаружены задолго до клинических проявлений заболевания [230].

Исходя из представленной ранее двухэтапной модели развития преэклампсии [232], теоретически прогнозирование возможно уже с ранних сроков беременности путем выявления закономерности изменения продукции различных плацентарных факторов. Представлена модель определения вероятности развития преэклампсии у беременных группы риска, включающая оценку анамнестических особенностей, показателей кровотока в маточных артериях, суточную динамику артериального давления и изменения биомаркеров эндотелиальной, плацентарной дисфункции и нарушения проницаемости ГЭБ. Патофизиологические изменения, предшествующие клинической манифестации преэклампсии, позволяют прогнозировать ее развитие уже с конца первого триместра беременности [84]. К биохимическим маркерам преэклампсии относят: PAPP-A — гликопротеин плазмы крови, первично синтезируемый в плаценте [163], PlGF — фактор роста эндотелия, комбинации с пульсационным индексом (ПИ) маточных артерий (МА) и средним артериальным давлением, в 89% случаев (если определяется на 11-13 недель беременности) является предиктором ранней преэклампсии и в 99% случаев, если определяется на 19—24-й неделе [138], SFlt-1, уровень которого начинает расти уже за пять недель до появления преэклампсии и остаются повышенными по сравнению с физиологически протекающей беременностью [118; 151; 235]. Отмечается значительное увеличение соотношения SFlt-1/ PlGF во 2 триместре у пациенток с последующей преэклампсией [74]. Однако, несмотря на высокую прогностическую ценность, изолированное определение биохимических маркеров не всегда может обеспечить полноценный уровень диагностики преэклампсии [24]. Весьма перспективными представляются выявленные закономерности изменений cffDNA при беременности, осложненной преэклампсией. Уровни cffDNA явно увеличиваются до появления клинических симптомов связанных с беременностью осложнений, таких как преэклампсия, СЗРП, преждевременные роды [167; 242].

Отмечается увеличение уровня cffDNA в 2-5 раз, начиная с 17 недель беременности и за 3 недели до клинического дебюта преэклампсии [181]. Увеличение уровня cffDNA объясняется апоптозом, происходящим в клетках трофобласта [242].

В прогнозировании развития преэклампсии определенную роль играют генетические исследования. В группе пациенток, беременность которых осложнилась преэклампсией, чаще встречались неблагоприятные варианты генов, отвечающих за регуляцию функции эндотелия. Имеется тенденция к увеличению частоты встречаемости полиморфизма гена аполипротеин E (ApoE), который вместе с геном MTHFR ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией. Так, носительство аллеля E4 наблюдалось у одной трети пациенток с преэклампсией, тогда как у женщин с нормально протекающей беременностью полиморфизм данного гена имел место только в 11,5% случаев [74]. Также при сравнительном анализе частоты полиморфных вариантов генов рецепторов ангиотензина II у пациенток с преэклампсией обнаружено, что частота гомозиготного генотипа CC варианта C4599A гена AGTR2 встречается значительно чаще по сравнению с пациентками с физиологической беременностью, что позволило авторам на основе многофакторного анализа клинико-anamнестических и генотипических данных разработать прогностический тест, позволяющий по совокупности значимых предикторов определить прогноз развития преэклампсии [1]. При исследовании показателей иммунитета показано, что основным патогенетическим отличием тяжелой формы преэклампсии является достоверное снижение концентраций TGF- β 2 и ИЛ-10, относительно их, не отличающихся от нормы, концентраций при умеренной форме преэклампсии, что свидетельствует об истощении адаптационных механизмов, направленных на купирование активности воспалительного процесса и развитие физиологической иммуносупрессии при беременности и может являться дополнительным диагностическим критерием для прогноза и оценки тяжести патологического процесса [58]. Таким образом, гетерогенный характер преэклампсии сложный патогенез этого заболевания ограничивает использование какого-то одного клинического фактора риска или

биомаркера на ранних сроках беременности для прогноза развития преэклампсии [174].

1.4. Клиническое течение, акушерская тактика у пациенток с преэклампсией

В настоящее время все больше убедительных данных за то, что целесообразно разделять преэклампсию на раннюю и позднюю. Преэклампсия может проявиться до 34 недель (раннее начало) и после 34 недель (позднее начало), во время родов или в послеродовом периоде. Преэклампсия с ранним началом в отличие от поздней обычно сопровождается ишемическими нарушениями в плаценте и задержкой роста плода. Поздняя преэклампсия ассоциируется с низкоградиентным хроническим воспалением, более высоким индексом массы тела, инсулинорезистентностью [104]. Высказана гипотеза о существовании двух фенотипов преэклампсии в зависимости от дебюта заболевания: с ранним началом (до 34 недель) и поздним началом (после 34 недель) [35; 104; 143; 185; 223]. Нарушения процессов инвазии трофобласта, дистрофические изменения плаценты при ранней преэклампсии доказаны гистологическими исследованиями [40; 53], а развитие ранней преэклампсии, помимо нарушения инвазии трофобласта, связано с незавершенной трансформацией спиральных маточных артерий, дезадаптацией иммунной системы, повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции [104; 112; 128]. Главными и наиболее важными клиническими отличиями ранней формы преэклампсии является более раннее начало и длительное течение, высокая частота метаболических нарушений и плацентарной недостаточности, что необходимо учитывать при определении тяжести патологического процесса. В связи с этим перинатальные исходы при ранней преэклампсии значительно хуже, чем при поздней [50]. И, действительно, поздняя преэклампсия прогностически более благоприятна, клинически протекает менее тяжело, патология ФПК менее выражена, терапия более эффективна, отмечается более тесная связь с экстрагенитальной патологией, в основном сосудистого и метаболического генеза

[130], в то время как раннее развитие преэклампсии имеет наиболее тяжелые и неблагоприятные исходы как для матери, так и для плода [88; 268].

Акушерская тактика при преэклампсии определяется в первую очередь тяжестью заболевания и состоянием плода [138; 205], хотя авторы подчеркивают, что в 34-36 недель беременности пока еще нет четкой, статистически обоснованной тактики ведения, необходимо индивидуально сопоставлять преимущества пролонгирования беременности и родоразрешения. European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (2007) [253] предложены критерии тяжелой степени преэклампсии: артериальное давление соответствует как минимум 160/110 мм рт. ст. и более по результатам двух замеров с 6-часовым перерывом, суточная протеинурия ≥ 2 г/м² /сут (3–5 г/л в сутки в зависимости от роста-весовых показателей), гипоальбуминемия < 18 г/л., олигурия ≤ 30 мл/ч или ≤ 400 мл/24 ч, тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л), задержка роста плода на 4 недели и более, критические формы преэклампсии (тяжелая ретинопатия, острый жировой гепатоз, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек легких). Большинство авторов сходится во мнении, что тяжелая степень преэклампсии является показанием для родоразрешения путем операции кесарево сечение [15; 60]. Дело в том, что прогрессирование изменений, происходящих при этом (резкое повышение уровней нейроспецифических белков (НСБ), тяжелым иммунным повреждением эндотелия сосудов макро- и микроциркуляции) может только родоразрешение [66]. Тяжелые формы преэклампсии развиваются на серьезной фоновой патологии — гипертонической болезни, хронических болезнях почек, нарушениях углеводного обмена, индуцирующих развитие сосудистых и почечных повреждений. Единственным патогенетическим лечебным компонентом, позволяющий быстро и бережно прервать патологический процесс на стадии еще обратимых изменений, является операция кесарева сечения [6]. В соответствии с Клиническим протоколом «Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия.», (2012) при тяжелой преэклампсии показано родоразрешение в течение 3-4-х часов - в учреждении 3 уровня после стабилизации состояния

женщины [32]. В то же время при умеренно выраженной преэклампсии (средней степени) возможно пролонгирование беременности при тщательном наблюдении за состоянием пациентки и плода [32; 224], что позволяет улучшить перинатальные исходы [90]. Также согласно рекомендациям ВОЗ (2011) при умеренной преэклампсии в любом сроке, за исключением доношенной беременности, признана оправданной выжидательная тактика, причем по результатам доказательной медицины препаратом выбора является сульфат магния [86; 144; 200; 270]. Применение сульфата магния обосновывается взаимосвязью развития осложнений беременности, в том числе преэклампсии с дефицитом магния [83]. Дело в том, что магний может выступать в качестве нейропротектора и играет важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера и модулирует ряд биохимических реакций, играющих роль в патогенезе различных заболеваний и состояний. Так, нормализация процессов синтеза оксида азота способствует предотвращению развития дисфункции эндотелия и ее последствий – преэклампсии. В то же время эклампсия соответствует пиковым значениям дефицита магния: максимально уровень магния при эклампсии может снизиться в 9 раз [22]. Критерием прекращения лечения сульфатом магния может служить клиническая картина улучшения состояния пациентки: отсутствие головной боли и боли в эпигастрии, зрительных нарушений, поддержание артериального давления менее 150/100 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии, диуреза более 100 мл/час по крайней мере в течение 2 ч [118]. Кроме того, сульфат магния может оказывать нейропротекторное действие не только на беременную, но и на ее плод [86; 131; 198; 236]. Консервативная терапия преэклампсии должна быть комплексной, включающей в себя, помимо сульфата магния, антигипертензивную терапию, инфузионную терапию. Антигипертензивные препараты назначаются в зависимости от степени гипертензии, состояния пациентки, инфузионная терапия проводится со скоростью введения 80мл/час, при сохраненном диурезе (не менее 50 мл/час) [32]. Кроме того, применяются методы эфферентной терапии: курс лечебного плазмофереза из 4—6 сеансов с утилизацией за сеанс от 654 до 876 мл

аутоплазмы [13], а для профилактики и лечения Hellp-синдрома - методы экстракорпоральной детоксикации и плазмообмена на донорскую свежзамороженную плазму [108]. Развитие преэклампсии, особенно повторно при последующих беременностях зачастую связано с наличием у пациентки одной из форм тромбофилии [100], причем существование комбинированных форм тромбофилии увеличивает риск осложнений при преэклампсии в 2,61 раза [39]. Это обуславливает применение антикоагулянтов и антиагрегантов у больных преэклампсией под контролем показателей гемостаза, причем у пациенток с тяжелой преэклампсией в анамнезе целесообразно совместное применение аспирина (и антикоагулянтов) с первого триместра что достоверно снижает риск повторного развития тяжелой преэклампсии, отслойки плаценты, задержки роста плода, смерти плода после 20 недель беременности [86; 114; 159; 161; 179; 191]. Конечно, применение антиагрегантов и антикоагулянтов в 1 триместре показано только у пациенток групп риска по возникновению преэклампсии [124; 195; 225; 250].

Таким образом, данные литературы показывают, что преэклампсия относится к тяжелым осложнениям беременности и является одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всех странах. В связи с этим проблема преэклампсии привлекает внимание многих исследователей, однако следует констатировать, что до настоящего времени причины развития преэклампсии неизвестны. Имеются многочисленные данные литературы о существующих теориях патогенеза преэклампсии, однако единого мнения относительно патогенеза по-прежнему нет. Следует считать доказанным, что нарушение процессов плацентации в ранние сроки беременности, воспалительные процессы, прогрессирующая эндотелиальная дисфункция приводит в конечном итоге к развитию преэклампсии. Однако, что именно запускает механизм развития данной патологии, как своевременно провести диагностику и профилактику – проблемы по-прежнему дискуссионные. Неполноценная инвазия цитотрофобласта в мышечные сегменты спиральных

артерий матки приводит к развитию гипоксии, эндотелиальной дисфункции, и, в конечном итоге, к преэклампсии.

Другая теория патогенеза рассматривает проникновение НСБ в мозг плода в кровотоке матери как причину возникновения эндотелиоза и, как следствие, преэклампсии. Ранняя преэклампсия, возникшая до 34 недель беременности имеет, как правило, тяжелое течение и приводит к необходимости досрочного прерывания беременности, в то время как преэклампсия с клиническими проявлениями после 34 недели беременности в большинстве случаев подлежит консервативной терапии с тщательным контролем ее эффективности. В любом случае проблема диагностики преэклампсии, контроля за эффективностью терапии, выбора срока и метода родоразрешения требует своего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): в клинике имени В.Ф. Снегирева (УКБ№2) и Родильного дома (№ 4) филиал № 1 при ГКБ имени В.В. Виноградова

Критерии включения беременных в основную группу были:

- Возраст пациенток от 18 до 44 лет
- Срок беременности 28-34 недели.
- Наличие умеренной преэклампсии на момент включения в исследование.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- Тяжелое течение соматического заболевания
- Психические заболевания.
- Острые инфекционные заболевания
- Врожденные аномалии плода
- Многоплодная беременность

В соответствии с поставленной целью работы был проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 117 пациенток: 97 пациенток с клиническими проявлениями поздней преэклампсии (исследуемая группа) и 20 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа). В дальнейшем исследуемая группа была разделена на две в зависимости от течения поздней преэклампсии, т.е. родоразрешенных до/или после 37 недель беременности, в связи с неэффективностью/эффективностью терапии преэклампсии и/или наличием/отсутствием страдания плода:

I группу (n=42) составили беременные с умеренной преэклампсией, родоразрешенные < 37 недель беременности, в связи с неэффективностью терапии преэклампсии и/или страданием плода.

II группу (n=55) составили пациентки с умеренной преэклампсией, которым также проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям, но с положительным эффектом (т.е., не наблюдалось дальнейшего прогрессирования данной патологии и/или страдания плода), в связи с чем у них у всех беременность была пролонгирована до доношенного срока.

Контрольную группу (III группа) составили 20 пациенток с физиологическим течением беременности, которые наблюдались в условиях женской консультации и были родоразрешены в срок в условиях акушерского стационара.

Забор крови и инструментальные исследования в каждой группе исследования выполняли, как минимум дважды: в сроке 29-33 недели беременности и перед родоразрешением, обозначались как измерение “ группы N и группы N’

2.2. Методы исследования

Всем пациенткам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, эхографическое, доплерометрическое исследование, исследование системы гемостаза, эндотелиальной функции с применением метода ЭЗВД ПА-эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии и определение каротиноидов в плазме крови с помощью метода Рамановской спектроскопии.

2.2.1. Эхографическое исследование

Ультразвуковое обследование проводили на аппарате «Philips EPIQ 7». Проводили фетометрию, при которой определяли бипариетальный размер головки плода, окружность живота, длина бедра. При этом определяли соответствие размеров плода сроку беременности путем сопоставления полученных данных с

нормативными показателями для данного срока беременности. Помимо фетометрии проводили также оценку количества и характер околоплодных вод, состояние плаценты: степень зрелости, структуру, толщину, локализацию.

2.2.2. Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока

Допплерометрическое исследование проводили на аппарате «Philips EPIQ 7» с применением датчика цветного доплеровского картирования частотой 5,0 МГц, измеряли кривые скоростей кровотока в маточных артериях, аркуатных артериях, артериях пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. В основе данного эффекта лежит регистрация изменения частоты звуковой волны в зависимости от скорости наблюдаемого излучателя. Данные изменения регистрируются в виде кривых скоростей кровотока (КСК). Для оценки КСК использовались индексы сосудистого сопротивления. ИР - индекс резистентности - соотношение разницы максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к максимальной систолической скорости кровотока ($ИР = (С-Д) / С$); ПИ – пульсационный индекс – отношение разницы между максимальной и диастолическими скоростями кровотока к средней величине скорости $ПИ = (С-Д) / сред.$; СДО - систолодиастолическое отношение - отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока ($СДО = С / Д$), где - С- максимальная систолическая скорость кровотока; Д - конечная диастолическая скорость кровотока; сред. - усредненная скорость кровотока (рассчитывается автоматически) [72].

Все три показателя тесно взаимосвязаны. ПИ демонстрирует линейную зависимость с сосудистым сопротивлением в отличие от С/Д и ИР, для которых характерна параболическая зависимость с ростом сосудистого сопротивления.

УЗИ с доплерометрией проводили всем пациенткам при поступлении в стационар и по показаниям исследования проводили в динамике беременности.

2.2.3. Исследование функции эндотелия

Функцию эндотелия изучали с помощью метода ЭЗВД ПА [11; 87; 95; 202]. Суть метода заключается в измерении диаметра плечевой артерии и пиковой систолической скорости кровотока до и в первые 15 секунд реактивной гиперемии, которая достигается путем пережатия манжетой плечевой артерии. Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота в условиях реактивной гиперемии. Реактивная гиперемия моделируется манжеточной окклюзией плечевой артерии. Оценка вазодилатации проводится ультразвуковым сосудистым датчиком высокого разрешения по изменению диаметра сосуда. При проведении пробы в норме диаметр плечевой артерии в течение всей первой минуты после декомпрессии нарастает по сравнению с исходным. Прирост диаметра 10% и более считается нормальной реакцией плечевой артерии на кратковременную гипоперфузию и отсутствием у пациента эндотелиальной дисфункции.

Исследование проводили на аппарате «Philips EPIQ 7» с применением линейного датчика частотой 7,5 МГц. Датчик располагали в продольном направлении на 10-15 см выше локтевого сгиба. Вначале измеряли исходную пиковую систолическую скорость кровотока (ПСС ПА) и исходный диаметр сосуда (ДПА, мм). Далее осуществляли пробу с реактивной гиперемией (РГ) и анализировали полученный эндотелий зависимый ответ на компрессионную пробу. На верхнюю треть плеча накладывали манжету и создавали компрессию до 190-200 мм.рт.ст. на 3 минуты. В течение первых 15 сек и через 1 минуту после снятия манжеты сфигмоманометра вновь определяли показатели ПСС, ПА и ДПА. Для расчета брали средние значения данных показателей после снятия манжеты и подставляли их в формулу:

$$\text{ППДИ} = \frac{\text{ДПА}2 - \text{ДПА}1}{\text{ДПА}1} \times 100\%$$
, где ППДИ - показатель потокозависимой дилатации плечевой артерии, ДПА 2 - диаметр плечевой артерии после манжеточной пробы, ДПА 1 - диаметр плечевой артерии в покое (до пробы).

Нормальной реакцией плечевой артерии на гипоперфузию считали прирост диаметра артерии на 15% и более от исходных значений в течение 1 минуты после декомпрессии и расценивали такие результаты как отсутствие у пациентки эндотелиальной дисфункции. Меньшее значение прироста диаметра артерии считали патологической реакцией на временную декомпрессию и расценивали как показатель наличия эндотелиальной дисфункции.

2.2.4. Исследование системы гемостаза

Исходный материал (кровь) для исследования гемостаза набирали путем пункции кубитальной вены без предварительной компрессии самотеком в пластиковую пробирку и смешивали с раствором (3,8%) цитрата натрия в соотношении 9:1. Исследование гемостаза проводилось в течение 2 часов после забора крови.

Скрининговые показатели: активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена по Clauss определялись на автоматическом анализаторе гемостаза ACL 7000, Instrumentation Laboratory, USA.

Агрегация тромбоцитов определяли по методу Born в плазме с помощью лазерного агрегометра фирмы "BIOLA Ltd". Расчет спонтанной агрегации тромбоцитов осуществлялся с помощью компьютерной программы "Aggr" Версия 1.45.R. Результат исследования выражался в процентах.

Уровень D-димера определяли на анализаторе гемостаза ACL 7000.

Показатель РФМК определяли полуколичественным методом с использованием специфического реактива.

Для исследования параметров тромбоэластограммы использовали тромбоэластограф фирмы «Hellige» (Германия).

2.2.5. Метод Раман-люминесцентной спектроскопии

Рамановская спектроскопия относится к методам колебательной спектроскопии. Это означает, что с помощью метода проводится химический анализ образца. Для возбуждения молекулярного колебания применяется свет. Далее взаимодействие света и вещества анализируется и интерпретируется. [202, 241].

У всех пациенток из катетеризированной центральной вены забирали в пробирку 4-5 мл крови. Для получения плазмы забранную кровь центрифугировали со скоростью 20 тысяч об/мин в течение 10 минут. Полученную плазму крови убирали на хранение в морозильную камеру при температуре -70°C . После набора необходимого количества проб все пробирки размораживались и производились измерения на Раман-люминесцентном спектрометре «ФОТОН-БИО 532 Л» с длиной волны возбуждающего лазерного излучения 532 нм и выходной мощностью 25 мВт.

Спектральный диапазон данного оптического спектрометра составлял $160\text{-}4000\text{ см}^{-1}$, а спектральное разрешение в коротковолновой спектральной области составляло 4 см^{-1} . Для каждого измерения использовалось время экспозиции 200 мс и производилось усреднение по 25 измерениям для каждой исследуемой пробы плазмы крови. С целью получения высокой чувствительности в определении каротиноидов по сигналу Рамановского рассеяния света была выбрана резонансная длина зондирующего лазерного излучения 532 нм, которая совпадает со спектральной областью поглощения основных видов каротиноидов, представленных в плазме крови (альфа-каротин, бета-каротин, лютеин, зеаксантин, ликопин и др. Таким образом, в спектре Рамановского рассеяния плазмы крови пациенток с преэклампсией регистрируется интегральный сигнал всех каротиноидов, который отражает активность антиоксидантной защиты организма.

Регистрируемые многомерные данные (сдвиг компонент Рамановского рассеяния света относительно зондирующего лазерного излучения, интенсивность

люминесценции и Рамановского рассеяния) анализировали с использованием метода дискриминантного анализа с помощью проекции на латентные структуры. Из интенсивностей Раман-люминесцентных спектров в определенных спектральных полосах, составляли матрицу, где каждому образцу присваивали значение 0 или 1, в зависимости от принадлежности классу (здоровая плазма - 1 против плазмы с преэкламсией - 0 или тяжелая форма преэкламсии - 1 против умеренной - 0). Также PLS-DA позволил выявить спектральные особенности для классов, связанных с наличием соединений и молекул, определяемых в качестве маркеров заболеваний.

Так как во время регистрации спектральных данных внешние условия (объем исследуемого образца, постоянство оптической схемы) были одинаковыми, то нормировка данных не производилась. И перед применением метода PLS-DA (Метод статистической обработки массива цифровых данных) Рамановские спектры были отделены от люминесцентного вклада методом Савицкого-Голея с первой производной и коррекции опорной линии с использованием ассиметричных наименьших квадратов (BaselineALS). Перед построением также проводилось центрирование данных. Все методы предобработки и многомерный анализ были реализованы в онлайн программном обеспечении TP^Tcloud^{beta}.

2.2.6. Методы статистической обработки полученных результатов

Для статистической обработки полученных данных использовалось приложение Microsoft Excel-2013, Statistica 6.0. Применяли критерий достоверности Стьюдента ($p \leq 0,05$) с использованием средних величин количественных показателей (M), стандартного отклонения (σ). Достоверность различия по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок оценивали при нормальном распределении, а при отклонении от нормального – по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Достоверными считали различия между средними величинами в группах при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Все обследованные пациентки проживали в Москве и Московской области, т. е. примерно в одном географическом районе с одинаковыми климатическими условиями.

Распределение обследованных пациенток по возрасту представлено в таблице 1. Возраст беременных варьировал от 20 до 43 лет во всех группах пациенток. Средний возраст по группам составил $30,1 \pm 2,3$, $29,7 \pm 3,4$ и $27,0 \pm 2,7$ лет, в I, II, III группах, соответственно. Как видно из представленных данных, в I и II группах преобладали пациентки в возрасте 31-35 лет, тогда как в контрольной группе преобладали женщины несколько более молодого возраста 26-30 лет, но статистической достоверности эти различия не достигли.

Таблица 1 - Распределение обследованных пациенток по возрасту

Возраст, лет	I группа (n=42)	II группа (n=55)	III группа (n=20)
<20	0 (0%)	4 (7%)	1 (5%)
21-25	5 (12%)	4 (7%)	6 (30%)
26-30	14 (33%)	18 (33%)	9 (45%)
31-35	21 (50%)	26 (47%)	3 (15%)
36-44	2 (5%)	3 (6%)	1 (5%)

Значения ИМТ обследованных пациенток представлены в таблице 2

Таблица 2 - ИМТ обследованных пациенток

Значение	I группа (n=42)	2 группа (n=55)	3 группа (n=20)
ИМТ	$28,7 \pm 1,3$	$35,1 \pm 1,1^*$	$29,1 \pm 1,2$

*- $p < 0,05$

Из представленных данных видно, что средний ИМТ у пациенток всех групп превышал нормальные значения: в I и III группах – соответствовали «избыточной массе тела» (ИМТ 25-30), тогда как во II – «ожирению 1 степени» (ИМТ 30-35). ИМТ во II группе был достоверно выше по сравнению с пациентками I и III групп ($p < 0,05$).

С учетом того, что по данным литературы наследственность, т.е. наличие в анамнезе пациентки с преэклампсией или у ее матери преэклампсия играет определенную роль в развитии и, таким образом, является фактором риска развития данного заболевания мы проанализировали семейную наследственность по преэклампсии. Полученные данные представлены в таблице 3. Из представленных данных, обращает на себя внимание то, что в I и II группах преэклампсия в анамнезе и у родственников (у матери) встречались достоверно чаще, чем группе сравнения (Таблица 3).

Таблица 3 – Наличие преэклампсии в анамнезе и у матери пациенток

	1 группа (n=42)	2 группа (n=55)	3 группа (n=20)
ПЭ в анамнезе	10 (24%) *	6 (11%)	0
ПЭ у матери	3 (7%)	7 (12%) *	1 (5%)

Полученные данные указывают на возможный наследственный характер преэклампсии (ОР 1,63; 1,36; ДИ 95% для I и II групп, соответственно), а также на возможную семейную предрасположенность к преэклампсии (ОР 1,14; 1,24; ДИ 95% для I и II групп, соответственно). Таким образом, наличие преэклампсии в анамнезе пациентки или у ее матери следует рассматривать как фактор риска развития преэклампсии при данной беременности.

Экстрагенитальные заболевания исследуемых групп, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Экстрагенитальные заболевания у обследованных пациенток

Заболевание	1 группа (n=42)	2 группа (n=55)	3 группа (n=20)
Эндокринные заболевания	12 (29%)**	14 (25%)**	1 (5%)
Заболевания ССС ХАГ	14 (33,3%)** 9 (21%)*	10 (18,2%)** 4 (7%)	0 0
Инфекционно- воспалительные заболевания	40 (95%)**	37 (67%)**	5 (25%)

* - достоверность отличия от 2 группы ($p < 0,05$)

** - достоверность отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Из указанной таблицы видно, что у пациенток исследуемых (I, II) групп чаще встречались эндокринные заболевания, по сравнению с группой (III) сравнения (ОР 1,51; 1,37; ДИ 95%, соответственно).

Кроме того, до наступления беременности у пациенток I и II групп чаще отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы 33,3% и 18,2% (ОР 1,71; 1,44; ДИ 95%), в том числе и хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) 21% и 7% (ОР 1,61; 1,39; ДИ 95%) ($p < 0,05$), которые отсутствовали в III группе .

Инфекционно-воспалительные заболевания в обеих исследуемых группах, также встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения (ОР 7,56; 1,62; ДИ 95%).

У больных преэклампсией повышен инфекционный индекс, о чем свидетельствует наличие хронического тонзиллита, изменение гормонального профиля (заболевания щитовидной железы), заболевания сердечно-сосудистой системы (в основном ХАГ) – все это показатели отягощенного соматического анамнеза у пациенток с преэклампсией.

Повышение в анамнезе частоты заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекционных заболеваний и эндокринных патологий у пациенток с преэклампсией может нарушить процесс нормальной имплантации яйцеклетки и развития хориона, что может запускать порочный круг развития преэклампсии [218].

При анализе менструальной функции у обследованных пациенток (возраст менархе, продолжительность менструального цикла, мы не обнаружили каких-либо достоверных отличий и закономерностей между пациентками различных групп. Данные о гинекологической заболеваемости обследованных пациенток представлены в Таблице 5. Как следует из полученных данных, у пациенток с преэклампсией воспалительные заболевания придатков матки в анамнезе встречались чаще (ОР 1,35; 1,27; ДИ-95%) ($p < 0,05$). А также заболевания, ассоциированные с гормональными изменениями: дисфункция яичников, (ОР-1,5; 1,27; ДИ-95%) ($p < 0,05$), миома матки (ОР-1,38; 1,31; ДИ-95%) ($p < 0,05$), соответственно.

Таблица 5 - Гинекологические заболевания у обследованных пациенток

Заболевание	1 группа (n=42)	2 группа (n=55)	3 группа (n=2)
Патология шейки	19 (45%)	22 (40%)	7 (35%)
Воспалительные заболевания матки и придатков	15 (36%) **	19 (34%)	3 (15%)
Доброкачественные образования яичников	2 (5%)	1 (2%)	0
Миома матки	8 (19%) **	11 (20%) **	1 (5%)

* - достоверность отличия от 2 группы ($p < 0,05$)

** - достоверность отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Первобеременных и первородящих было 50% (21), 47,3% (26) и 45% (9) женщин в I, II и III группах, соответственно, различие не достоверное.

Результаты изучения исходов предыдущих беременностей у обследованных пациенток представлены в таблице 6.

При анализе течения предыдущих беременностей у обследованных пациенток установили, что достоверных различий по паритету между группами не было, за исключением частоты самопроизвольного выкидыша, (ОР-1,35; 1.24; ДИ-95%) ($p < 0,05$) который встречался чаще в анамнезе у пациенток с преэклампсией (в I и II группах).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты отмечена по одному случаю в 1 и 2 группах. В контрольной группе такие случаи отсутствовали. Из-за малого количества наблюдений такой патологии в нашей работе о выявлении какой-либо закономерности говорить невозможно.

Из полученных данных следует, что у пациенток с преэклампсией наблюдаются достоверно чаще наследственная предрасположенность к преэклампсии, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, который выражается в наличии в анамнезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности, а также наличие инфекционно-воспалительных заболеваний в анамнезе. Перечисленные факторы, наряду с ОАГА можно причислить к факторам риска возникновения преэклампсией.

Таблица 6 - Исход предыдущих беременностей у обследованных пациенток

Исход предыдущей(их) беременности(ей)	1 группа (n=42)	2 группа (n=55)	3 группа (n=20)
Искусственный аборт	5(12%)	7(13%)	2(10%)
Самопроизвольный выкидыш	7(17%) *	8(15%) *	1(5%)

Продолжение Таблицы 6

1 роды в анамнезе	21(50%)	26(47,3%)	9(45%)
2 и более родов в анамнезе	5(12%)	5(9%)	3(15%)
Преждевременные роды	2(5%) *	0	1(5%)

* - достоверность отличия от 1 и 2 от 3 группы ($p < 0,05$)

Все обследованные пациентки наблюдались в женской консультации во время беременности. Посещения врача женской консультации происходили примерно с одинаковой частотой во всех группах. Первая явка к врачу после 12 недель («поздняя явка») отмечена у 7 (17%) пациенток 1 группы, у 11 (18%) – 2 группы и у 3 (15%) пациенток группы контроля. Из осложнений 1 половины беременности отмечен ранний токсикоз беременных примерно с одинаковой частотой во всех группах обследованных пациентов. В 1 группе рвота беременных встречалась у 7 (17%) пациенток, во 2 группе – у 8 (15%) и в группе контроля у 3 (15%) пациенток. В то же время угроза прерывания беременности у пациенток с преэклампсией встречалась достоверно чаще (20 (48%) в I группе, 25 (45%) – во II группе), чем (4 (20%)) в контрольной группе, (ОР-1,43; 1,32; ДИ-95%) ($p < 0,05$). Различия между обеими исследуемыми группами были не достоверны. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты отмечена по одному случаю в 1 и 2 группах. В контрольной группе такие случаи отсутствовали. Из-за малого количества наблюдений такой патологии в нашей работе о выявлении какой-либо закономерности говорить не приходится.

Обострение хронического пиелонефрита или гестационный пиелонефрит во 2 половине беременности у пациенток с преэклампсией диагностировался достоверно чаще: у 7 (17%) пациенток 1 группы, (ОР-1,35; 1.27; ДИ-95%) ($p < 0,05$), у 9 (16%) – 2 группы и у 1 (5%) контрольной группы.

Разница между показателями 1 и 2 группы является недостоверной. Особенности течения данной беременности у обследованных пациенток представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Течение данной беременности у обследованных пациенток

Показатели	1 группа (n=42)	2 группа (n=55)	3 группа (n=20)
Ранний токсикоз	7 (17%)	8 (15%)	3 (15%)
Угроза прерывания беременности	20 (48%) **	25 (45%) **	4 (20%)
Хронический или гестационный пиелонефрит	7 (17%) **	9 (16%) **	1 (5%)
Анемия беременных	3 (7%)	5 (9%) *	1 (5%)

*, ** - достоверность отличия от контрольной группы.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таким образом, можно констатировать, что из осложнений течения беременности достоверно чаще у пациенток с преэклампсией встречается угроза прерывания беременности (ОР-1,43; 1,32; ДИ-95%) ($p < 0,05$) и инфекционно-воспалительные заболевания (ОР-1,35; 1,27; ДИ-95%) ($p < 0,05$).

Сочетанные формы преэклампсии (на фоне пиелонефрита или артериальной гипертензии) встречались примерно с одинаковой частотой в 1 и 2 группах пациенток. Так, преэклампсия на фоне артериальной гипертензии отмечена у 10 (23%) пациенток 1 группы и у 12 (22%) – 2 группы, а преэклампсия на фоне пиелонефрита соответственно у 4 (10%) пациенток 1 группы и у 6 (11%) – 2 группы. Таким образом, разница в частоте сочетанных форм преэклампсии между пациентками 1 и 2 групп не является достоверной.

Ангиопатия сетчатки различной степени выявлена у 6 (14%) пациенток 1 группы и у 7 (13%) – 2 группы, т. е. частота изменений глазного дна у пациенток 1 и 2 групп практически одинаковая. Ангиоспазм был отмечен у 3 (7%) больных 1 группы и у 2 (4%) больных 2 группы. Случаев отека сетчатки не отмечено.

Начало клинических проявлений преэклампсии в обеих группах было примерно одинаково при сроке беременности 29-31 недель. В 1 группе в среднем $30,4 \pm 1,8$ недели и во 2 группе – в $33,6 \pm 2,1$ недель, т. е. разница между этими показателями была недостоверной.

Состояние всех пациенток с преэклампсией при поступлении в акушерский стационар соответствовало умеренной преэклампсии. Диагноз преэклампсия выставлялся в соответствии с действовавшими на момент исследования в РФ нормативами, т.е. в соответствии с МКБ X, пункт 014.1. и клиническими рекомендациями МЗ РФ от 7 июня 2016 г. N 15-4/10/2-3483 [34]. Отеки в той или иной степени наблюдались у 40 (95%) пациенток 1 группы и у 53 (96%) пациенток 2 группы. В контрольной группе отеки, в основном расцененные как «пастозность голеней» или «патологическая прибавка в весе», наблюдались у 3 (15%) пациенток. Таким образом, клинически значимые отеки встречались достоверно чаще у пациенток с преэклампсией. Уровень АД у пациентов I группы в среднем составлял $148,1 \pm 3,3$ мм.рт.ст., II группы – $141,2 \pm 3,1$ мм.рт.ст., АД диастолическое - соответственно, $94,4 \pm 4,1$ и $91,2 \pm 2,1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$).

Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи больным преэклампсией.

Результаты клинического и биохимического исследования крови при включении в исследование приведены в Таблице 8.

Таблица 8 - Результаты клинического и биохимического исследования крови у обследованных пациенток при включении в исследование

Показатель	1 группа (n=42)	2 группа (n=55)	3 группа (n=20)
Гемоглобин, г/л	115,27±1,92*	125,18±3,89	128,2±11,71*
Гематокрит, %	32,19±1,27	35,79±0,82	36,34±1,38
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,79±0,15	3,10±0,16	3,69±0,12
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	162,9±18,16*	187,4±8,46*	223,83±27,6*
Общий белок, г/л	52,12±2,17*	58,92±1,1*	63,56±1,76*
Альбумин, г/л	30,67±1,44*	33,42±1,2	36,33±1,41*
АсТ, ЕД/л	19,7±5,75	16,28±8,99	18,18±1,43
АлТ, ЕД/л	23,25±3,47	22,65±3,83	21,58±3,18
Мочевина, моль/л	4,81±1,61	4,15±0,25	3,58±0,33
Креатинин, мкмоль/л	77,35±6,53*	75,28±5,44	62,16±4,07*
Натрий, ммоль/л	141,1±2,11	139,7±1,75	134,83±1,25
Калий, ммоль/л	4,85±1,15	4,21±0,29	4,29±1,11

*- p < 0,05

Из полученных данных видно, что у пациенток с преэклампсией наблюдаются некоторые достоверные изменения показателей крови, причем отдельные изменения отдельных показателей более выражены у пациенток I группы. Так, количество тромбоцитов во всех группах находится в пределах «нормальных» значений, но в исследуемых группах при сравнении с контролем достоверно ниже, причем более низкие значения отмечены в первой группе, хотя снижение тромбоцитов и нельзя трактовать как тромбоцитопению. Преэклампсия у обследованных пациенток протекала на фоне гипопроteinемии, о чем свидетельствует снижение показателей общего белка и альбумина в обеих группах, причем в большей степени у пациенток I группы, что может быть связано с повышенной проницаемостью эндотелия, характерного для преэклампсии. Каких-либо изменений печеночных проб у пациенток с преэклампсией при включении в исследование нами не отмечено.

Электролитный состав крови у обследованных больных преэклампсией также не изменен по сравнению со здоровыми пациентками на данном этапе.

Результаты исследования общего анализа мочи, взятого при поступлении однократно, приведены в Таблице 9.

Таблица 9 - Результаты исследования общего анализа мочи

Показатель	I группа (n=42)	II группа (n=55)	III группа (n=20)
Относительная плотность	1018,43±2,45	1016,23±2,32	1019,38±1,92
Содержание белка, г/л	0,56±0,12*	0,38±0,15*	0,04±0,10
Количество лейкоцитов в п/зр	4,92±1,32	5,01±2,32	4,89±1,98
Количество эритроцитов в п/зр.	0,32±1,32	0,43±1,78	0,29±1,34

* - $p < 0,01$ – достоверность отличий от показателей контрольной группы.

Из полученных данных следует, что у пациенток с преэклампсией в обеих исследуемых группах наблюдалась протеинурия, в большей степени выраженная в I группе. Изменения анализов мочи по Нечипоренко и по Зимницкому наблюдались только у пациенток, преэклампсия у которых протекала на фоне обострения хронического пиелонефрита или гестационного пиелонефрита.

Таким образом, полученные данные лабораторного обследования показывают, что клинические проявления преэклампсии проявляются на фоне характерных изменений лабораторных показателей, которые заключаются в изменениях крови, мочи, указывающих, наряду с клинической картиной, на выраженность патологического процесса при преэклампсии.

Всем пациенткам с преэклампсией после поступления в акушерский стационар проводилась стандартная терапия согласно клиническим рекомендациям.

Течение беременности под влиянием лечения у пациентов I и II групп было различным. С учетом того, что у всех пациенток преэклампсия исходно была расценена как умеренная, всем беременным в условиях отделения патологии беременности акушерского стационара была начата терапия преэклампсии с целью пролонгирования беременности, по возможности, до срока доношенного плода. Одновременно проводилось обследование пациенток для уточнения диагноза, состояния плода, мониторинг состояния пациентки в динамике. Однако у пациенток I группы терапия преэклампсии была неэффективной. Показатели АД продолжали сохраняться на цифрах выше нормальных. При поступлении величина АД у пациентов I и II группы достоверно не отличались. Так, систолическое АД у пациентов I группы в среднем составляло $148,1 \pm 3,3$ мм.рт.ст., II группы $143,0 \pm 3,1$ мм.рт.ст., АД диастолическое - $94,4 \pm 4,1$ и $93,3 \pm 2,1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), соответственно. На фоне лечения у пациенток II группы отмечено снижение и стабилизация систолического АД на средних цифрах $127,2 \pm 3,2$ мм.рт.ст., и диастолического АД - $82,12 \pm 2,1$ мм.рт.ст., в то время как у пациенток I группы сохранялась и нарастала гипертензия составив в среднем АД систолическое $167,3 \pm 11,2$ и АД диастолическое $99 \pm 4,1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$). Если во II группе на фоне лечения протеинурии сохранялась на том же уровне, то в I группе протеинурия продолжала нарастать, составляя в среднем $3,80 \pm 1,12$ г/л, по сравнению со средним показателем протеинурии при поступлении ($0,56 \pm 0,12$ г/л) ($p < 0,05$). Отеки продолжали сохраняться у 25 (60%) пациенток I группы, в то время как у пациенток II группы ($0,42 \pm 0,25$) отеки отмечались в виде «пастозности голеней» лишь у 4 (7%) пациенток. Таким образом, у пациенток I группы лечение преэклампсии оказалось малоэффективным, клиника преэклампсии сохранялась и нарастала, а у 7 (17%) пациенток объективно наступило ухудшение состояния, что

выражалось в нарастании отеков, степени артериальной гипертензии. В отличие от этого у пациенток II группы в целом наблюдалось улучшение общего состояния, что выражалось в уменьшении и полного исчезновении отеков, нормализации АД, исчезновении протеинурии. Это позволило пациенткам II группы пролонгировать беременность.

В первой группе течение беременности осложнилось: у 12 пациенток на фоне поздней преэклампсии развились самопроизвольные преждевременные роды, у 9 беременных несмотря на проводимую терапию появились признаки внутриутробного страдания плода, выявленные при доплерометрии (нарушение фетоплацентарного кровотока 2-3 степени и/или по данным кардиомониторирования плода- патологический тип кривой), что привело к оперативному родоразрешению. Кроме того, у 21 пациентки отмечено нарастание тяжести преэклампсии, в связи с чем они были родоразрешены досрочно 14 путем к/с, в связи с неготовностью родовых путей, а у 7 беременных к/с, в связи с “хорошей” шейкой матки, предпринята попытка родоразрешение через естественные родовые пути. У 3-х пациенток роды завершились оперативно (2 случая гипоксии плода, 1-слабость родовой деятельности).

Таким образом, в I группе преждевременные роды были у 42 (100%) пациенток, в то время как у пациенток II группы преждевременные роды были у 5 (9%), в основном из-за преждевременного излитие околоплодных вод.

Родоразрешение беременных I группы проводилось в зависимости от акушерской ситуации. Всем пациенткам при сроке беременности менее 34 недель беременности проводилась профилактика РДС плода дексаметазоном по общепринятой схеме: 4 дозы дексаметазона в/м по 6 мг с интервалом 12 часов или - 3 дозы дексаметазона в/м по 8 мг через 8 часов [28]. При сроке беременности до 33-34 недели беременности при получении согласия пациентки проводилась операция кесарево сечение. Операция кесарево сечение проведена у 26 (62%) пациенток I группы и у 10 (18%) – II группы. При сроке беременности более 34-35

недели при головном предлежании и при отсутствии каких-либо сопутствующих осложнений у пациенток I группы предпочтение отдавалось родам через естественные родовые пути. Проводилась подготовка родовых путей применением мефипристона, вагинального простагландина, или введением интрацервикального введения катетера Фолея, вагинальным применением простагландинов. Критериями выбора метода подготовки родовых путей было состояние биоценоза влагалища и степень «зрелости» шейки матки (по шкале Бишопа). При достаточной «готовности» шейки матки к родам осуществлялась плановая амниотомия с последующим, при необходимости, родовозбуждением внутривенным введением окситоцина. В I период родов проводился контроль АД, продолжалось введение антигипертензивных препаратов, с необходимой корректировкой в зависимости от динамики АД. Роды при отсутствии противопоказаний вели под эпидуральной анестезией. Профилактика кровотечения в раннем послеродовом периоде осуществлялась путем внутривенного введения окситоцина. Операция кесарево сечение проводилась в подавляющем большинстве случаев под регионарной анестезией – у 40 (95%) пациенток I группы и лишь у 2 пациенток – под эндотрахеальным наркозом в связи с наличием противопоказаний к спинальной анестезии. Течение родов у обследованных пациенток представлены в Таблицах 10 – 15.

Таблица 10 - Течение родов у обследованных пациенток

Показатели	I группа (n=42)	II группа (n=55)	III группа (n=20)
Роды своевременные	0	48 (87%)	20 (100%)
Роды преждевременные	42 (100%)	7 (13%)	0
Родов до 34 недель	26	2	0
Родов до 37 недель	16	5	0

Таблица 11 - Метод родоразрешения

Показатели	I группа (n=42)	II группа (n=55)	III группа (n=20)
Роды путем кесарева сечения	26 (62%)	10 (18%)	4 (20%)
Вагинальные роды	16 (38%)	45 (82%)	16(80%)

Таблица 12 - Показания к кесареву сечению

Показатели	I группа (n=26)	II группа (n=10)	III группа (n=4)
Дистресс плода	9	7	2
Хроническое страдание плода	5	5	1
Гипоксия плода (в родах)	4	2	1
Нарастание тяжести ПЭ	14	0	0
Нарушения родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции	3	3	2

Таблица 13 - Продолжительность родов через естественные родовые пути

Показатели	I группа (n=16)	II группа (n=45)	III группа (n=16)
Продолжительность первого периода родов (час)	5,8±1,6	6,1±1,2	8,8±0,8
Продолжительность второго периода родов (мин)	15±5	15±7	20±6
Продолжительность третьего периода родов (мин)	25±5	27±3	22±6

Таблица 14 – Кровопотеря в родах по группам

Показатели	I группа (n=42)	II группа (n=55)	III группа (n=20)
Общая кровопотеря при родах через естественные родовые пути (мл)	320,5±176,3	280,2±120,1	182,4±150
Общая кровопотеря при кесаревом сечении (мл)	850,5±220,5	700,5±210,5	650,5±250,6
Послеродовое кровотечение (более 1000 мл)	1 (2%)	1 (2%)	0

Таблица 15 – Массо-ростовые показатели новорожденных по группам

Показатели	I группа (n=42)	II группа (n=55)	III группа (n=20)
Масса новорожденного (гр)	2750±329,2	2850±220,3	3485±245,1 p<0,05
Оценка по Апгар на 1-ой мин	5,9±1,3	7,8±0,8	8,4±1,5
Оценка по Апгар на 5-ой мин.	6,2±1,6	8,1±0,7	8,6±1,3

Новорожденные от матерей с преэклампсией имели достоверно меньше массу при рождении, по сравнению с контрольной группой в I группе- 2750±329,2 и во II группе -2850±220,3

При этом у новорожденных от матерей первой группы отмечалось тенденция к снижению массы тела. Такая же закономерность отмечена и при оценке общего состояний новорожденного по шкале Апгар (на первой и пятой минуте).

Из полученных данных следует, что пациентки с преэклампсией достоверно чаще родоразрешались преждевременно 100% в I и 13% во II группе, (ОР-1,76; 1,17; ДИ-95%) (p<0,5). При этом достоверно чаще пациентки в I группе родоразрешались оперативно (путем кесарева сечения) (ОР-1,76; 0,33; ДИ-95%)

В I группе роды протекали с достоверно большей кровопотерей по сравнению со II группой и с контрольной. При этом патологическое кровотечение (более 1000 мл) наблюдалось у 1 пациентки в I и II группах.

У пациенток с преэклампсией чаще наблюдаются инфекционно-воспалительные заболевания, эндокринные и заболевания ССС (гипертензивные расстройства), воспалительные заболевания матки и придатков, миома матки, чаще страдают самопроизвольным прерыванием беременности.

Течение данной беременности чаще осложняется инфекционно-воспалительными заболеваниями почек, угрозой преждевременных родов и самопроизвольного выкидыша, что может быть результатом недостаточной инвазии оплодотворенной яйцеклетки и дальнейшего развития хориона. Перечисленные факторы с ОАГА можно причислить к факторам риска возникновения преэклампсии.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Допплерометрические показатели кровотока у обследованных пациенток

При изучении доплерометрических показателей выявили, что СДО в маточных и аркуатных артериях в I и II группах при включении в исследование было достоверно выше, чем в контрольной группе, разница колебалась от 31% до 12% (в I и II группах, соответственно, по сравнению с контролем), что свидетельствует о наличии патологического процесса в МПК, ассоциированном с течением преэклампсии. ИР также был повышен в I группе, по сравнению с контролем, в маточных и аркуатных, тогда как во II группе отличия наблюдали только в маточных артериях, что может свидетельствовать о меньшей глубине патологического процесса и более благоприятном течении преэклампсии.

Показатели кровотока в артериях пуповины пациенток I и II групп достоверно не отличались от контрольной группы, т.е. при включении в исследование страдание плода, вызванное преэклампсией, не стало еще критическим и не требовало экстренного родоразрешения.

Нами были изучены показатели маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток I и II групп при включении в исследование и на фоне проведенного лечения.

Полученные данные представлены в Таблице 16

Таблица 16 - Допплерометрические показатели кровотока изучаемых групп пациенток

Показатели	I группа n=42		II группа n=55		III группа n=20 (3)
	1	1'	2	2'	

Продолжение таблицы 16

Маточные артерии	СДО	2,39±0,12 P ₁₋₃ <0,05	2,41±0,05 P _{1-1'} >0,05	2,02±0,09 P ₁₋₂ <0,05	1,81±0,08* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05	1,79±0,06 P _{1'-3} <0,05 P ₂₋₃ <0,05
	ПИ	0,89±0,07 P ₁₋₃ <0,05	0,91±0,05 P _{1-1'} >0,05	0,88±0,08 P ₁₋₂ >0,05	0,73±0,06* P _{1'-2'} <0,05 p _{2-2'} >0,05	0,71 ±0,04 P _{1'-3} >0,05 p ₂₋₃ <0,05
	ИР	0,68±0,07 P ₁₋₃ <0,05	0,7±0,04 P _{1-1'} >0,05	0,64±0,05 P ₁₋₂ >0,05	0,54±0,08* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05	0,52±0,03 P _{1'-3} <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Аркуатные артерии	СДО	1,79±0,06 P ₁₋₃ <0,05	1,81±0,04 P _{1-1'} >0,05	1,65±0,08 P ₁₋₂ >0,05	1,5±0,09 P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05	1,49±0,07 P _{1'-3} <0,05 P ₂₋₃ >0,05
	ПИ	0,69±0,04 P ₁₋₃ <0,05	0,7±0,06 P _{1-1'} >0,05	0,65±0,08 P ₁₋₂ >0,05	0,62±0,09* P _{1'-2'} >0,05 P _{2-2'} >0,05	0,59±0,03 P _{1'-3} >0,05 P ₂₋₃ >0,05
	ИР	0,71±0,06 P ₁₋₃ <0,05	0,69±0,03 P _{1-1'} >0,05	0,47±0,05 P ₁₋₂ >0,05	0,36±0,09* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05	0,35±0,04 P _{1'-3} <0,05 P ₂₋₃ >0,05
Артерии пуповины	СДО	2,64±0,11 P ₁₋₃ >0,05	2,63±0,06 P _{1-1'} >0,05	2,62±0,09 P ₁₋₂ >0,05	2,42±0,05* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05	2,39±0,07 P _{1'-3} <0,05 P ₂₋₃ <0,05
	ПИ	0,95±0,07 P ₁₋₃ >0,05	0,97±0,05 P _{1-1'} >0,05	0,96±0,03 P ₁₋₂ >0,05	0,82±0,04* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} <0,05	0,81±0,06 P _{1'-3} <0,05 P ₂₋₃ <0,05
	ИР	0,72±0,09 P ₁₋₃ >0,05	0,71±0,08 P _{1-1'} >0,05	0,69±0,06 P ₁₋₂ >0,05	0,63±0,07* P _{1'-2'} >0,05 P _{2-2'} >0,05	0,61±0,05 P _{1'-3} >0,05 P ₂₋₃ >0,05

P- достоверность отличия от показателя по группам (указаны подстрочным шрифтом).

Допплерометрические показатели кровотока у групп пациенток с осложненной преэклампсией представлены в Таблице 17

Таблица 17 - Допплерометрические показатели кровотока у групп пациенток с осложненной преэклампсией

Показатели		I группа n=42		II группа n=55	
		1	1'	2	2'
Маточные артерии	СДО	2,39±0,12 P ₁₋₃ <0,05	2,41±0,05 P _{1-1'} >0,05	2,02±0,09 P ₁₋₂ <0,05	1,81±0,08* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05
	ПИ	0,89±0,07 P ₁₋₃ <0,05	0,91±0,05 P _{1-1'} >0,05	0,88±0,08 P ₁₋₂ >0,05	0,73±0,06* P _{1'-2'} <0,05 p _{2-2'} >0,05
	ИР	0,68±0,07 P ₁₋₃ <0,05	0,7±0,04 P _{1-1'} >0,05	0,64±0,05 P ₁₋₂ >0,05	0,54±0,08* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05
Аркуатные артерии	СДО	1,79±0,06 P ₁₋₃ <0,05	1,81±0,04 P _{1-1'} >0,05	1,65±0,08 P ₁₋₂ >0,05	1,5±0,09 P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05
	ПИ	0,69±0,04 P ₁₋₃ <0,05	0,7±0,06 P _{1-1'} >0,05	0,65±0,08 P ₁₋₂ >0,05	0,62±0,09* P _{1'-2'} >0,05 P _{2-2'} >0,05
	ИР	0,71±0,06 P ₁₋₃ <0,05	0,69±0,03 P _{1-1'} >0,05	0,47±0,05 P ₁₋₂ >0,05	0,36±0,09* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05
Артерии пуповины	СДО	2,64±0,11 P ₁₋₃ >0,05	2,63±0,06 P _{1-1'} >0,05	2,62±0,09 P ₁₋₂ >0,05	2,42±0,05* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} >0,05
	ПИ	0,95±0,07 P ₁₋₃ >0,05	0,97±0,05 P _{1-1'} >0,05	0,96±0,03 P ₁₋₂ >0,05	0,82±0,04* P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} <0,05
	ИР	0,72±0,09 P ₁₋₃ >0,05	0,71±0,08 P _{1-1'} >0,05	0,69±0,06 P ₁₋₂ >0,05	0,63±0,07* P _{1'-2'} >0,05 P _{2-2'} >0,05

P- достоверность отличия от показателя по группам (указаны подстрочным шрифтом).

Всем пациенткам 1 и 2 групп проводилась комплексная терапия преэклампсии в условиях отделения патологии беременности родильного дома. При повторном исследовании показатели кровотока у пациенток 1 группы не претерпевали каких-либо достоверных позитивных изменений на фоне стандартной терапии преэклампсии по сравнению с аналогичными показателями при включении в исследование: это касается как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровотока и сопровождается отсутствием у данного контингента больных какого-либо положительного эффекта и в клинической картине преэклампсии. В то же время, у беременных 2 группы отмечено некоторое улучшение показателей СДО маточных артерий, по сравнению с III группой, что коррелировало с позитивными изменениями общего состояния, и позволило пролонгировать беременность в этой группе у большинства женщин до срока доношенности. Анализ ROC кривой показывает, что ПИ и СДО в аркуатных и маточных артериях достоверно предсказывают около 86% неблагоприятного течения преэклампсии ($p < 0,01$)

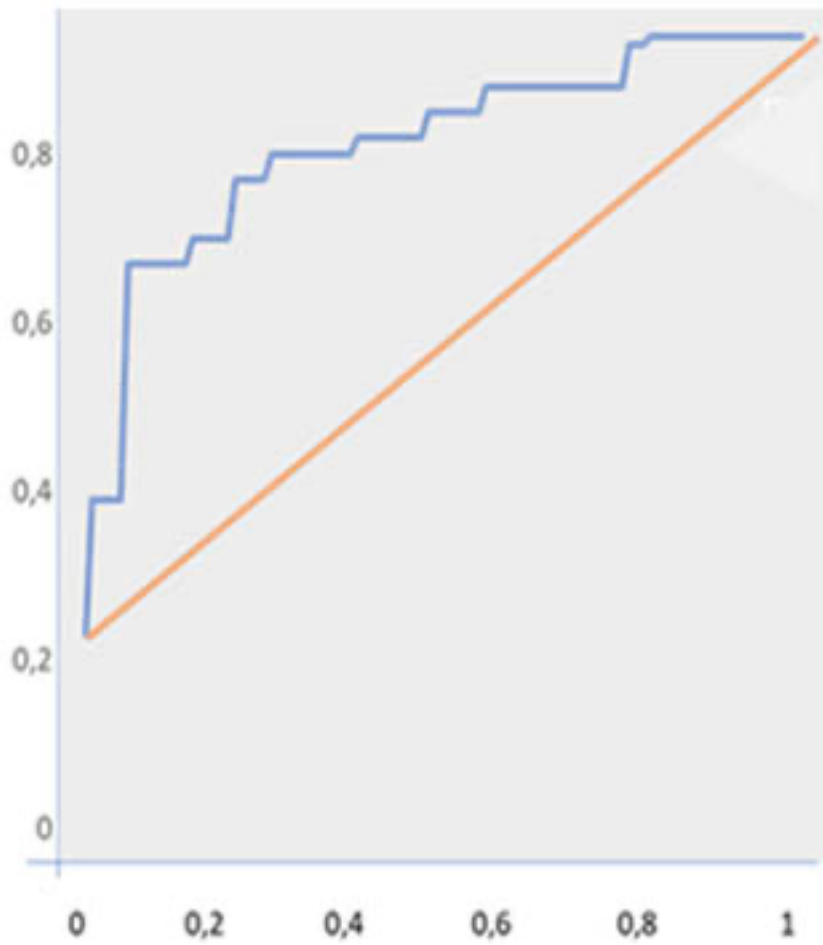


Рисунок 1 - ROC кривая чувствительности и специфичности ПИ и СДО в аркуатных и маточных артериях в прогнозировании течения преэклампсии

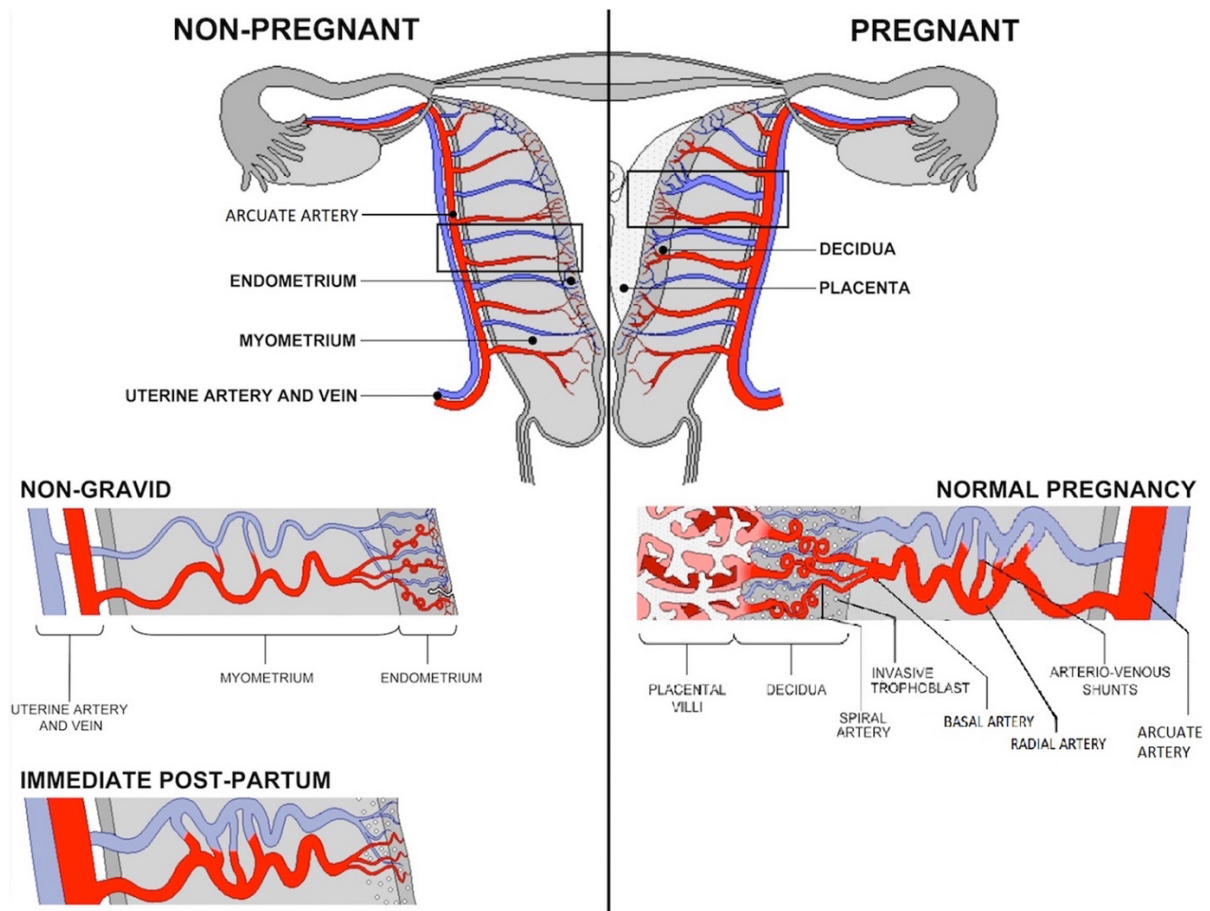


Рисунок 2 – Схематическое изображение сосудистой сети матки и плаценты (красная - артериальная; синяя - венозная) у небеременных, беременных и сразу после родов. Маточные артерии отходят от внутренних подвздошных артерий и разветвляются на дугообразные артерии, пересекающие матку горизонтальными кольцами. Аркуатные дают начало радиальным артериям, которые проникают в стенку матки, заканчиваясь базальными артериями, кровоснабжающими базальную зону эндометрия (теперь децидуализированного), и спиральными артериями, кровоснабжающими функциональную зону эндометрия и плаценты. Спиральные артерии состоят из зоны соединения во внутреннем миометрии и децидуального сегмента. При беременности А-В анастомозы (красный и синий) формируются в плацентарном ложе и сохраняются в ближайшем послеродовом периоде

4.2. Показатели функции эндотелия у обследованных пациенток

Всем пациенткам с преэклампсией проводилось исследование функции эндотелия методом ЭЗВД ПА.

Таблица 18 - Состояние сосудодвигательной функции эндотелия у женщин с физиологической беременностью. Изменение диаметра ПА в ответ на стимуляцию эндотелия

Показатель	Группа III n=20	
	3	3'
Диаметр ПА исходный, мм	3,9±0,3*	3,7±0,5*
Диаметр ПА сразу после декомпрессии, мм	4,6±0,4**	4,5±0,5**
Прирост диаметра ПА сразу после декомпрессии (мм)	0,7±0,1	0,8±0,0 P _{3-3'} >0,05
Прирост диаметра ПА сразу после декомпрессии (%)	+19%	+22%
∅ ПА через 1 мин после декомпрессии, мм	5,1±0,5***	4,7±0,4**
Прирост диаметра ПА через 1 мин после декомпрессии (мм)	1,2±0,2	1,0±0,1 P _{3-3'} >0,05
Прирост диаметра ПА через 1 мин после декомпрессии (%)	+32%	+27%

P_{*,*}}<0,05

P_{*,**}}<0,05

Из приведенных данных видно, что при неосложненной беременности (контрольная группа) прирост диаметра ПА после компрессионной пробы более 10% (что считается физиологическим ответом на стимуляцию эндотелия) отмечался у всех обследованных пациенток данной группы: сразу и через 1 мин после декомпрессии 19% и 32% и при повторном обследовании 22% и 27%, соответственно. Таким образом, при повторном измерении наблюдались примерно такие же показатели, т. е. без снижения.

Таблица 19 - Состояние сосудодвигательной функции эндотелия у женщин с физиологической беременностью. Изменение ПСС ПА в ответ на стимуляцию эндотелия

Показатель	Группа III n=20	
	3	3'
ПСС ПА исходный, см\с	33,1±5,4	34,0±3,6 p _{3-3'} >0,05
ПСС ПА после декомпрессии, см\с	34,9±5,7	36,2±6,0 P _{3-3'} >0,05
Прирост ПСС ПА сразу после декомпрессии (см\с)	1,8±0,3	2,2±2,4
Прирост ПСС ПА сразу после декомпрессии (%)	+5,4%	+6,5%
ПСС ПА через 1 мин после декомпрессии, см\с	39,4±6,9	37,3±4,1 p _{3-3'} >0,05
Прирост ПСС ПА через 1 мин после декомпрессии (см\с)	6,3±1,5	3,3±0,5
Прирост ПСС ПА через 1 мин после декомпрессии (%)	+19,0%	+9,7%

Примечания: P_{..*}<0,05; P_{..**}<0,05

P- достоверность отличия от показателя по группам (указаны подстрочным шрифтом).

При этом скорость кровотока при физиологическом течении беременности, в ответ на проведение манжеточной пробы, возрастала на 5,4% и 19%, при включении в исследование, и на 6,5% и 9,7% при повторном исследовании на большем сроке гестации, т. е. аналогично как и с диаметром – прогрессирование беременности не сопровождалось значимым снижением ПСС ПА.

Таблица 20 - Состояние сосудодвигательной функции эндотелия у женщин с беременностью, осложненной преэклампсией. Изменение диаметра ПА в ответ на стимуляцию эндотелия

Показатель	Группа I n=42		Группа II n=55	
	1	1'	2	2'
Диаметр ПА исходный, мм	3,9±0,5	3,8±0,4 P _{1-1'} >0,05	3,8±0,7* P ₁₋₂ >0,05	3,7±0,4* P _{1'-2'} >0,05
Диаметр ПА сразу после декомпрессии (мм)	4,1±0,7	3,9±0,5	4,4±0,6* *	4,4±0,5**
Прирост диаметра ПА сразу после декомпрессии (мм)	0,2±0,2	0,1±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1
Прирост диаметра ПА сразу после декомпрессии (%)	(+5%)	(+3%) P _{1-1'} >0,05	(+15%) P ₁₋₂ >0,05	(+19%) p _{1'-2'} >0,05
Диаметр ПА через 1 мин после декомпрессии (мм)	4,2±0,5	3,7±0,6	4,6±0,3* **	4,4±0,4** *
Прирост диаметра ПА сразу после декомпрессии (мм)	0,3±0,0	-0,1±0,2	0,8±0,4	0,7±0,0
Прирост диаметра ПА сразу после декомпрессии (%)	(+7%)	(-3%) p _{1-1'} >0,05	(+21%) P ₁₋₂ >0,05	(+19%) p _{1'-2'} >0,05

Примечания: P*.*.*<0,05; P*.*.*.*<0,05

В I группе достоверного увеличения диаметра ПА не было ни сразу после проведения компрессионной пробы, ни через 1 минуту, аналогичная картина

наблюдалась и при повторном исследовании, что свидетельствует об отсутствии физиологического ответа эндотелия в ответ на механическое раздражение.

Во II группе отметили повышение диаметра ПА в ответ на компрессионную пробу более, чем на 10% как сразу после исследования (15%), так и через 1 минуту – 21%, что говорит о сохранности компенсаторных механизмов во II группе беременных. При повторном исследовании также отмечен прирост – на 19% и 19%. Различия между группами (I и II) были достоверны.

Таблица 21 - Состояние сосудодвигательной функции эндотелия у женщин с беременностью, осложненной преэклампсией. Изменение ПСС ПА в ответ на стимуляцию эндотелия

	Группа I n=42		Группа II n=55	
	1	1'	2	2'
ПСС ПА исходный, см\с	33,9±6,1	32,9±4,9 * p _{1-1'} >0,05	31,1±6,4 P ₁₋₂ >0,05	31,1±4,8* p _{1'-2'} >0,05
ПСС ПА после декомпрессии, см\с	32,0±3,9	29,9±5,2** P _{1-1'} >0,05	29,8±4,2 P ₁₋₂ >0,05	29,5±4,9** P _{1'-2'} >0,05
Прирост ПСС ПА сразу после декомпрессии (см\с)	-1,9±2,2	-3,0±0,3	-1,3±2,2	-1,6±0,1
Прирост ПСС ПА сразу после декомпрессии (%)	(-6%)	(-9%)	(-4%)	(-5%)
ПСС ПА через 1 мин после декомпрессии, см\с	30,1±3,9	30,9±3,7 p _{1-1'} >0,05	29,0±4,4 P ₁₋₂ >0,05	28,1±5,9 p _{1'-2'} >0,05
Прирост ПСС ПА через 1 мин после декомпрессии (см\с)	-3,8±2,2	-2,0±1,2	-2,1±2,0	--3,0±1,1
Прирост ПСС ПА через 1 мин после декомпрессии (%)	(-11%)	(-6%)	(-7%)	(-10%)

Примечания: P_{.*.*}<0,05; P_{.*.*.*}<0,05

Скорость кровотока при беременности, осложненной преэклампсии, в ответ на проведение манжеточной пробы сразу и через 1 минуту снижалась на 6% и 9%, при включении в исследование, и на 9% и 6% при повторном исследовании на большем сроке гестации в I группе и во II группе - на 4% и 7%, а также 5% и 10%, соответственно.

Таблица 22 - Состояние сосудодвигательной функции эндотелия у обследованных пациенток

Показатель	Группа I n=42		Группа II n=55		Группа III n=20	
	1	1'	2	2'	3	3'
Диаметр ПА исходный, мм	3,9±0,5 P _{1-1'} >0,05	3,8±0,4	3,8±0,7 P ₁₋₂ >0,05	3,7±0,4 P _{1'-2'} >0,05	3,9±0,26 P ₁₋₃ >0,05	3,7±0,5 P _{1'-3'} >0,05
Диаметр ПА сразу после декомпресс, мм	4,1±0,7 (+5%) p _{1-1'} >0,05	3,9±0,5 (+3%)	4,4±0,6 (+15%) P ₁₋₂ >0,05	4,4±0,5 (+18%) p _{1'-2'} >0,05	4,6±0,4 (+19%) P ₁₋₃ >0,05	4,5±0,5 (+22%) p _{1'-3'} >0,05
∅ ПА через 1 мин после декомп, мм	4,2±0,5 (+7%) p _{1-1'} >0,05	3,7±0,6 (+2%)	4,6±0,3 (+20%) P ₁₋₂ >0,05	4,4±0,4 (+18%) p _{1'-2'} >0,05	5,1±0,5 (+32%) P ₁₋₃ >0,05	4,7±0,4 (+27%) p _{1'-3'} >0,05
ПСС ПА исходный, см\с	33,9±6,1 p _{1-1'} >0,05	32,9±4,9	31,1±6,4 P ₁₋₂ >0,05	31,1±4,8 p _{1'-2'} >0,05	33,1±5,4 P ₁₋₃ >0,05	34,0±3,6 p _{1'-3'} >0,05
ПСС ПА после декомп, см\с	32,0±3,9 (-6%) p _{1-1'} >0,05	29,9±5,2 (-9%)	29,8±4,2 (-4%) P ₁₋₂ >0,05	29,5±4,9 (-5%) p _{1'-2'} >0,05	34,9±5,7 (+6%) P ₁₋₃ >0,05	36,2±6,0 (+6%) p _{1'-3'} >0,05
ПСС ПА 1 мин после декомп, см\с	30,1±3,9 (-11,2%) p _{1-1'} >0,05	30,9±3,7 (-6%)	29,0±4,4 (-7%) P ₁₋₂ >0,05	28,1±5,9 (-10%) p _{1'-2'} >0,05	39,4±6,9 (+16%) P ₁₋₃ >0,05	37,3±4,1 (+10%) p _{1'-3'} >0,05

Примечания:

- В скобках представлены изменения в процентах по сравнению с исходными показателями (до компрессии)
- P- достоверность отличия от показателя по группам (указаны подстрочным шрифтом).

Таким образом, у беременных с преэклампсией в ответ на проведение манжеточной пробы отмечается снижение ПСС ПА как при благоприятном течении преэклампсии, так и при неблагоприятном. Однако, неблагоприятное течение беременности сопровождается отсутствием прироста диаметра ПА в ответ на манжеточную пробу в отличие от II группы.

Суммарно изменения в ответ на проведение пробы представлена в Таблице 22.

Из представленных данных видно, что при неосложненной беременности (контрольная группа) прирост диаметра ПА после компрессионной пробы более 10% отмечался в обеих подгруппах обследованных пациенток. У пациенток контрольной группы сразу после декомпрессии увеличение диаметра ПА составило 19%, а через 1 минуту – 32%, в среднем – 25,5%. В подгруппе пациенток 3' соответственно – 22% и 27%, в среднем – 35,5%. Это свидетельствуют о том, что в течение физиологически протекающей беременности функция эндотелия сохранена. Увеличение ПСС составило в подгруппе пациенток при сроке беременности 28-34 нед сразу после декомпрессии 6%, через 1 минуту - 16% (в среднем – 11%), а при сроке беременности 35-40 недель соответственно - 6% и 10% (в среднем – 8%). Таким образом, у здоровых беременных после проведения компрессионной пробы наблюдается увеличение ПСС. Из полученных данных следует, что при физиологически протекающей беременности и при отсутствии каких-либо факторов, осложняющих ее течение, функция эндотелия сохранена. Несмотря на то, что беременность сопровождается определенными гормональными, иммунологическими, гемостазиологическими изменениями, направленными на нормальное функционирование фетоплацентарной системы и компенсацию предстоящей кровопотери в родах, эндотелий не реагирует на эти изменения, оставаясь в фазе компенсации в условиях возрастающих требований к сосудистой системе, хотя и на фоне, по-видимому, повышенной секреторной активности эндотелиоцитов.

При развитии умеренной преэклампсии наблюдаются определенные изменения функции эндотелия по сравнению со здоровыми беременными. Из

полученных данных следует, что у пациенток I группы при первичном исследовании наблюдаются процессы дисфункции эндотелия. Диаметр ПА сразу после декомпрессии увеличивается лишь на 5%, а через 1 минуту – на 7% по сравнению с исходной величиной. Аналогичная картина наблюдается и при повторном исследовании. Данные показатели достоверно отличаются от показателей контрольной группы, и расценивались как признак эндотелиальной дисфункции, т. к. прирост диаметра артерии был менее 10% от исходной величины. Отмечено также снижение ПСС плечевой артерии в отличие от контрольной группы, у пациенток которой показатели ПСС увеличивались после декомпрессии. У пациенток II группы увеличение диаметра ПА после декомпрессии достоверно отличалось от соответствующих показателей контрольной группы. Тем не менее, этот прирост был менее 10% от исходных величин, т. е. не может рассматриваться как показатель эндотелиальной дисфункции у пациенток этой группы. Такая закономерность наблюдалась у пациенток этой группы как при первом исследовании, так и при повторном. У пациенток II группы отмечено уменьшение ПСС ПА в отличие от контрольной группы. Нами было изучены изменения сосудодвигательной функции эндотелия у пациенток I и II групп в динамике на фоне проводимого лечения.

4.3. Показатели системы гемостаза у обследованных пациенток

Нами были изучены основные показатели системы гемостаза у пациенток с осложненной преэклампсией. Полученные данные представлены в Таблице 23 и 24

Таблица 23 - Основные показатели системы гемостаза у обследованных пациентов

Показатели		Группа 1 n=42		Группа 2 n=55		Контр. гр. n=20 3
		1	1'	2	2'	
Тромбо- эластограм- ма	R+K (мм)	12,9±3,7*	16,8±4,1* ▲	14,1±2,9*	18,5±3 ▲	19,5±3,1
	Ma (мм)	58,3±4,8*	50,3±3,2 ▲	54,3±5,1*	48,4±4,3 ▲	49,2±2,4
	ИТП (y.e.)	16,3±0,5*	15,8±0,8*	17,1±0,8*	11,9±0,9 ▲	12,6±0,7
Кол-во тромбоц., x10 ⁹ /л		164,8±17,11 *	168,3±3,8*	181,3±7,36*	194,4±9,2* ▲	223,83±27, 6*
Агрегация тромбоцитов, (инд.- АДФ),%		83,5±4,0* p _{1-1'} >0,05 p ₁₋₃ <0,05	81,2±3,2* P _{1'-3} <0,05	81,3±2,1* P ₂₋₃ <0,05	66,3±4,0 ▲ P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} <0,05 P _{2'-3} >0,05	64,5 ± 3,5
АЧТВ, сек.		30,2±1,4*	30,9±1,3*	30,6±2,3*	31,9±3,0 ▲	32,3 ± 1,5
Протромбин. индекс, %		116,9±3,5*	108,3±3,1 ▲	114,2±4,1*	107,5±2,8 ▲	106,9 ± 2,5
Тромбиновый тест, сек.		16,1± 0,5	15,8±0,3	15,9±0,2	16,2±0,8	16,3 ± 0,4
Фибриноген, г/л		5,2± 0,4*	4,8±0,5 ▲	5,6±0,3*	4,9±0,8- ▲	4,6±0,3
Антитромбин Ш, %		89,7±2,0*	87,8±3,4*	86,4±3,1*	96,4±5,1 ▲	95,7 ± 2,5
РФМК в плазме, мг/100 мл		12,9±1,7* p _{1-1'} <0,05 P ₁₋₃ <0,05	9,4±1,3* ▲ P _{1'-3} <0,05	11,9±2,1* P ₂₋₃ <0,05	6,3±1,9* ▲ P _{1'-2'} <0,05 P _{2'-3} <0,05.	3,7 ± 1,4
D-димер, нг/мл		836± 27* P _{1-1'} >0,05 P ₁₋₃ <0,05	792±32* ▲ P _{1'-3} <0,05	812±31* P ₂₋₃ <0,05 P _{2-2'} <0,05	590±43 ▲ P _{1'-2'} >0,05 P _{2-2'} <0,05	540 ± 21

Таблица 24 - Показатели системы гемостаза у пациенток с осложненной преэклампсией

Показатели		Группа 1 n=42		Группа 2 n=55	
		1	1'	2	2'
Тромбо- эластограм- ма	R+K (мм)	12,9±3,7*	16,8±4,1* ▲	14,1±2,9*	18,5±3 ▲
	Ma (мм)	58,3±4,8*	50,3±3,2 ▲	54,3±5,1*	48,4±4,3 ▲
	ИТП (y.e.)	16,3±0,5*	15,8±0,8*	17,1±0,8*	11,9±0,9 ▲
Кол-во тромбоц., x10 ⁹ /л		164,8±17,11 *	168,3±3,8*	181,3±7,36 *	194,4±9,2* ▲
Агрегация тромбоцитов, (инд.- АДФ),%		83,5±4,0* p _{1-1'} >0,05 p ₁₋₃ <0,05	81,2±3,2* P _{1'-3} <0,05	81,3±2,1* P ₂₋₃ <0,05	66,3±4,0 ▲ P _{1'-2'} <0,05 P _{2-2'} <0,05 P _{2'-3} >0,05
АЧТВ, сек.		30,2±1,4*	30,9±1,3*	30,6±2,3*	31,9±3,0 ▲
Протромбин. индекс, %		116,9±3,5*	108,3±3,1 ▲	114,2±4,1*	107,5±2,8 ▲
Тромбиновый тест, сек.		16,1± 0,5	15,8±0,3	15,9±0,2	16,2±0,8
Фибриноген, г/л		5,2± 0,4*	4,8±0,5 ▲	5,6±0,3*	4,9±0,8. ▲
Антитромбин Ш, %		89,7±2,0*	87,8±3,4*	86,4±3,1*	96,4±5,1 ▲
РФМК в плазме, мг/100 мл		12,9±1,7* p _{1-1'} <0,05 P ₁₋₃ <0,05	9,4±1,3* ▲ P _{1'-3} <0,05	11,9±2,1* P ₂₋₃ <0,05	6,3±1,9* ▲ P _{1'-2'} <0,05 P _{2'-3} <0,05.
D-димер, нг/мл		836± 27* P _{1-1'} >0,05 P ₁₋₃ <0,05	792±32* ▲ P _{1'-3} <0,05	812±31* P ₂₋₃ <0,05 P _{2-2'} <0,05	590±43 ▲ P _{1'-2'} >0,05 P _{2-2'} <0,05

Где *-достоверность отличия от показателя контрольной группы (p <0,05)
▲ - достоверность отличия от показателя до начала лечения (p <0,05).

Из полученных данных следует, что изменения показателей гемостаза у пациенток с умеренной преэклампсией под влиянием лечения имеют разнонаправленный характер. На тромбоэластограмме пациенток I группы отмечается достоверное увеличение показателя R+K (времени начала образования сгустка или время коагуляции), хотя этот показатель и не достигает нормальных величин. В отличие от этого, у пациенток II группы наблюдается достоверное увеличение данного показателя на фоне лечения вплоть до нормальных показателей. Уровень Ma (максимальная амплитуда) - показатель, который характеризует структурную коагуляцию – структурные свойства сгустка, достоверно снижается под влиянием лечения вплоть до нормальных величин в обеих группах пациенток с умеренной преэклампсией. В то же время показатель ИТП-относительная величина обеих предыдущих величин – достоверно снижается до нормальных показателей лишь во II группе. Показатели тромбоэластографии свидетельствуют о том, что под влиянием комплексной терапии с включением антикоагулянтов и антиагрегантов наблюдаются достоверные изменения хронометрической коагуляции в обеих группах, причем нормальных величин она достигает лишь во II группе пациенток, а показатель структурной коагуляции приближается к показателям здоровых беременных в обеих группах. Количество тромбоцитов под влиянием лечения у пациенток I группы достоверно не изменяется, а во II группе отмечается их увеличение, хотя этот показатель и не достигает нормальных величин. В то же время агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, под влиянием комплексного лечения достоверно уменьшалась и достигала нормальных величин лишь у пациенток II группы. Тромбоцитопения при преэклампсия обычно объясняется уменьшением жизни тромбоцитов, их ускоренном метаболизме и быстром разрушении [45]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что прямая связь между агрегацией тромбоцитов и уровнем тромбоцитопении у пациенток с преэклампсией не прослеживается. Уменьшение уровня агрегации тромбоцитов во II группы, возможно, связано с более длительным лечением антикоагулянтами и антиагрегантами пациенток этой группы или с более выраженными

дистрофическими изменениями в мембранах эпителия и дисфункцией эндотелиальных клеток у пациенток I группы, что является триггером внутрисосудистой агрегации тромбоцитов [7; 133]. НМГ обладают большей противотромботической активностью, чем гепарин, которая, в основном, зависит от влияния на фактор Ха, а также высвобождением из эндотелия антиагрегантных субстанций (простаглицина) [3]. Подобная закономерность наблюдается и при исследовании АЧТВ – одного из основных показателей состояния плазменного звена системы гемостаза. Под влиянием лечения данный показатель приходит к нормальным величинам лишь у пациенток II группы, в то время как в I группе нами не отмечено достоверного изменения АЧТВ. Возможно, это также связано или с более длительным применением антикоагулянтов и антиагрегантов или с более глубокими изменениями микроциркуляции и гемостаза у пациенток I группы. Другой показатель плазменного звена системы гемостаза – протромбиновый индекс под влиянием лечения приходит в норму у пациенток обеих групп. Тромбиновое время, по полученным нами данным, у больных преэклампсией каких-либо достоверных изменений не претерпевает. Уровень фибриногена у пациенток с умеренной преэклампсией достоверно повышен по сравнению с контрольной группой, а на фоне проводимого лечения, по нашим данным, этот показатель снижается и приближается к нормальным показателям. В то же время показатель антикоагулянтной системы – антитромбин III, повышенный в обеих группах, только во II группе в ответ на проводимую терапию достоверно приближается к нормальным для беременных значениям. При этом, в I группе этот показатель остается пониженным, несмотря на проводимое лечение. Показатели ДВС-синдрома – Д-димер и РФМК при беременности, осложненной умеренной преэклампсией достоверно повышены. При этом на фоне лечения у пациенток I группы эти показатели достоверно снижаются, однако, так и не достигают нормальных величин. В отличие от этого у пациенток II группы аналогичная картина наблюдается в отношении показателя РФМК, а уровень Д-димера достоверно снижается и приближается к нормальным величинам. Т. е. у

пациенток II группы можно проследить тенденцию к нормализации коагуляционного гемостаза в отличие от I группы, у пациенток которой признаки ДВС-синдрома сохраняются, несмотря на проводимое лечение.

Таким образом, у пациенток с умеренной преэклампсией отмечаются достоверные изменения всех изучаемых показателей (функции эндотелия, маточно-плодово-плацентарного кровотока, гемостаза). Характер этих изменений у пациенток I и II групп несколько отличаются друг от друга. В I группе, у пациенток которой комплексное лечение преэклампсии оказалось неэффективным и которые были родоразрешены в связи с неэффективностью терапии преэклампсии или ухудшением состояния, отмечались признаки дисфункции эндотелия, уже начиная со срока беременности 28-34 недели. В отличие от этого, при исследовании функции эндотелия у пациенток II группы, у которых комплексное лечение преэклампсии оказало положительный эффект и, в связи с чем, имелась возможность пролонгировать беременность до срока доношенного плода, подобных изменений нами не отмечено. Причем, в I группе изменения эндотелиальной функции не исчезали на фоне проводимого лечения. Наряду с этим наблюдаются изменения и маточно-плодово-плацентарного кровотока у пациенток с преэклампсией, хотя выраженность этих изменений у пациенток I и II групп была несколько различной. И в I, и во II группах наблюдаются изменения всех показателей как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровотока, но, наряду с этим, кровотоков в аркуатных артериях во II группе изменен по сравнению с контрольной группой в меньшей степени, чем у пациенток I группы. Изменения при плацентации в ранних сроках, характерные для больных преэклампсией, сохраняются и в более поздние сроки. Именно нарушения процессов ремоделирования аркуатных артерий в самые ранние сроки беременности, согласно данным литературы, являются причиной развития преэклампсии. На фоне проводимого лечения маточно-плодово-плацентарный кровоток у пациенток I группы достоверных изменений не претерпевает, в то время как во II группы мы наблюдаем нормализацию показателей как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного

кровотока. При исследовании системы гемостаза мы отметили изменения всех звеньев системы у пациенток с умеренной преэклампсии, характерные для состояния гиперкоагуляции. На фоне проводимого лечения с включением антикоагулянтов (НМГ) и антиагрегантов у пациенток II группы наблюдаются нормализация показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, за исключением РФМК. В отличие от этого у пациенток I группы отмечается нормализация лишь показателей структурной коагуляции, протромбинового индекса и фибриногена. Другие показатели системы гемостаза (хронометрической коагуляции, РФМК, Д-димера) достоверно улучшаются под влиянием лечения, но не достигают нормальных величин. В то же время количество тромбоцитов, уровень их агрегации, АЧТВ, антитромбин III под влиянием проводимого лечения достоверных изменений не претерпевают. Таким образом, у пациенток I группы имеются более выраженные изменения эндотелиальной функции и, соответственно, гемостаза. При этом под влиянием лечения наблюдаются положительные изменения, и даже нормализация некоторых показателей гемостаза, в то время как уровень дисфункции эндотелия не претерпевает достоверных изменений. Этот факт можно объяснить действием антикоагулянтов и антиагрегантов или более глубокими нарушениями микроциркуляции у пациенток I группы. В любом случае, определение наличия признаков эндотелиальной дисфункции может более точно отражать характер изменений микроциркуляции, эффективность лечения больных преэклампсией, что имеет существенное диагностическое значение и может быть использовано, наряду с оценкой клинических данных и других дополнительных методов исследования в качестве критериев тяжести преэклампсии.

4.4. Результаты определения естественных антиоксидантов – каротиноидов

На первом этапе исследовались спектральные особенности плазмы крови пациентов с различной формой преэклампсии относительно здоровой группы.

На Рисунке 3 показаны исходные спектральные данные здоровой группы и группы с преэклампсией. Были обнаружены следующие характерные Рамановские пики каротиноидов: 873, 952, 1003, 1152, 1279, 1443, 1496, 1513, 1533, 2155, 2300, 2512, 2655, 2919 cm^{-1} .

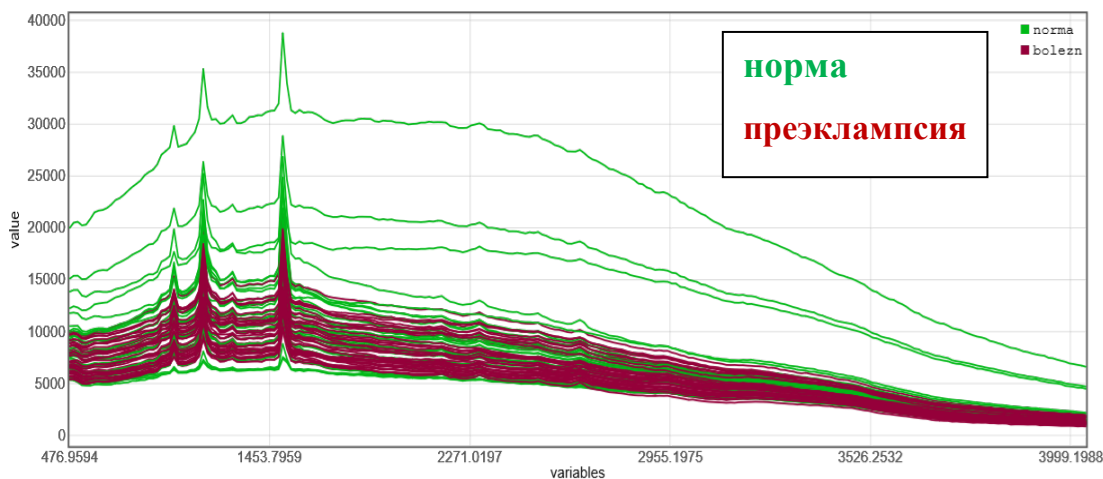
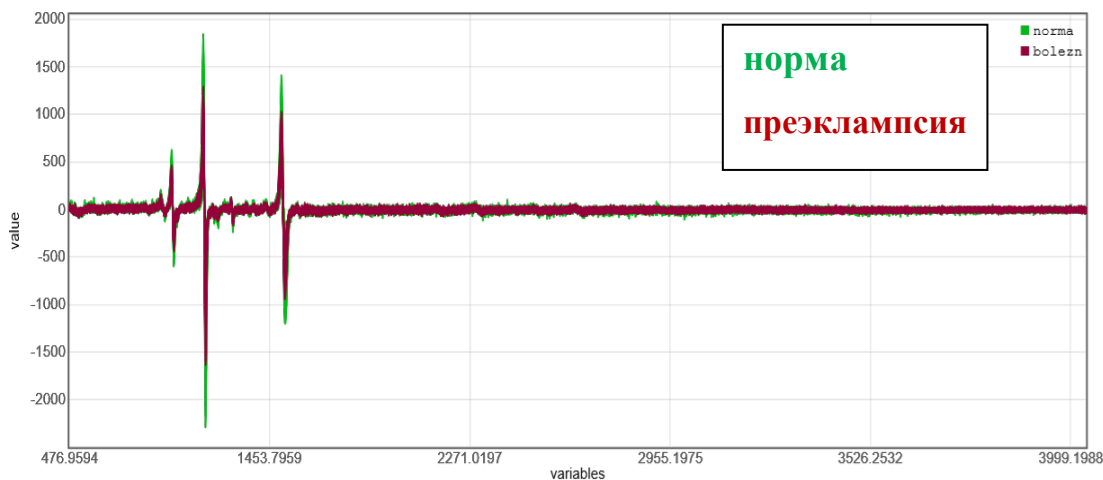


Рисунок 3 - Исходные (необработанные) Раман-люминесцентные спектры плазмы крови группы здоровых женщин (зеленые спектры) в сравнении со спектрами плазмы крови пациенток с преэклампсией (красные спектры)

На Рисунке 4 - показаны обработанные спектральные данные после применения алгоритма вычитания люминесцентного фона методом Савицкого-Голя (Рисунок 4А) и Baseline ALS (Рисунок 4Б)

А



Б

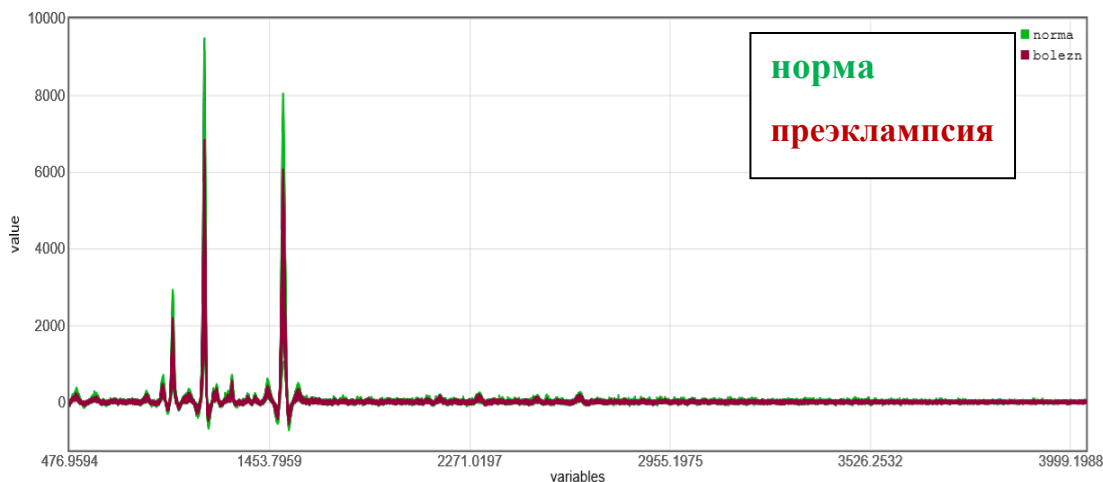


Рисунок 4 (А,Б) - Спектральные данные плазмы крови женщин из здоровой группы (зеленый цвет) и группы с преэклампсией (красный цвет) после применения алгоритма вычитания люминесцентного фона (А – методом Савицкого-Голея; Б – методом Baseline ALS)

Затем, для преобработанных данных строились модели PLS-DA для разделения класса «нормы» и «преэклампсии» (Рисунок 5). При построении модели PLS-DA осуществлялась проверка поведения построенной модели на «независимых» данных с использованием кросс-валидации. В результате для обоих методов вычитания люминесцентного фона модели на проверочном наборе данных показали одинаковые значения.

Для того чтобы модель для разделения классов PLS-DA была устойчива в данном случае возможно использование только двух векторов нагрузок.

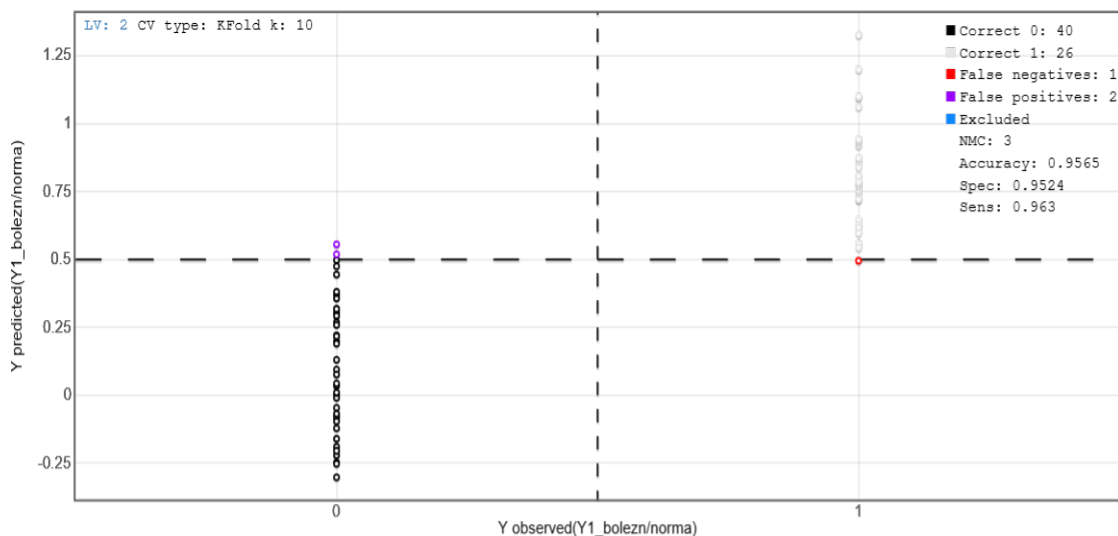
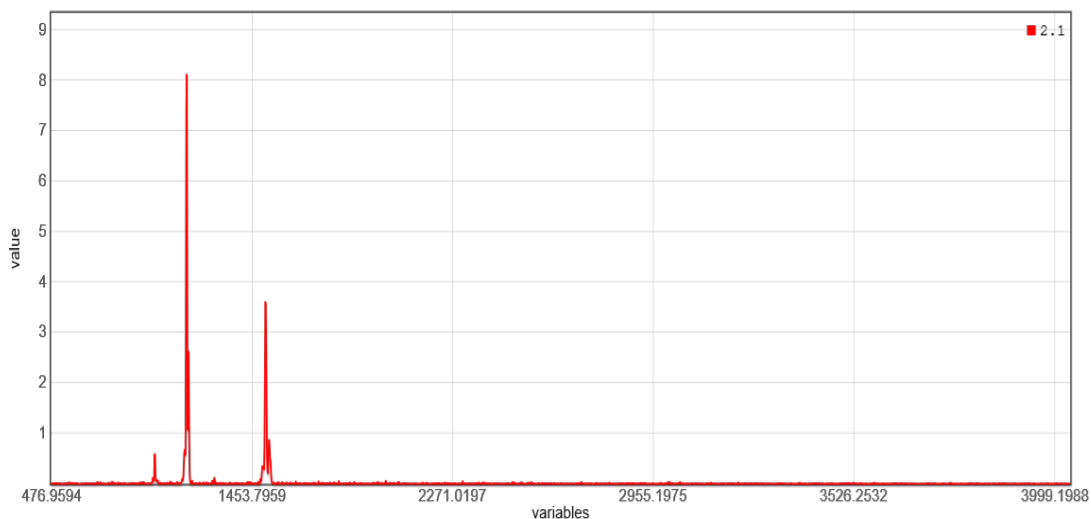


Рисунок 5 - Результат использования модели PLS-DA для разделения классов «нормы» и «преэклампсии». Точность разделения данных классов составляет 96% на калибровочном наборе данных

Аналогичный подход был выполнен для разделения двух форм заболевания «умеренная преэклампсия» и «тяжелая преэклампсия». В этом случае точность разделения составила 72%.

На Рисунке 6 показаны VIP спектры, показывающие наиболее значимые переменные исходного спектра (Рамановские пики), за счет изменения которых производилось отделение одного класса от другого. Можно отметить, что достаточно сильно поменялось соотношение линий 1155 см^{-1} и 1513 см^{-1} в VIP спектрах и вклад по интенсивности от линии каротиноидов 1513 см^{-1} повысился при разделении двух форм заболеваний по сравнению с разделением классов «нормы» и «преэклампсии». При этом для полосы $1490\text{--}1535\text{ см}^{-1}$ происходит разделение исходного пика на три пика 1496 , 1513 и 1533 см^{-1} . Это может быть вызвано тем, что меняется вклад отдельных типов каротиноидов при разделении вкладов. Так, например, пик 1496 см^{-1} возникает из-за наличия колебания связи $\text{C}=\text{C}$ в бактериоруберине и β -каротине. Основной вклад в изменение интенсивности пика 1513 см^{-1} вносят колебания связей в β -каротине, астаксантине, миксоксантофилле, ликопине, деиноксантине и спириллоксантине, а за возникновение пика 1533 см^{-1} отвечают такие каротиноиды, как неоксантин, фукоксантин, диадиноксантин и т.д.

А



Б

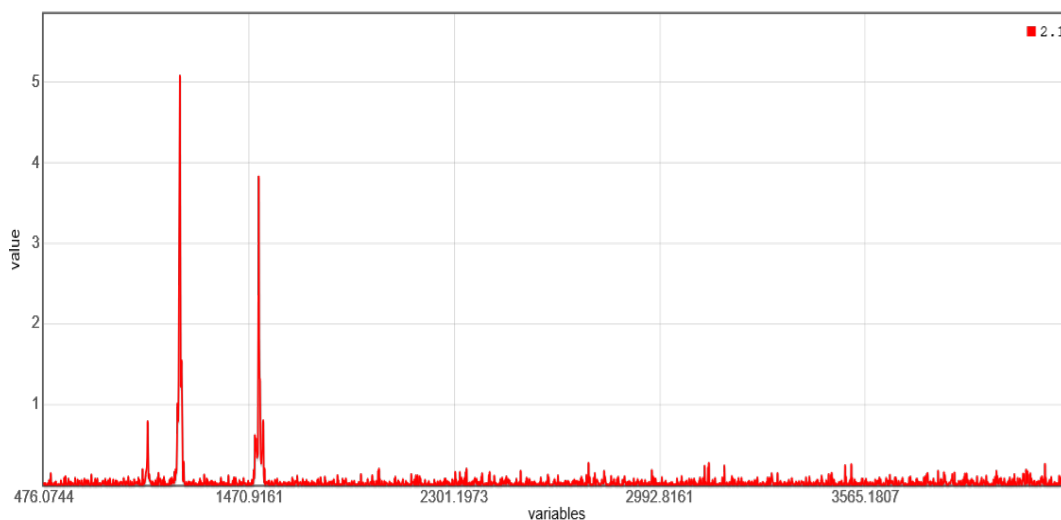


Рисунок 6 (А,Б) - VIP спектры: А – при разделении классов «норма» и «преэклампсии»; Б - при разделении двух форм заболевания «умеренная преэклампсия» и «тяжелая преэклампсия»

Из полученных нами результатов концентрация каротиноидов в плазме крови при физиологической беременности достоверно выше, чем при преэклампсии. При тяжелой форме преэклампсии концентрация каротиноидов выше, чем при умеренной форме преэклампсии. Возможно, это вызвано тем, что в случае тяжелой формы преэклампсии организм пытается восстановить тонкий баланс окислительно-восстановительных процессов за счет выработки большого количества антиоксидантов для защиты от обширного окислительного стресса.

На Рисунке 7 - представлены значения нормированной интегральной интенсивности Рамановского рассеяния каротиноидов. Из приведенных данных видно, что концентрация каротиноидов в плазме крови в норме в 2 раза выше, чем при преэклампсии, а в случае тяжелой формы преэклампсии концентрация каротиноидов на 20% выше, чем при умеренной форме преэклампсии

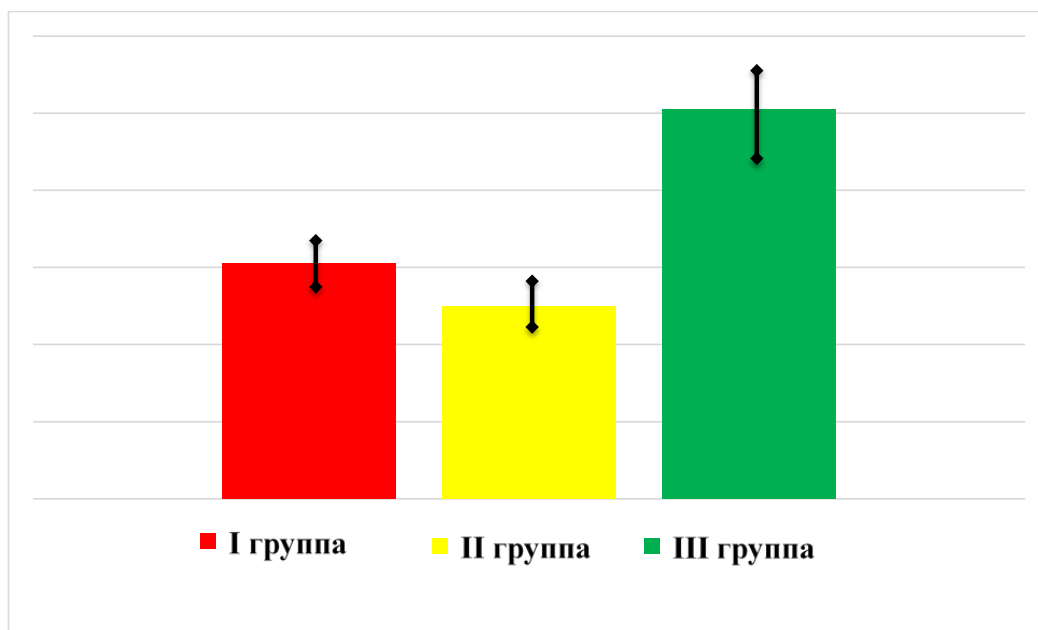


Рисунок 7 - Интегральная интенсивность Рамановского рассеяния каротиноидов; $P < 0,05$

В результате проведенных нами исследований было установлено, что концентрация каротиноидов в плазме крови у женщин при физиологически протекающей беременности была достоверно выше, чем у беременных с преэклампсией – этот факт хорошо согласуется с литературными данными, из которых следует, что уровни β -каротина и ликопина были значительно ниже у женщин с преэклампсией. В случае тяжелой формы преэклампсии концентрация каротиноидов выше, чем при умеренной форме преэклампсии. Это, вероятно, вызвано тем, что при тяжелой форме преэклампсии в организме развиваются компенсаторные механизмы сохранения или восстановления тонкого баланса

окислительно-восстановительных процессов. Эти реакции стремятся компенсировать дисбаланс за счет выработки большого количества антиоксидантов для защиты большого окислительного стресса.

Таким образом, дальнейшее развитие данной методики является чрезвычайно перспективным с целью создания простой и доступной экспресс-диагностики преэклампсии и мониторинга течения данного заболевания.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема преэклампсии в современном акушерстве остается актуальной в связи с тем, что преэклампсия остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, а патогенез заболевания до конца не ясен, возможности лечения ограничены, и последствия для пациентки и новорожденного зачастую остаются надолго, иногда на всю жизнь. Несмотря на большое количество научных исследований, публикаций, сообщений о ведущей роли тех или иных факторов в возникновении преэклампсии, причины ее развития до конца так и неизвестны [18; 89; 91; 106]. Преэклампсия является уникальным заболеванием в том смысле, что патофизиологические изменения начинаются на ранних сроках, а клинические проявления обычно наблюдаются в середине или в конце беременности [141]. Частота преэклампсии в РФ в 2-3 раза выше, чем в европейских странах, составляя от 17 до 25%, насчитывает до 10-15% всех случаев материнской смертности в мире, а перинатальная смертность при преэклампсии встречается в 5-7 раз чаще [89]. Помимо этого, весьма существенны и материальные потери. В Ирландии, например, расходы на ведение пациенток с преэклампсией составляют от 6,5 до 9,1 млн евро в год при частоте заболевания 5-7% [148], а в США в 2012 году - 2,18 млрд. долл. [245]. Наряду с этим преэклампсия является причиной развития в дальнейшем сахарного диабета, заболевания почек, инсульта [122; 131; 165], а проведенный мета-анализ на основании 22 исследований с более чем 6,4 миллионами женщин, включая более 258 000 пациенток с преэклампсией позволил сделать вывод о том, что преэклампсия связана с 4-кратным увеличением сердечной недостаточности в будущем и 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний [274]. Кроме того, дети, рожденные у матерей с преэклампсией, имеют предрасположенность к гипертензии, инсулинорезистентности и сахарному диабету, неврологическим проблемам, инсульту и психическим расстройствам на протяжении жизни [137; 187; 221; 271]. Несмотря на

многочисленные работы, посвященные изучению различных аспектов преэклампсии, патогенез преэклампсии остается не вполне ясным [230]. Большинство авторов сходится во мнении, что изменения, приводящие к развитию преэклампсии, начинается на ранних сроках беременности с нарушения процессов ремоделирования спиральных артерий в самые ранние сроки гестации [243], а затем целый каскад событий в цепи патогенеза в конечном итоге приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции, которая и является основой симптоматических проявлений [186; 221], развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), приводящие к полиорганной недостаточности [46]. Предлагается рассматривать два этапа развития преэклампсии, первым из которых является реконструирование неполной спиральной артерии, а вторая стадия включает дисрегулирурованную маточно-плацентарную перфузию и плацентарный окислительный стресс [229]. Прогностическое значение имеет лишь совокупность клинических, лабораторных, инструментальных данных для прогнозирования развития и течения преэклампсии.

Что касается тяжелой преэклампсии, то при обоснованном диагнозе тяжелой преэклампсии после стабилизации состояния пациентки и, при необходимости, проведения курса профилактики РДС плода показано родоразрешение, т. к. другого метода оказания адекватной помощи не существует [34; 66; 89]. В то же время при умеренной преэклампсии большинство авторов [34; 224], в том числе ВОЗ [270], рекомендует выжидательную тактику, хотя, с другой стороны, тактика ведения пациенток с умеренной преэклампсией при сроке до 34 недель является дискутабельной, т.к. «продолгование» беременности с целью стабилизации состояния больной и проведения профилактики РДС плода, является по сути лишь затягиванием времени перехода умеренной преэклампсии в тяжелую [14; 73]. В такой ситуации крайне актуальный является проблема поиска дополнительных объективных критериев оценки тяжести состояния до появления клинических симптомов полиорганной недостаточности, когда, возможно, родоразрешение

проводится с опозданием и риск материнских осложнений резко возрастает, вплоть до гибели женщины [15; 73]. Признается, что при преэклампсии в 34-36 недель беременности пока еще нет четкой, статистически обоснованной тактики ведения и необходимо индивидуально сопоставлять преимущества пролонгирования беременности и родоразрешения, что определяется в первую очередь тяжестью преэклампсии и состоянием плода [86; 215]. Для оценки степени тяжести преэклампсии мы использовали критерии, предложенные European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology [247].

В соответствии с поставленной целью работы был проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 97 пациенток с клиническими проявлениями умеренной преэклампсии и у 20 пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа). В результате анализа течения беременности у пациенток с умеренной преэклампсией были выделены II группы пациенток. В I группу вошли пациентки, у которых на фоне проводимого комплексного лечения преэклампсии в условиях акушерского стационара не наблюдалось положительной динамики, в связи с чем они были родоразрешены. Во II группу вошли пациентки с умеренной преэклампсией (диагноз при поступлении в акушерский стационар), у которых на фоне проводимого лечения наступило объективно улучшение общего состояния, стабилизация АД, уменьшение или исчезновение протеинурии и отеков, в связи с чем было возможно пролонгирование беременности, в том числе и в амбулаторных условиях и все они были благополучно родоразрешены. Контрольную группу составили пациентки с физиологически протекающей беременностью. Для более объективной оценки степени тяжести преэклампсии нами, наряду с клиническими данными, применялись дополнительные методы исследования: изучение функции эндотелия с помощью метода ЭЗВД ПА, изучение системы гемостаза и доплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока. В настоящее время эндотелий рассматривается как активно функционирующий орган, а не просто как мембрана, выстилающая внутреннюю поверхность сосудов.

Он синтезирует субстанции, контролирующие, среди прочего, гемостаз, тонус сосудов, сократительную активность миокарда, функцию почек. При этом эндотелий чувствителен к различного рода повреждениям, которые приводят, в том числе, к повышению агрегации и адгезии форменных элементов крови, повышению риска тромбозов. Наряду с этим, эндотелий способен реагировать на различного рода биологически активные вещества с помощью многочисленных рецепторов, находящихся на нем [25; 37; 107; 202]. Согласно современным представлениям, преэклампсия рассматривается как результат развития эндотелиальной дисфункции, возникшей вследствие системного воспалительного ответа [45; 89; 139; 202; 252]. При этом нарушается баланс про- и антикоагулянтных механизмов, уменьшается выработка естественных антикоагулянтов, в 2-3 раза увеличивается выработка эндотелина – мощного вазоконстриктора [45]. Прослеживается естественная связь между нарушением функции эндотелия и коагулопатией при преэклампсии. В связи с этим весьма актуальным, с нашей точки зрения, было сопоставить изменения функции эндотелия и гемостаза для оценки степени тяжести преэклампсии и возможности контроля эффективности терапии умеренной преэклампсии. Имеются данные об изменении показателей доплерометрии еще до клинических проявлений преэклампсии, в ранних сроках беременности, причем комбинация, например, показателей доплерометрии с ангиопоэтином-2 при сроке 16-18 недель может быть использована для прогноза развития ранней ПЭ [192]. Такой показатель как СДО достоверно отличается от контрольной группы уже при сроке беременности 11-14 недель, причем даже у пациенток с умеренной преэклампсией, развившейся в дальнейшем [63]. В более поздних сроках беременности отмечается прямая пропорциональная зависимость между степенью тяжести преэклампсии и нарушениями кровотока в маточных артериях, что может рассматриваться как объективный показатель степени тяжести заболевания независимо от клинических проявлений [54]. В связи с этим мы использовали данные доплерометрии для оценки состояния маточно-плодово-плацентарного

кровотока и возможности объективной оценки, наряду с клиническими проявлениями, состояния пациенток с умеренной преэклампсией.

Данные методы исследования были использованы нами для обследования пациенток с умеренной преэклампсией, поступивших в акушерский стационар для обследования и лечения. В дальнейшем, в ходе обследования и лечения пациентки были разделены на 2 группы по клиническому течению заболевания и по эффективности проводимой терапии преэклампсии. В I группу вошли пациентки, у которых консервативное лечение преэклампсии оказалось неэффективным, положительной динамики в их состоянии не отмечалось, а у ряда пациенток отмечалось объективное ухудшение состояния, в результате чего они были родоразрешены. Показанием к родоразрешению у этой группы пациенток явилось отсутствие эффекта от проводимого лечения – нарастание тяжести преэклампсии. У пациенток II группы в результате проводимого лечения наблюдалось объективно улучшение состояния, что выражалось в стабилизации АД, уменьшение или исчезновение протеинурии и отеков, улучшение плодово-плацентарного кровотока. В результате этого появилась возможность пролонгировать беременность и впоследствии пациентки были благополучно в срок родоразрешены. В результате изучения функции эндотелия методом ЭЗВД ПА нами отмечены определенные изменения эндотелия у пациенток с преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными. Так, у пациенток I группы уже при сроке беременности 28-34 недель наблюдаются процессы дисфункции эндотелия. Диаметр ПА сразу после декомпрессии увеличивается лишь на 5%, а через 1 минуту – на 7% по сравнению с исходной величиной. Аналогичная картина наблюдается и при сроке беременности 35-40 недель. Данные показатели достоверно отличаются от показателей контрольной группы, и расценивались как признак эндотелиальной дисфункции, т. к. прирост диаметра артерии был менее 10% от исходной величины. У пациенток II группы увеличение диаметра ПА после декомпрессии также достоверно отличался от соответствующих показателей контрольной группы. Однако, этот прирост был менее 10% от исходных величин, т. е. не может рассматриваться как показатель

эндотелиальной дисфункции у пациенток этой группы. Такая закономерность наблюдалась у пациенток этой группы как при сроке беременности 28-34 недели, так и при сроке беременности 35-40 недель. Т.е. у пациенток с умеренной преэклампсией, у которых в дальнейшем по мере обследования и лечения в стационаре наблюдалась более выраженная клиника преэклампсии в рамках умеренной степени преэклампсии, неподдающаяся терапии, отмечаются признаки дисфункции эндотелия уже с 28 недели беременности, чего нельзя сказать о пациентках II группы, также с клиникой умеренной преэклампсии, но у которых объективно отмечается улучшение состояния под влиянием проводимого лечения и которые были родоразрешены при доношенной беременности. В литературе имеются данные о том, что эндотелиальная дисфункция развивается еще до клинических проявлений преэклампсии [131; 146; 273]. Применяемый нами метод изучения дисфункции эндотелия основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии [93]. Ишемия и, как следствие, гипоксия создается в результате временной окклюзии плечевой артерии, в ответ на прекращение которой наблюдается постокклюзивный гиперемический эндотелиальный ответ, причем отмечена высокая корреляция функциональной пробы на эндотелиальную дисфункцию с уровнем оксида азота [16; 205]. При преэклампсии отмечается снижение уровня оксида азота [23; 65]. Оксид азота не только вызывает расширение сосудов, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии форменных элементов крови, но и обладает антиагрегантным действием [51]. Одновременно отмечено возрастание в 2-3 раза уровня эндотелина 1, который является самым мощным эндогенным вазоконстриктором [23; 45]. Дисфункция эндотелия определяется, как уменьшение способности эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы и сохраняется или увеличивается способность к образованию сосудосуживающих факторов [37]. Таким образом, прослеживается связь между эндотелиальной дисфункцией при преэклампсии и изменением коагуляционного потенциала крови. В связи с этим мы сочли логичным изучить, наряду с функцией эндотелия, состояние гемостаза у

пациенток с умеренной преэклампсией. У всех обследованных пациенток анализ крови на гемостаз проводился до назначения им антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Полученные нами данные (анализ системы гемостаза было проведено у 30 пациенток с умеренной преэклампсией) указывают на изменения, характерные для гиперкоагуляции, что отражается как в плазменном, так и в тромбоцитарном звене гемостаза. На тромбоэластограмме отмечается уменьшение времен коагуляции (хронометрическая коагуляция) и увеличение показателя максимальной амплитуды (структурная коагуляция), что, наряду с отмеченной нами гиперфибриногенемией, свидетельствует о повышенной склонности крови к тромбообразованию. Одновременно отмечаются изменения количества и свойства тромбоцитов – достоверное увеличение их агрегации на фоне тромбоцитопении. Что касается плазменных факторов свертывания крови, то нами отмечено увеличение их активности, на что указывает укорочение АЧТВ и увеличение протромбинового индекса. Это происходит на фоне уменьшения активности антикоагулянтного звена гемостаза, о чем свидетельствует уменьшение содержания антитромбина Ш. Помимо этого у обследованных пациенток имеются признаки ДВС-синдрома, на что указывает достоверное увеличение показателей РКМФ в плазме и D-димера. Таким образом, у пациенток с преэклампсией наблюдаются изменения во всех звеньях гемостаза: плазменном, тромбоцитарном, антикоагулянтном с признаками развития ДВС-синдрома. На сочетание нарушения коагуляционного потенциала крови с развитием эндотелиальной дисфункции указывают также данные литературы [45; 56; 65; 71]. При нормальном состоянии эндотелия его антикоагулянтная и антитромботическая способность преобладает над прокоагулянтной. В условиях же эндотелиальной дисфункции фенотип эндотелиального слоя изменяется и проявляется его прокоагулянтная активность, а его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую и начинает выделяться тканевой фактор, который является мощным инициатором коагуляции и регулятором воспалительного ответа [45]. Полученные нами данные также указывают на то, что у пациенток с умеренной преэклампсией процессы

эндотелиальной дисфункции и нарушения коагуляции идут параллельно, сочетаются друг с другом. По данным литературы, патологический процесс начинается еще в период плацентации. При физиологической беременности эндотелий, внутренняя эластическая мембрана и гладкомышечные клетки спиральных артерий замещаются клетками трофобласта, в то время как при преэклампсии 30-50% маточных артерий не подвергается трансформации [45; 231; 243; 251], клетки трофобласта не способны скорректировать поведение эндотелиальных клеток и обеспечить физиологический рост сосудов [82], а спиральные артерии сохраняют клетки собственного эндотелия и мышечного слоя, что препятствует их максимальной дилатации и делает их восприимчивыми к вазоактивным стимулам [224]. Однако отмечается, что лишь сочетание сниженного плацентарного кровотока и определенных конституциональных особенностей матери, генетических, поведенческих и экологических факторов («факторов риска») может привести к развитию преэклампсии [232]. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, обуславливает соответствующие изменения гемостаза при преэклампсии. Это происходит вследствие увеличения синтеза эндотелием вазоконстрикторных, тромбогенных субстанций и адгезивных молекул при одновременном снижении содержания оксида азота, обладающего антитромбогенным и вазодилатирующим действием [23; 65]. Изменения в плаценте, характерные для пациенток с преэклампсией сохраняются и в поздние сроки беременности. Об этом свидетельствуют полученные нами данные о состоянии маточно-плодово-плацентарного кровотока, что совпадает с данными литературы о корреляции изменений доплерометрических показателей с частотой регистрации патологических изменений на уровне плаценты [96]. Более того, отмечены особенности кровообращения в маточных артериях уже на ранних этапах гестации (11-14 недель) у пациенток, течение беременности у которых в последующем осложнилось развитием преэклампсии [63].

Если в отношении патогенеза преэклампсии остается много дискуссионных проблем, несмотря на большое количество посвященных этому

исследований, то в отношении акушерской тактики при преэклампсии выработано более или менее единое мнение у большинства авторов. Сущность акушерской тактики при преэклампсии сводится к тому, что вылечить, остановить развитие преэклампсии невозможно [89]. Так что, целью лечения пациенток с преэклампсией является уменьшение количества и тяжести осложнений для матери и плода, улучшение перинатальных исходов, родоразрешение, по возможности, при наличии жизнеспособного плода и при сроке беременности ближе к доношенному [270]. Исходя из этого, акушерская тактика определяется степенью тяжести преэклампсии, состоянием плода. В то время, как при тяжелой преэклампсии единственным оправданным выходом является кесарево сечение [6], независимо от срока беременности и состояние плода, то при умеренной преэклампсии оправданной является выжидательная тактика [89; 90; 224; 270]. Действующие ныне в РФ Клинические рекомендации МЗ от 2016 года [34] также предусматривают пролонгирование беременности при умеренной преэклампсии и родоразрешение лишь при ухудшении состояния матери или плода. В то же время при тяжелой преэклампсии, согласно этим рекомендациям, показано экстренное родоразрешение после стабилизации состояния матери. Контроль динамики состояния эндотелия у пациенток с преэклампсией может быть использован для оценки эффективности проводимой терапии. Исходя из этого нами была поставлена цель изучить возможность использования метода ЭЗВД ПА в совокупности с клиническими данными, а также другими дополнительными методами исследования для оценки эффективности лечения пациенток с умеренной преэклампсией, а также выработки у них дальнейшей акушерской тактики. Для реализации поставленной цели нами обследовано 97 пациенток с умеренной преэклампсией, которым проводилось лечение в акушерском стационаре. У всех пациенток наблюдалась умеренная степень преэклампсии, в связи с чем, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [34], показано было проведение консервативного лечения преэклампсии. Согласно этим рекомендациям, при умеренной преэклампсии возможно пролонгирование беременности, а родоразрешение

показано при ухудшении состояния матери или плода или артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции. Объем и характер проводимой комплексной терапии зависели от состояния пациентки, показателей гемодинамики. Согласно многочисленным данным литературы и рекомендациям ВОЗ сернокислая магнезия является препаратом выбора при преэклампсии.

Для введения сульфата магния применяли перфузомат, с помощью которого препарат вводили со скоростью 1 г/час под контролем диуреза до получения устойчивого клинического эффекта. При необходимости, помимо сульфата магния, пациентки получали и комбинированную антигипертензивную терапию и другими препаратами: блокаторами кальциевых каналов (нифедипин), альфа-адреномиметками (метилдопа). В состав комплексной терапии преэклампсии входила также инфузионная терапия, которая проводилась, в основном, с целью введения препаратов и нормализации микроциркуляции (при выраженных отеках). Объем внутривенно вводимой жидкости обычно ограничивался 40-45 мл/час в основном за счет кристаллоидов. В состав терапии входили также антиагреганты и антикоагулянты. Помимо воздействия на систему гемостаза данные препараты оказывают также действие на функцию эндотелия. В связи с этим интересны данные McLaughlin et al., (2017), которые путем определения эндотелиальных эффектов *in vitro* сыворотки пациента и экзогенного низкомолекулярного гепарина на эндотелиальные клетки пуповины человека установили, что низкомолекулярный гепарин улучшает функцию эндотелия у пациенток с высоким риском развития преэклампсии, возможно, опосредовано путем увеличения биодоступности фактора роста плаценты [204]. Дальнейшее течение беременности под влиянием проводимого лечения у пациенток I и II групп было различным. Так, у пациенток I группы лечение преэклампсии в целом оказалось малоэффективным. АД оставалось выше нормального, протеинурия в большинстве случаев продолжала сохраняться, а у 60% пациенток I группы сохранялись и отеки. В ряде случаев (у 7%) было отмечено ухудшение состояния, усугубление течения преэклампсии.

Отсутствие эффекта от проводимой терапии, а в ряде случаев нарастание клиники преэклампсии явилось показанием к плановому родоразрешению пациенток I группы. В отличие от этого у пациенток II группы в целом наблюдалось улучшение общего состояния, что выражалось в уменьшении и полного исчезновении отеков, нормализации АД, исчезновении протеинурии. Это позволило пациенткам II группы пролонгировать беременность. Родоразрешение пациенток I группы проводили в зависимости от срока беременности и конкретной акушерской ситуации. В целом при выборе тактики ведения родов мы ориентировались по Методическим рекомендациям МЗ РФ (2016), согласно которым умеренная преэклампсия при доношенном сроке беременности является показанием к индукции родов, а при сроке беременности до 32-34 недели – предпочтительно кесарево сечение. Конечно, окончательный выбор метода родоразрешения должен основываться на анализе конкретной клинической ситуации, состояния матери и плода, возможностей учреждения, опыта врачебной бригады, информированного согласия пациентки [32]. При доношенной беременности у пациенток с умеренной преэклампсией предпочтительно осторожное и бережное родоразрешение через естественные родовые пути при наличии соответствующих условий [89]. В нашем случае такими условиями были: головное предлежание плода, соответствие размеров таза пациентки и плода, возраст первородящей не старше 35 лет, удовлетворительное состояние плода по данным доплерометрии, отсутствиеотягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и, наконец, готовность организма к родам («зрелая шейка матки»). Проводилось родовозбуждение путем амниотомии. Сам по себе метод родовозбуждения (амниотомия или, например, применение мефипристона) не оказывает отрицательного влияния на течение умеренной преэклампсии, состояние кровотока в маточных артериях и артерии пуповины плода при условии проведения адекватной терапии [68]. При необходимости проводилась подготовка шейки матки к родам путем интрацервикального введения катетера Фоллея или простогландинов. В родах продолжали проведение антигипертензивной терапии под контролем АД

(измерение проводилось не реже 1 раза в час). Проводилось адекватное обезболивание – регионарная анестезия. При стабильном состоянии матери и плода не ограничивали продолжительность 2 периода родов (путем эпизио- или перинеотомии). В 3 периоде родов и раннем послеродовом периоде проводили профилактику кровотечения путем внутривенного введения окситоцина. При этом мы исходили из того, что пациентки с преэклампсией имеют повышенный риск развития кровотечения в связи с тем, что с одной стороны преэклампсия протекает на фоне нарушения гемостаза, а с другой – на фоне исходной гиповолемии, обусловленной преэклампсией, что может способствовать развитию ДВС-синдрома и гиповолемического шока даже при относительно небольшой, по сравнению со здоровыми роженицами, кровопотере. При преждевременных родах проводили профилактику РДС плода путем введения 4 доз дексаметазона в/м по 6 мг с интервалом 12 часов или 3 доз дексаметазона в/м по 8 мг через 8 часов согласно существующим рекомендациям [33]. Операция кесарево сечение в подавляющем большинстве случаев также проводилась под регионарной анестезией и лишь у 2 пациентов – под эндотрахеальным наркозом в связи с наличием противопоказаний к спинальной анестезии. Перинатальные исходы у обследованных пациенток несколько отличались. В I группе масса новорожденных была достоверно ниже по сравнению со II и контрольной группами, что объясняется тем, что все роды в I группе были преждевременными.

Таким образом, при анализе клинического течения беременности нами были выявлены 2 варианта течения умеренной преэклампсии. Изначально все обследованные пациентки с преэклампсией были расценены как больные умеренной преэклампсией (преэклампсия средней тяжести) в соответствии с действующей классификацией (код O14.0 по МКБ X). Мы использовали критерии тяжелой и умеренной преэклампсии в соответствии с Клиническими рекомендациями МЗ РФ от 2016 г. [34]. Также, в соответствии с этими рекомендациями, госпитализация при умеренной преэклампсии необходима для уточнения диагноза и тщательного мониторинга состояния беременной и плода,

но при этом возможно пролонгирование беременности, а родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и плода. Всем пациенткам проводилось комплексное лечение преэклампсии, однако результаты этого лечения были неоднозначны. У одних лечение было эффективным (I группа), у других же улучшения состояния, несмотря на проводимое лечение, не наступило, а в ряде случаев наблюдалось и ухудшение состояния, что и явилось показанием для родоразрешения (I группа). При изучении функции эндотелия методом ЭЗВД ПА отмечено, что у пациенток I группы уже при сроке беременности 28-34 недель наблюдаются процессы дисфункции эндотелия. Аналогичная картина наблюдается и при сроке беременности 35-40 недель. В отличие от этого, у пациенток II группы увеличение диаметра ПА после декомпрессии хотя достоверно и отличался от соответствующих показателей контрольной группы, этот прирост был менее 10% от исходных величин, т.е. не может рассматриваться как показатель эндотелиальной дисфункции. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при одинаковой клинической картине преэклампсии, согласно которой все обследованные пациентки были отнесены к преэклампсии умеренной степени, у той части пациенток, у которых впоследствии терапия преэклампсии оказалась неэффективной (I группа), были отмечены признаки дисфункции эндотелия, в то время как в другой группе пациенток с преэклампсией, у которых комплексное лечение преэклампсии достигло положительного эффекта (II группа), подобных изменений эндотелия нами не отмечено. Это означает, что исследование функции эндотелия, наряду с оценкой клинической картины преэклампсии и другими дополнительными методами исследования, дает более четкое представление о характере патологических изменений у пациенток с преэклампсией. Комплекс этих исследований помогает своевременно выработать акушерскую тактику, сроки и методы родоразрешения больных преэклампсией. Исследованиям, посвященным возможностям прогнозирования течения преэклампсии, в настоящее время предается большое значение. Во многом это связано с тем, что преэклампсия рассматривается как заболевание,

имеющее две стадии: первую - бессимптомную и вторую, связанную с появлением материнской симптоматики [232]. Применяемый нами метод ЭЗВД ПА является неинвазивным, доступным для применения в широкой практике, может использоваться для динамического исследования функции эндотелия, контроля эффективности лечения преэклампсии. Учитывая наличие связи между функцией эндотелия и гемостазом, объяснимы и изменения свертывающей системы крови при преэклампсии. Ведь именно в эндотелии синтезируются вазодилатирующие, вазоконстрикторные соединения, а также простагландин, оксид азота, а также другие биологически активные вещества, обладающие антикоагулянтной, антиагрегантной, фибринолитической активностью [65]. Однако, найденные нами изменения гемостаза у пациенток с умеренной преэклампсией не являются специфическими для данной патологии и, кроме того, корректируются с помощью антикоагулянтов и антиагрегантов и не могут отражать истинные изменения, обусловленные преэклампсией. Хотя, в последнее время появились данные и об опосредованном влиянии фраксипарина и на функцию эндотелия [204]. Однако, механизм данного влияния еще требует уточнения. Т. е., хотя исследование гемостаза у пациенток с преэклампсией и представляет безусловную ценность для назначения антикоагулянтной, антиагрегантной терапии, изучение функции эндотелия неинвазивным, доступным методом представляется актуальным. Кроме того, о полном совпадении изменений гемостаза и функции эндотелия все-таки не приходится говорить, т.к. полученные нами данные показывают, что при физиологически протекающей беременности, например, и при отсутствии каких-либо факторов, осложняющих ее течение, функция эндотелия сохранена, в то время как показатели гемостаза указывают на наличие гиперкоагуляции.

Многочисленные данные указывают, что под термином преэклампсии скрываются, по-видимому, по меньшей мере, два патогенетических варианта течения данного заболевания. Одни авторы выдвигают гипотезу о существовании двух фенотипов преэклампсии: плацентарного и материнского происхождения [168; 237; 263]. Другие рассматривают преэклампсию как

заболевание, имеющее две стадии: первую - бессимптомную и вторую, связанную с появлением материнской симптоматики, причем вторая стадия развивается лишь при сочетании сниженного плацентарного кровотока и определенных конституциональных особенностей матери, генетических, поведенческих и экологических факторов [232]. С одной стороны, заболевание может возникнуть относительно рано, до 34 недель беременности, протекать более тяжело, характеризоваться выраженной протеинурией, СЗРП, трудно поддаваться консервативной терапии. Другим вариантом клинического течения преэклампсии является заболевание, возникшее после 34 недель, характеризующееся более благоприятным течением, имеющее перспективу консервативного лечения до срока доношенного плода. Тяжелая форма преэклампсии, согласно принятой классификации, в любом случае является показанием для досрочного прерывания беременности, так как проведение консервативной терапии у таких пациентов с одной стороны бесперспективно, а с другой – чревато развитием серьезных осложнений для матери и плода. Другое дело умеренная преэклампсия. Согласно действующим стандартам, при такой ситуации возможно пролонгирование беременности на фоне контроля состояния пациентки и плода и проведения комплексной терапии. Проблема состоит в том, что не всегда консервативная терапия оказывает положительный эффект, приходится также прибегать к досрочному родоразрешению, а клиническая картина не всегда точно отражает глубину нарушений, вызванных заболеванием. Показано, что изолированные клинические симптомы преэклампсии и даже никакая пара симптомов не обладают действительной прогностической ценностью для развития неблагоприятного исхода [113; 259]. В связи с этим возникает проблема уточнения характера патологического процесса с помощью дополнительных методов исследования. Это необходимо для выработки прогноза течения заболевания, сроков родоразрешения и, в связи с этим, и метода родоразрешения. Врачу необходимо понимать глубину патологического процесса и то, насколько быстро следует прибегнуть к родоразрешению, так как единственным патогенетически обоснованным

методом оказания адекватной помощи пациентки с тяжелой формой преэклампсии или умеренной преэклампсии, но не поддающейся медикаментозной терапии, является родоразрешение. Предлагается много вариантов дополнительных методов исследования для уточнения глубины патологического процесса при преэклампсии. Все эти методы в той или иной мере связаны с изучением состояния функции эндотелия, исходя из теории патогенеза преэклампсии и того, что эндотелиальная дисфункция развивается еще до клинических проявлений преэклампсии [273]. Однако, большинство предлагаемых методов исследования функции эндотелия являются инвазивными и достаточно дорогими, что затрудняет их применения в широкой клинической практике для диагностики и, особенно, для контроля эффективности терапии в динамике заболевания. Применяемый нами метод ЭЗВД ПА является в этом смысле более доступным. Данный метод основан на провоцировании реакции эндотелия путем создания временной местной ишемии в предплечье в результате надувания манжеты для измерения артериального давления до необходимой величины, вызывающего прекращение тока крови к предплечью. В результате создается гипоксия, в ответ на прекращение которой и происходит постокклюзивный гиперемический эндотелиальный ответ. Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота в условиях реактивной гиперемии, а оценка вазодилатации проводится ультразвуковым сосудистым датчиком по изменению диаметра сосуда. Оценка эндотелиальной функции пациенток с умеренной преэклампсией проводилась нами как до, так и после начала лечения. Анализ клинического течения заболевания позволил нам выделить две группы пациенток с умеренной преэклампсией. В одной (I группа) комплексная терапия не оказала должного эффекта на течение заболевания, в то время как в другой (II группа) отмечено положительное влияние лечения. При этом в I группе имело место статистически достоверные изменения функции эндотелия, что свидетельствует о более выраженных изменениях микроциркуляции и, следовательно, более выраженном патологическом процессе, в то время как во II группе подобных изменений не отмечено.

Таким образом, анализ доступной литературы и полученные нами данные показывают, что преэклампсия на данный момент остается актуальной проблемой современного акушерства в связи с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью, связанных с этим заболеванием. Несмотря на то, что многое в патогенезе преэклампсии уже изучено, тем не менее, преэклампсия была и остается загадкой медицины, т. к. остается немало вопросов, на которые еще только предстоит найти ответы ученым [41].

Из этого можно сделать вывод о том, что изменения эндотелия более точно отражают глубину патологических процессов при преэклампсии, чем данные клинической картины, что в целом совпадает с данными литературы. Изменения гемостаза, которые также отражают состояние микроциркуляции могут нивелироваться назначением антикоагулянтов и антиагрегантов, которые в настоящее время повсеместно применяются при лечении преэклампсии и входят в рекомендуемые схемы лечения.

ВЫВОДЫ

1. Наследственные факторы риска преэклампсии имеют значение согласно нашим данным. Наличие преэклампсии у матери (ОР- 1,14; 1,24), преэклампсия в анамнезе (ОР-1,63; 1,36), ХАГ (ОР-1,61; 1,39; ДИ 95% ($p<0,05$), при неблагоприятном и благоприятном течении преэклампсии, соответственно.
2. Допплерометрия маточно-плацентарного кровотока является эффективным методом прогнозирования течения преэклампсии, наиболее значимыми показателями являются СДО (ОР-1,77; 1,52 ДИ 95% ($p<0,05$) и ИР (ОР-1,8; 1,54; ДИ 95% ($p<0,05$) в аркуатных артериях при неблагоприятном и благоприятном течении преэклампсии, соответственно.
3. Неблагоприятное течение преэклампсии характеризуется по данным ЭЗВД ПА недостаточным увеличением диаметра плечевой артерии (а иногда даже уменьшением диаметра), а также патологическим снижением пиковой систолической скорости ПА сразу после выполнения компрессионной пробы и через 1 мин после нее (ОР-1,57; 1,42 ДИ 95% ($p<0,05$)). При этом благоприятное течение преэклампсии не сопровождается указанными изменениями при выполнении ЭЗВДА ПА.
4. Неблагоприятное течение преэклампсии коррелировало с повышением агрегации тромбоцитов (более чем на 26%), повышением РФМК (более, чем 3 раза) и Д-димера (более чем на 50%) ОР-1,21; 1,14; 1,30. ДИ 95% ($p <0,05$).
5. С помощью Раман-люменисцентной спектроскопии выявлено достоверное снижение антиоксидантной активности крови (пула каротиноидов) у беременных с преэклампсией ($5,0 \pm 0,2 - 6,1 \pm 0,3$ у.е), по сравнению с нормальным течением беременности ($более-10,1 \pm 0,6$ у.е.). (ОР 1,87; ДИ 95% ($p <0,05$)).

При этом, если снижение пула каротиноидов у беременных с умеренной преэклампсией, установленное с помощью Раман-люменисцентной

спектрокопии, сопровождается последующим незначительным повышением данного показателя, то это свидетельствует о переходе в неблагоприятное течение преэклампсии (ОР 1,77; ДИ 95% ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Как показывает наше исследование, эффективное прогнозирование неблагоприятного течения преэклампсии возможно на основании использования относительно легко выполнимых методов исследований, т.е. на основании тщательного сбора анамнестических данных, ультразвуковой доплерометрии, ЭЗВД ПА, определение свертывающей функции крови и выполнении Рамановской спектрометрии.
2. Отсутствие повышения показателей СДО и ИР в аркуатных артериях у беременных с умеренной преэклампсией, даже при наличии патологических изменений в маточных артериях, свидетельствует о возможности пролонгирования беременности до срока доношенности. Наоборот, повышение СДО и ИР на 20% и более в аркуатных артериях свидетельствует о неблагоприятном течении преэклампсии и предполагает выполнение мероприятий для подготовки пациентки и плода к досрочному родоразрешению.
3. При оценке вероятности неблагоприятного течения преэклампсии необходимо учитывать результаты ЭЗВД ПА: физиологическое течение беременности характеризуется компенсаторным увеличением диаметра ПА после компрессионной пробы на 18-20 %, преэклампсия сопровождается приростом ≤ 4 %. Наиболее высокий риск представляет уменьшение диаметра ПА и снижение ПСС ПА, -т. е., парадоксальная реакция в ответ на декомпрессию.
4. Наличие гиперкоагуляционных и гиперагрегационных изменений в наиболее значимых показателях гемостазиограммы (Д-димера, фибриногена, агрегации тромбоцитов, РФМК) предполагает назначение корректирующей (антикоагулянтной и антиагрегантной) терапии в связи с их неблагоприятным прогностическим значением на течение преэклампсии.
5. Нормальное функционирование антиоксидантной системы беременных происходит при значениях пула каротиноидов $-10,1 \pm 0,6$ у. е. и более. Снижение пула каротиноидов, установленное с помощью Рамановской

спектрокопии более, чем на 30-40 % свидетельствует о риске развития преэклампсии. Последующее незначительное увеличение пула каротиноидов свидетельствует о неблагоприятном течении преэклампсии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АДФ - аденозиндифосфат
- АСК - ацетилсалициловой кислоты
- АФК – активные формы кислорода
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВСД – вегето - сосудистая дистония по гипертоническому типу.
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДПА – диаметр плечевой артерии
- ИЛ-1ra – антагонист рецептора интерлейкина-1
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР - индекс резистентности
- ИТП-индекс тромбодинамического потенциала
- КСК - кривых скоростей кровотока
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НСБ - нейроспецифические белки
- ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
- ПИ – пульсационный индекс
- ПН – плацентарная недостаточность
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ППДИ - показатель потокозависимой дилатации плечевой артерии
- ПР – преждевременные роды
- ПСС ПА - пиковая систолическая скорость кровотока
- ПТИ – протромбиновый индекс
- ПЭ – Преэклампсия
- РГ – реактивная гиперемия
- РДС – респираторный дистресс-синдром
- РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

СДО - систолодиастолическое отношение

СЗРП – синдром задержки развития плода

ФПК – фетоплацентарный комплекс

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ЭЗВД ПА - эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии

ЭТ-1- эндотелин-1

GSR – фермент глутатионредуктазы

GPX1- фермент глутатионпероксидазы

TLR4 – Toll-like receptor 4, toll-подобные рецепторы

TNF- α – фактор некроза опухоли

VCAM – васкулярная молекула клеточной адгезии

ICAM – молекула межклеточной адгезии

NSE – нейроспецифическая енолаза

PAPP-A —протеин - А плазмы, ассоциированный с беременностью

cffDNA - внеклеточная фетальная ДНК

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NO – оксид азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акуленко, Л. В. Персонафицированный подход к прогнозированию преэклампсии / Л. В. Акуленко, А. В. Дзансолова, З. В. Мугадова, Л. В. Проблемы репродукции. – 2017. - № 2 (23). – С. 84-87.
2. Александрова, Г. А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации/ Г. А. Александрова; - Москва - 2013.- С. 18-20.
3. Антифософолиидный синдром в акушерской практике / Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В., Мищенко А. Л. М.: РУССО, 2000. – С. 343
4. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии / Сухих Г. Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Грачева М.И., Вавина О.В., Озернюк Н.Д., Борис Д.А. Акушерство и гинекология. - 2015. - №3.- С. 11-15.
5. Айламазян, Э.К. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели/ Э.К. Айламазян., О. И. Степанова, С. А. Сельков. Вестник РАМН – 2013.- 11: 12-21.
6. Айламазян, Э.К. Материнская смертность вследствие эклампсии - чему можно научиться?/ Э. К. Айламазян., М. А. Репина. Журнал акушерства и женских болезней – 2013.- 62:3:3-5.
7. Бегова, С. В. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией/ С. В. Бегова, З. М. Османова, Н. С. Омаров. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007- 6: 3: 23–27.
8. Безнощенко, Г. Б. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией / Г. Б. Безнощенко, Е. Н. Кравченко, Е. В. Рогова. Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014; 14 (5): 4-8.

9. Буштырева, И. О. Прогностические критерии преэклампсии / И.О. Буштырева М.П. Курочка, О.В. Гайда. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017 - 17(2): 59-63
10. Василенко, Л. В. Состояние здоровья детей, родившихся после превентивного лечения беременных группы риска по внутриутробному инфицированию плода/ Л. В. Василенко, Н. И. Зрячкин, Т. Л. Василенко. Проблемы репродукции. - 2008; 3: 73-76.
11. Великорецкая, О. А. Прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии у беременных с ранней эндотелиальной дисфункцией/ О. А. Великорецкая // Диссертация кандидата медицинских наук, Курск - 2016.
12. Влияние факторов, секретируемых плацентой, на формирование сосудоподобных структур эндотелиальными клетками в присутствии клеток трофобласта / Соколов Д.И., Белякова К.Л., Михайлова В.А., Шиленкова Ю.В., Худинян М.М., Окорокова Л.С., Беликова М.Е., Сельков С.А. Медицинская иммунология. - 2017;19(3):285-292. DOI:10.15789/1563-0625-2017-3-285-292/
13. Влияние комплексной патогенетической терапии преэклампсии на исходы и длительность пролонгирования беременности / Цхай В.Б., Грицан Г.В., Грицан А.И., Потылицина Н.Г., Еремеев Д. П., Полстяной А.М., Ковалева Е.А. Акушерство и гинекология. 2011.- № 8.- С. 36-41
14. Волков, Г.Н. Стратегия снижения материнской смертности в регионе / В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович, Е.В. Сурвилло. – Тула: изд-во Тул-ГУ, 2018. – 300 с. – Текст: непосредственный.
15. Волкова, Е.В. Гипертензивные расстройства у беременных: дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечению: дис. ... док. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Волкова Елена Вячеславовна; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. – Москва, 2013. – 218 с.
16. Выявление риска развития гестоза (преэклампсии) и оценка эффективности его профилактики с помощью неинвазивного метода

исследования функции эндотелия / Мозговая Е. В., Постникова Т. Б., О. Н. Аржанова О. Н., Репинская Е. А., Сердюков С.В., Винокурова Н. В. Журнал акушерства и женских болезней, том LXIV выпуск 3, 2015, ISSN 1684–0461

17. Галинова, И. Л. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера у беременных с гестозом/ И. Л. Галинова. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Москва-2007

18. Ганеева, А.В. Прогностическое значение вариабельности артериального давления у беременных группы риска по развитию преэклампсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Ганеева Альбина Валерьевна; ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава России. – Москва, 2019. – 158 с.

19. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии / Щеголев А. И., Ляпин В. М., Туманова У. Н., Воднева Д.Н., Шмаков Р. Г. Архив патологии. – 2016. - №1(78), С. 13-18.

20. Гребенник, Т.К. Возможности прогнозирования преэклампсии / Т. К. Гребенник, С. В. Павлович. Акушерство и гинекология. – 2011.- 4:17-21.

21. Громова, А. М. Динамика изменений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах при преэклампсии / А. М. Громова, В. К. Лихачев, Л. Н. Добровольская, В. Б. Журнал Мир медицины и биологии. – 2011. - 2(7):111-114.

22. Дадак, К. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии/ К. Дадак, А. Д. Макацария, Д. В. Блинов. Акушерство, гинекология и репродукция. -2014. - N2: С. 69-78

23. Дикур, О. Н. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при беременности как компонента комплексной оценки риска развития преэклампсии / О. Н. Дикур, Ф. Ю. Копылов. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2014. - 1 (2): 7—13.

24. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) / Мирошина Е.Д. Тютюнник Н.В., Храмченко Н.В., Харченко Д.К., Кан Н.Е. Проблемы репродукции, 1, - 2017. - С .96-102

25. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани / Мартынов А.И., Гудилин В.А., Дрокина О.В., Калинина И.Ю., Нечаева Г.И., Цикунова Ю.С. Лечащий врач. - 2015.- № 2. - С. 18.
26. Долгушина, В.Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии / В. Ф. Долгушина, Е. Г. Сюдюкова. Акушерство и гинекология – 2015. - №2 - С. 12-19.
27. Елгина, С. И. Репродуктивная система новорожденных девочек/ С. И. Елгина. Успехи современного естествознания – 2005.- 9: 84—86.
28. Иванец, Т.Ю. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности / Т.Ю. Иванец, М. Л. Алексеева, Н.С. Логинова. Клиническая лабораторная диагностика. – 2013.- 8: 14-17.
29. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой, Е.Л. Яроцкой, И.И. Баранова) / Л.К. Пун, А. Шеннан, Дж.А. Хайетт [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7. – № 4 (26). – С. 32-60.
30. Исследование методов спонтанной и резонансной рамановской спектроскопии плазмы крови для экспресс-диагностики преэклампсии / Д.Н. Артемьев, В.И. Кукушкин, Р.Х. Шаваева, А.В. Мурашко, О.В. Шаропова, В.Ф. Зуев, С.А. Тимофеев // Инновационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2020). Сборник трудов по материалам VI Международной конференции и молодежной школы. В 4-х томах. – Т. 1. – Самара, 26-29 мая 2020. – С. 728-733.
31. Клинико-anamнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан, Л. А. Беднягин, Н. В. Долгушина, В. Л. Тютюнник, П. А. Ховхаева, О. А. Сергунина, Н. В. Тютюнник, Э.Ю. Амирасланов. Акушерство и гинекология. - 2016; 6: 39-44.
32. Клинический протокол. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. - 2012.

33. Клинические рекомендациям (протокол лечения) "Преждевременные роды", Москва. - 2013. - С. 35
34. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо МЗ РФ от 7 июня 2016 г. N 15-4/10/2-3483.
35. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии/ Д. Н. Воднева, В. В. Романова, Е. А. Дубова, К. А. Павлов, Р. Г. Шмаков, А. И. Щеголев. Акушерство и гинекология. – 2014. - № 2 – С. 35-40.
36. Клинико-anamнестические и молекулярногенетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности / Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П., Долгушина В.Ф. Вестник Российской академии медицинских наук. -2013. -№ 11. -С. 22-25.
37. Комилова, М. С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М.С. Комилова, Ж. Е. Пахомова. Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015;15(1): 18-23.
38. Кривоногова, Т. С. Малые мозговые дисфункции и нарушение памяти у детей дошкольного возраста / Т. С. Кривоногова, Л. К. Черновская, Л. А. Матвеева. Российский Педиатрический Журнал- 2003; 3: 11—13.
39. Лоскутова, Т. А. Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии / Лоскутова Т. А. Акушерство и гинекология. – 2013.- №10.- С. 23-27.
40. Ляпин, В.М. Клеточные островки в плаценте при преэклампсии. Современные проблемы науки и образования.- 2016.- №3. - С. 164.
41. Макаров, О.В. Иммунологическая теория возникновения преэклампсии / Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н. Проблемы репродукции. -2012; 2:93-97.
42. Макаров, О.В. Клинические аспекты преэклампсии / Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Российский вестник акушера-гинеколога.-2011; 11(4): 29-35

43. Макаров, О.В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012;12(10);35-42.
44. Макацария, А. Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / Макацария А.Д., Бицадзе В.О. М.: Триада-Х; -2008. - С.152
45. Макацария, А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. М.; МИА; -2006.- С. 442
46. Макацария, А.Д. Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практике: рук. для врачей / А.Д. Макацария. – М.: ООО «Мед. информ. агентство». - 2011. – 1056 С.
47. Мальцева, Л.И. Генетические аспекты гестоза / Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Практическая медицина. - 2011; 6(54): 7-11.
48. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году (методическое письмо), Москва, 2015 год.
49. Материнская смертность в Российской Федерации: анализ официальных данных и результаты конфиденциального аудита в 2013 году. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Сидорова И.С., Никитина Н.А. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-7509 от 02.10.2014.
50. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Акушерство и гинекология. – 2017. - №6.- С. 41-47.
51. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. М.; МИА; 2006. - С. 476
52. Медведь, В. И. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии / Медведь В. И., Дуда Е. М. Почки. – 2013. – № 3 (5). – С. 36–38.
53. Медведев, Б. И. Маркеры клеточного обновления в плаценте при преэклампсии с ранним и поздним дебютом / Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г.,

- Сашенков С.Л. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016.- № 4(15). С. 31-36.
54. Медведев, М.В. Допплерография в акушерстве / Медведев М.В., Курьяка А., Юдина Е.В. Москва - 1999.
55. Милованов, А.П. Эмбриохориальная недостаточность: анатомо-физиологические предпосылки, обоснование, дефиниции патогенетические механизмы / Милованов А.П., Ожиганова И.Н. Архив патологии. - 2014; 76(3): 4-8.
56. Мурашко, А. В. Течение Беременности и Свертывающая Система Крови / Мурашко А.В., Драпкина Ю. С., Королева Н.С. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.- 2016. -Т. 3. - № 3.- С.181-187
57. Нарушения баланса цитокинов и активность процессов перекисного окисления липидов при позднем гестозе / Трунов А.Н., Пекарев О.Г., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухова О.О., Шубина В.И., Трунова Л.А. Бюллетень СО РАМН 2011; 31: 1:78—82.
58. Нарушение цитокиновой регуляции в патогенезе преэклампсии / Трунова Л. А., Маринкин И. О., Поздняков И. М., Обухова О.О., Горбенко О. М., Шваюк А. П., Трунов А. Н. Российский иммунологический журнал. – 2015. - том 9 (18). - №1(1). - С. 188-190.
59. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / Левченко В. Г., Зорина В. Н., Баженова Л. Г., Зорина Р. М., Зорин Н. А. Журнал Российский вестник акушера-гинеколога. -2010.- №3.- С. 20.
60. Никитина, Н.А. Клинические и иммуноморфологические особенности преэклампсии в обосновании предиктивной, превентивной, персонафицированной системы ведения беременных: дис. ... док. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Никитина Наталья Александровна; ФГБОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2016. – 349 с.
61. Определение пула каротиноидов с использованием резонансной рамановской спектроскопии у беременных с преэклампсией / Р.Х. Шаваева, В.И.

Кукушкин, Д.Н. Артемьев, А.В. Мурашко, О.В. Шарапова, В.М. Зуев, С.А. Тимофеев, Т.А. Джибладзе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 40-46.

62. Особенности экспрессии *tlr4* в структурных элементах плаценты при преэклампсии / Куликова Г.В, Низяева Н.В., Наговицына М.Н., Ляпин В.М., Логинова Н.С., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Тютюнник Н.В., Щёголев А.И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2015. - № 11 – С. 676-679.

63. Особенности маточно-плацентарного кровообращения в ранние сроки беременности, осложнившейся при дальнейшем течении преэклампсией / Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л., Кирсанов М.С. Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014;14(2): 52-56

64. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии / Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Рзаева А. А., Бардачова А. В. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014.- № 3.- С. 4-10.

65. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии / Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Вестник РАМН.- 2015; 70 (5): 599–603. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1448.

66. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Акушерство и гинекология. – 2013.- № 2. - С. 35-40.

67. Панова, И.А. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией / Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014.-№ 6 (14). - С 37-42.

68. Пенжоян, Г. А. Оптимизация индукции родов при умеренной преэклампсии / Пенжоян Г. А., Новикова В.,А. Филина К.А.. Национальное Здоровье – 2015.- №1.- С.126-146.
69. Передеряева, Е.Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом / Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Практическая медицина. - 2013; 7 (76): 32-41.
70. Перфилова, В.Н. Последствия гестоза (преэклампсии) / В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н. Тюренков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 2. – С. 13-18.
71. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией / Сюдюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Зайнетдинова Л.Ф., Яковлева Ю.А., Тарасова Л.Б., Канайкина А.Ю. Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2014. - том 14. - № 1. – С. 88-93.
72. Пониманская, М.А. Оптимизация антигипертензивной терапии у беременных с артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Пониманская Мария Александровна; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава». – Москва, 2010. – 135 с.
73. Преэклампсия. Выбор акушерской тактики ведения / Ю. Э. Доброхотова, О. В. Макаров, Е. Ю. Лысюк, А. С. Оленев, П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе, А. П. Османова. Журнал акушерства и женских болезней -2016. - №2, (65), С.16-23.
74. Преэклампсия. Возможности прогнозирования / Николаева А.Е., Кайка И.А., Юабова Е.Ю., Кутуева Ф.Р., Кутушева Г.Ф., Капустин С.И., Качанова Т.Л. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2017; (1):8-11.
75. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году / Сидорова И. С., Филиппов О.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Акушерство и гинекология. – 2015.- № 4.- С. 11-18.

76. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии/ Л. Р. Зарипова, Т. В. Галина, Т. П. Голикова, А. С. Гондаренко. Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».- 2012.- 6:15-22.
77. Прогнозирование гестоза в I триместре беременности: миф или реальность? / Шалуна Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2010;9:4:82-87.
78. Прогнозирование состояния пациенток с преэклампсией на основании показателей эндотелийзависимой вазодилатации / Р.Х. Шаваева, А.В. Мурашко, В.М. Зуев, С.А. Тимофеев, Т.А. Джибладзе // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4. – № 4. – С. 317-321.
79. Репина, М. А. Место системной энзимотерапии в выжидательном лечении беременных с гестозом / Репина М. А., Корзо Т. М. Журнал акушерства и женских болезней. – 2015.- №1- С. 76-82
80. Рогалева, Т. Е. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами / Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А. Забайкальский мед вестник - 2007; 2: 21—25.
81. Роль нейроспецифических белков плода в развитии гестоза / Сидорова И.С., Дмитриева Т.Б., Чехонин В.П., Гурина О.И., Галинова И.Л. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005.- №3.- С. 24-30.
82. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / Макаров О. В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В., Джохадзе. Акушерство и гинекология. – 2014. - №12, С. 64-70.
83. Сидорова, И. С. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином / Сидорова И.С., Унанян А.Л. Российский вестник акушера-гинеколога.- 2013.- №4 (13).- С. 74-78.
84. Сидорова, И. С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / Сидорова, И. С. Никитина Н.А. Акушерство и гинекология. – 2017.- №3.- С. 55-61. DOI: 10.18565/aig.2017.3.55-61.

85. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / Сидорова И. С. Никитина Н.А. Акушерство и гинекология.- 2015.- №1. -С.72-78.
86. Сидорова, И.С. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 10-16.
87. Способ прогнозирования гестоза / О. Ю. Иванова, Пономарева Н.А., Иванова Т.С., Лебедев А.С., Великорецкая О.А. Патент РФ 2485894
88. Сидорова, И.С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / Сидорова И. С., Никитина Н.А. Российский вестник акушера-гинеколога.- 2014. - №5 (14). - С. 44-49.
89. Сидорова И. С. Преэклампсия. – М., «МИА». - 2016. – С. 528
90. Сидорова, И.С. Современная тактика лечения пациенток с преэклампсией различной степени тяжести / Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Акушерство и гинекология. – 2011. - № 6.- С. 42-46.
91. Симухина, М.А. Тяжелые формы преэклампсии. Клиническое течение в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Симухина Мария Алексеевна; ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. – Москва, 2019. – 138 с.
92. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Яковлева Н. Ю., Хазова Е. Л., Васильева Е. Ю., Зазерская И. Е. Артериальная гипертензия. - 2016;22(5):488–494. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494.
93. Способ определения эндотелиальной дисфункции / Шахова Е. В., Волкова Э. Г. Ильиных Д. Л. Левашов С.Ю. Патент № 2339312
94. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / Сидорова И.С., Унанян А.Л.,

- Никитина Н.А., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. - № 4. - С. 29-32.
95. Сухих, Г. Т. Преэклампсия / Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010; 576.
96. Сундюкова, Е.Г. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при преэклампсии. Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №3. - С. 86.
97. Сундюкова, Е.Г. Оценка эффективности анамнестической модели прогноза развития преэклампсии. Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.- С. 85.
98. Сундюкова, Е.Г. Преэклампсия: особенности патогенеза, клинико-лабораторная характеристика, прогнозирование, профилактика: дис. ... док. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Сундюкова Елена Геннадьевна; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Челябинск, 2017. – 343 с.
99. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. Под ред. А. Д. Макацария. М.: Медицина. - 2011. – С. 1056
100. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Практическая медицина, 2012, №5 (60), с. 22-29.
101. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей / Шалина Р.И., Шаряпова О.Ш., Викристюк Ю.В. Херсонская Е.Б., Негматова М.Х. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. - № 4.- С. 43—48.
102. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Сухих Г.Т., Ходжаева З.С., Филиппов О.С., Адамян Л.В., Краснопольский В.И., Серов В.Н., Сидорова И.С. М.: Российское общество акушеров-гинекологов. - 2013. - С. 85

103. Ховхаева, П.А. Апоптоз в плаценте при преэклампсии / Ховхаева П.А., Красный А.М., Тютюник О.А., с соавт. Медицинский совет. – 2016. - №2. - С. 102-104.
104. Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика / Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Акушерство и гинекология. – 2013. - № 10. - С. 4-11.
105. Чиркова, И.В. Алгоритм прогноза задержки развития плода и предупреждения перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом / Чиркова И.В., Севостьянова О.Ю., Якубович О.И. Урал медицинский журнал. - 2007; 2: С. 17-20.
106. Шаваева, Р.Х. Роль каротиноидов при физическом течении беременности и их значение в развитии преэклампсии и синдрома задержки развития плода / Р.Х. Шаваева, А.В. Мурашко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7. – № 4. – С. 172-175.
107. Щербаков, В.И. Изучение факторов, способных индуцировать дисфункцию эндотелия, при преэклампсии / Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В. Проблемы репродукции. - 2017.- № 2 (23). - С. 96-101.
108. Эфферентная терапия как мера профилактики и лечения hellp-синдрома/ В. В. Ветров, Н. Ю. Владимирова, Д. О. Иванов, В. А. Воинов, Е. Е. Дорофеев, В. Г. Никитин, Е. В. Мамаева. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016 - №4 (16) - С. 95-101.
109. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Шуршалина А.В., Холин А.М. Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
110. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia / Turpin C.A., Sakyi S.A., Owiredu W.K., Ephraim R.K., Anto E.O. // BMC Pregnancy Childbirth.- 2015.-Vol. 15. -P. 189.

111. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2013.- Vol. 1122. – P.122.
112. Anthony, J. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know / Anthony J, Damasceno A, Ojjii D // *Cardiovasc J Afr.* -2016.- Vol. 27. № 2. – P. 104-110.
113. Application of the concentrations ratio of soluble receptor tyrosine kinase type 1, and placental growth factor for short-term prediction and diagnosis of preeclampsia / Bubeníková Š; Cíchová A; Roubalová L; Durdová V; Vlk R // *Ceska Gynekol.* – 2016.- Vol. 81. № 4. - P. 272-278 (ISSN: 1210-7832)
114. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial / Gris J.C., Chauleur C., Molinari N., Mares P., Fabbro-Peray P., Quere I, [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2011.-Vol. 106 № 6.-P. 1053-61.
115. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia / Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S // *JAMA* 2001.- Vol. 285.- P. 1607—1612.
116. Application of the concentrations ratio of soluble receptor tyrosine kinase type 1, and placental growth factor for short-term prediction and diagnosis of preeclampsia / Bubeníková Š; Cíchová A; Roubalová L; Durdová V; Vlk R // *Ceska Gynekol.* – 2016.- Vol. 81(4). - P. 272-278 (ISSN: 1210-7832)
117. Al-Gubory, K.H. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes / Al-Gubory, K.H.; Fowler, P.A.; Garrel, C // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2015.- Vol. 42. – P. 1634–1650.
118. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H. et al. *J. Matern // Fetal Neonatal Med.*- 2008. Vol. 21(1). – P. 9-23.

119. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia / Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D. // *Int J Gynaecol Obstet.* -2013. -Vol. 120, № 2. -P. 165-168.
120. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use / McDonald S.D., Lutsiv O., Dzaja N., Duley L. *Int. J. // Gynaecol. Obstet.* – 2012.- Vol. 118(2).- P. 90-6.
121. Bahlmann, F. Using the angiogenic factors sFlt-1 and PlGF with Doppler ultrasound of the uterine artery for confirming preeclampsia / Bahlmann F; Al Naimi A. *Arch Gynecol Obstet.* – 2016.- Vol. 294(6).- P. 1133-1139 (ISSN: 1432-0711)
122. Banhidy, F. Association of preeclampsia with or without superimposed chronic hypertension in pregnant women with the risk of congenital abnormalities in their offspring: a population-based case-control Study / Banhidy F, Szilasi M, Czeizel AE. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* -2012. Vol. 163:1.- P.17-21.
123. Bateman, B.T. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome / Bateman B.T., Schumacher H.C., Bushnell C.D // *Neurology.* – 2006. Vol. 67: 3.- P. 424—429.
124. Bates, S.M. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Bates S.M, Greer I.A, Middeldorp S // *Chest.*- 2012.- Vol. 14. P. 691.
125. Beta-carotene is an important vitamin A source for humans / Yin, S.A., Grune, T.; Lietz, G.; Palou, A.; Ross, A.C.; Stahl, W.; Tang, G.; Thurnham, D.; Biesalski, H.K. *J. Nutr.* - 2015.- Vol. 140.- P. 2268–2285.
126. Bombrys A.E., Barton J.R., Nowacki E.A., Habli M., Pinder L., How H. et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008.- Vol. 199(3). - P. 247.
127. Burton, G.J. Oxidative stress / Burton G.J., Jauniaux E. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011.- Vol. 25(3).- P. 287-99.

128. Burger, D. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells / Burger D., Touyz R.M. // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011.- Vol. 6(2). P. 85-99.
129. Biomarker identification and pathway analysis of preeclampsia based on serum metabolomics / Chen T; He P; Tan Y; Xu D // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017.- Vol. 485(1). - P. 119-125 (ISSN: 1090-2104)
130. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies / Oglænd B., Forman M.R., Romundstad P.R., Nilsen S.T., Vatten L.J. // *J. Hypertens.* – 2009.- Vol. 27(10).- P. 2051-4.
131. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia / Evans C.S., Gooch L., Flotta D., Lykins D., Powers R.W., Landsittel D. et al. // *Hypertension.*- 2011. Vol. 58(1). P. 57-62.
132. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis / Belfort M.A., Varner M.W., Dizon-Townson D.S. // *Am J Obstet Gynecol.* -2002 Vol. 187: 3. P. 626—634.
133. Cytochrom P-450-mediated differential oxidative modification of proteins: albumin, apolipoprotein E, and CYP2E1 as targets / Choi D.W., Leninger-Muller B., Kim Y.C., Lerou P., Siest G., Wellman M. J // *Toxicol Environ Health A.*- 2004. Vol. 67.- P. 2061—2071.
134. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. // *Br Med J.* – 2014. Vol.348.- P. 2301.
135. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation / Blasco V., Leone M., Antonini F., Geissler A., Albanese J., Martin C. Br.// *J. Anaesth.* – 2008.- Vol. 100(4). P. 504-8.
136. Chen, Y. Potential Value of Coagulation Parameters for Suggesting Preeclampsia During the Third Trimester of Pregnancy / Chen Y; Lin L. // *Am J Med Sci.* – 2017. Vol. 354(1).- P.39-43 (ISSN: 1538-2990)

137. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review / Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J., Worton S.A., Kelly B., Kenworthy Y. et al. // *Pediatrics*.-2012.- Vol. 129(6).- P. 1552-61.
138. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19—24 weeks' gestation / Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. Nov 25. doi: 10.1016/j.ajog.
139. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth / Smith G.C., Crossley J.A., Aitken D.A., Jenkins N., Lyall F., Cameron A.D. et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2007. Vol.109(6).- P.1316-24.
140. Comparison of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal and umbilical cord blood in early-and late-onset pre-eclampsia / Sezer S.D., Kugttk M., Yenisey C., Yuksel H., Odabap A.R., Ttirkmen M.K. et al. *Gynecol. Endocrinol.*- 2012.- Vol. 28(8).- P. 628-32.
141. Dieudonne MN; Paidas MJ. PreImplantation Factor (PIF) endogenously prevents preeclampsia: Promotes trophoblast invasion and reduces oxidative stress / Barnea ER; Vialard F; Moindjie H; Ornaghi S; // *J Reprod Immunol.* – 2016. Vol. 114.- P. 58-64 (ISSN: 1872-7603)
142. Dhariwal, NK. Update in the Management of Patients with Preeclampsia / Dhariwal NK, Lynde GC. // *Anesthesiol Clin.* – 2017. Vol. 35(1). P. 95-106 (ISSN: 1932-2275)
143. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome / Marusic J., Prusac I.K., Tomas S.Z., Karara J.R., Roje D. J. *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2013. Vol. 26(7).- P. 680-5.
144. Eiland, E. Preeclampsia 2012 / Eiland E., Nzerue C., Faulkner M. J // *Pregnancy.* – 2012. Vol. 2012.- P. 586578.

145. English, F.A. Risk factors and effective management of preeclampsia / English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. // *Integr Blood Press Control.* – 2015. Vol. 3 (8).-P 7-12.
146. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia / Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., Troisi R, Fugelseth D., Staff A.C. // *Hypertension.* – 2011. Vol. 58(1). P. 63-9.
147. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia / Fiore G., Florio P., Micheli L., Nencini C., Rossi M., Cerretani D. et al. *J. Clin. // Endocrinol. Metab.* – 2005. Vol. 90(7).-P. 4205-10.
148. Estimating the Cost of Preeclampsia in the Healthcare System: Cross-Sectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points) / Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, Dempsey E, Fahy C, O'Neill C, Kearney PM. *Hypertension.* – 2017. Vol. 70(6).- P. 1243-1249. doi: 10.1161/Hypertensionaha.117.09499. Epub. – 2017. - Oct. 30.
149. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue / Filip M., Maciag J., Nosalski R., Korbut R., Guzik T. *Postepy Biochem.* – 2012. Vol. 58(2).- P. 186-94.
150. Elevated amniotic fluid F2-isoprostane: a potential predictive marker for preeclampsia / Wang C.N., Chen J.Y., Sabu S., Chang Y.L., Chang S.D., Kao C.C. et al. *Free Radic. Biol. Med.* – 2011.- Vol. 50(9).-P. 1124-30.
151. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in pre-eclampsia / Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., Libermann T.A., Morgan J.P., Sellke F.W., Stillman I.E., et al. *J. Clin. Investig.* – 2003. Vol. 111.-P. 649–658. doi: 10.1172/JCI17189.
152. Ferarro J. *Introductory Raman spectroscopy* / Ferarro J. — Academic press, 2003. (АНГЛ.)
153. FIGO Working Group on Good clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. *Gynecol Obstet.* 2019. Vol.144.- P.325-329

154. George, E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia / George E.M., Granger J.P. *Am. J. Hypertens.* – 2011. Vol. 24(9).- P. 964-9.
155. Giguère, Y. Linking preeclampsia and cardiovascular disease later in life / Giguère Y., Charland M., Thériault S. *Clin Chem Lab Med.* – 2012. Vol. 50: 6.- P. 985—993.
156. Gulmezoglu, A.M. Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with preeclampsia / Gulmezoglu A.M., Henderson-Smart D.J., Chou D. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. Vol. (11). P. 25.
157. Haram, K. The HELLP syndrome: clinical issues and management / Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. A review. *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2009. Vol. 9.- P. 8.
158. Harsem, N.K. Augmented oxidative stress as well as antioxidant capacity in maternal circulation in preeclampsia / Harsem N.K., Braekke K., Staff A.C. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005.- Vol. 128 №1-2.- P. 209-15.
159. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial / Martinelli I., Ruggenti P., Cetin I., Pardi G., Perna A., Vergani P. et al. *Blood.*- 2012. Vol.119 №14. P.- 3269-75.
160. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study / Wu C.S., Nohr E.A., Bech B.H., Vestergaard M., Catov J.M., Olsen J. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. Vol. 201 №3. - P. 269.
161. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling / Drewlo S., Levytska K., Sobel M., Baczyk D., Lye S.J., Kingdom J.C. *J. Thromb. Haemost.* – 2011.- Vol. 9 (12). P.- 2486-97.
162. Hermes, W. Preeclampsia and cardiovascular risk / Hermes W., Van Kesteren F., De Groot C.J. *Minerva Ginecol.* – 2012. - Vol. 64 № 4. P. 281—292.
163. Hee Jin Park. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia / Hee Jin Park, Sung Shin Shim, Dong Hyun Cha. *Int J Mol Sci.* 2015. - Vol. 16 №8. P. 17952—17974. doi: 10.3390/ijms160817952.

164. Hossain, N. Heparin and maternal fetal interface: why should it work to prevent pregnancy complications? / Hossain N., Schatz F., Paidas M.J. *Thromb. Res.* - 2009; Vol.124.- № 6. P. 653-5.
165. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update / Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. *Cardiol Rev.* – 2010. - Vol. 18.- № 4.- P.178-189.
166. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother / Abbassi-Ghanavati M., Alexander J.M., McIntire D.D., Savani R.C., Leveno K.J. *Am. J. Perinatol.* – 2012. - Vol. 29.- № 10.- P. 795-800.
167. Hui, L. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: Charting the course from clinical validity to clinical utility / Hui L. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*- 2013; Vol. 41.-№ 2.- P. 6. doi: 10.1002/uog.12360
168. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study / Brantsaeter A.L., Myhre R., Haugen M., Myking S., Sengpiel V., Magnus P. *Am. J. Epidemiol.* – 2011.- Vol. 174(7).- P. 807-15.
169. Immune mechanisms in hypertension / De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A. et al. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.*- 2014.- Vol. 21(4).- P. 227-34.
170. Impact of Preeclampsia on Clinical and Functional Outcomes in Women With Peripartum Cardiomyopathy / Lindley KJ; Conner SN; Cahill AG; Novak E; Mann DL. *Circ Heart Fail.* - 2017; Vol. 10.- P. 6 (ISSN: 1941-3297)
171. Impact of oxidative stress during pregnancy on fetal epigenetic patterns and early origin of vascular diseases / Ávila J.G., Echeverri I., de Plata C.A., Castillo A. *Nutr. Rev.* – 2015.- Vol. 73(1).- P. 12-21.
172. Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms / Genest D.S., Falcao S., Gutkowska J., Lavoie J.L. *Hypertension.* – 2012. - Vol. 60(5).- P. 1104-9.
173. Jansson, T. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease / Jansson T., Myatt L., Powell T.L. *Curr Vasc Pharmacol* – 2009.- Vol. 7: 4.- P. 521-533.

174. Jayet, P.Y. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia / Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T. *Circulation* 2010. Vol. 122.- P. 488—494.
175. Johnson, E.J. Role of lutein and zeaxanthin in visual and cognitive function throughout the lifespan / Johnson, E.J. *Nutr. Rev.*- 2015, Vol.72, P. 605–612.
176. Karahasanovic, A. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia / Karahasanovic A., S0rensen S., Nilas L.//*Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; Vol. 52(4). P. 521-5.
177. Kajantie, E. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring the helsinki birth cohort study / Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C. *Stroke* - 2009; Vol.40.- P. 4:1176—1180.
178. Khong, Y. Defective deep placentation / Khong Y., Brosens I. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2010; Vol. 25(3).- P. 301-11.
179. Kingdom, J.C. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? / Kingdom J.C., Drewlo S. *Blood*. 2011; Vol. 118(18).- P. 4780-8.
180. Postdelivery oxidative stress in women with preeclampsia or IUGR / Kressig P., Beinder E., Schweer H., Zimmermann R., von Mandach U. *J. Perinat. Med.* - 2008; 36.
181. Kułak, W. Risk factors for cerebral palsy in term birth infants / Kułak W., Okurowska-Zawada B., Sienkiewicz D. *Adv Med Sci* 2010; Vol. 55: 2.- P. 216-221.
182. Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm infants to prevent retinopathy of prematurity: A randomized controlled study / Dani, C.; Lori, I.; Favelli, F.; Frosini, S.; Messner, H.; Wanker, P.; De Marini, S.; Oretti, C.; Boldrini, A.; Massimiliano, C.; et al. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2015, Vol. 25.- P. 523–527.
183. Lee, M. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis / Lee M., Saver J.L., Chang K.H. et al. *Stroke* - 2010; Vol. 41: 11.- P. 2625—2631.
184. Levine, R.J. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia / Levine R.J., Qian C., LeShane E.S. et al. *Am J Obstet Gynec* - 2004; Vol. 190.- P. 707-713.

185. Lamarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia / Lamarca B. *Minerva Ginecol.* - 2012; Vol. 64(4).- P. 309-20.
186. Lamarca, B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia / Lamarca B. *Minerva Ginecol.* - 2010; Vol. 62(2).-P. 105-20.
187. Lawlor, D.A. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A. *Eur Heart* - 2012; Vol.33.- № 3.- P. 335—345.
188. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion / Soto E., Romero R., Kusanovic J.P., Ogge G., Hussein Y., Yeo L. et al. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*-2012; Vol. 25(5).- P. 498-507.
189. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul / Kupferminc M., Rimon E., Many A., Maslovitz S., Lessing J.B., Gamzu R. Fibrinolysis.* - 2011; Vol. 22(2). P.123-6.
190. Libby, G. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort / Libby G., Murphy D.J., McEwan N.F. et al. *Diabetologia* - 2007; Vol. 50: 3.- P. 523—530.
191. Low Molecular Weight Heparin Improves Endothelial Function in Pregnant Women at High Risk of Preeclampsia / McLaughlin K; Baczyk D; Potts A; Hladunewich M; Parker JD; Kingdom JC. *Hypertension.* - 2017; Vol. 69(1).- P. 180-188 (ISSN: 1524-4563)
192. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women with Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors / Saleh L; Samantar R; Garrelds IM; van den Meiracker AH; Visser W; Danser AHJ. *Hypertension.* 2017; Vol. 70(3).- P. 594-600 (ISSN: 1524-4563)

193. Martin, J.N. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure / Martin J.N., Thigpen B.D., Moore R.C. et al. *Obstetrics and Gynecology* - 2005; Vol. 105: 2. – P. 246—254.
194. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia / Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C., Young C., Skoll A., Joseph K.S. // *Obstet. Gynecol.* – 2014.- Vol.124(4).- P. 771-81.
195. Meher, S. Aspirin for pre -eclampsia: beware of subgroup meta -analysis / Meher S, Alfircvic Z. *Ultrasound Obstet Gynecol* - 2013; Vol. 41.- P. 479.
196. Moyer, P. Certain pregnancy complications linked to subsequent risk of stroke / Moyer P. <http://www.medscape.com/viewarticle/513757> — overview.
197. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia / Agostinis C., Bossi F., Masat E., Radillo O., Tonon M., De Seta F. et al. *Clin. Dev. Immunol.* - 2012: Vol. 484321.
198. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2009; Vol. (1): CD004661.
199. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia / Facchinetti F., Marozio L., Frusca T., Grandone E., Venturini P., Tiscia G.L. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 2009; Vol. 200(1).- P. 46; e1-5.
200. McDonald, S.D. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / McDonald S.D., Han Z., Walsh M.W. et al. *Am J Kidney Dis* 2010; Vol. 55: 6.- P. 1026—1039.
201. Mor, G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / Mor G., Gardenas I., Abrahams V. *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2011.- Vol. 1221 (1): P. 80-87 DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
202. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. *The Lancet*, 1992, Volume 340, Issue 8828, P.- 1111-1115

203. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. RCOG Press; London, UK: 2010
204. NICE Clinical guideline CG107: Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Surveillance proposal GE document, 2015. 71 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/cg107-hypertension-in-pregnancy-surveillance-review-decision-march-20153>.
205. Nohria, A. The role of Nitric Oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans / Nohria A., Gerhard-Herman H., Creager M. A. *Appl. Physiol.* – 2002.- Vol.101.- P. 545–8
206. Noori, M. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension / Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A. *Circulation.* – 2010.- Vol. 122 (5).- P. 478-87.
207. Oxidant status in maternal and cord plasma and Placental tissue in gestational diabetes / Biri A., Onan A., Devrim E., Babacan F., Kavutcu M., Durak I. *Placenta.* – 2006.- Vol. 27(2). P. 327-32.
208. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia / Can M., Guven B., Bektas S., Arikan I. *Tissue Cell.* – 2014.- Vol. 46(6). -P. 477-81. doi: 10.1016/j.tice.2014.08.004.
209. Ozkan, H. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia / Ozkan H., Cetinkaya M., Koksall N. *J Maternal-Fetal Neonatal Medicine* - 2012; Vol. 12: 1.- P. 61.
210. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia / Wikstrom A.K., Larsson A., Eriksson U.J., Nash P., Norden-Lindeberg S., Olovsson M. *Obstet. Gynecol.* - 2007; Vol. 109.- P. 1368-74.
211. Placental Vesicles Carry Active Endothelial Nitric Oxide Synthase and Their Activity is Reduced in Preeclampsia / Motta-Mejia C; Kandzija N; Zhang W; Mhlomi V; Cerdeira AS; Burdujan A; Tannetta D; Dragovic R; Sargent IL; Redman CW; Kishore U; Vatish M. *Hypertension.* 2017.- Vol. 70(2). -P. 372-381 (ISSN: 1524-4563)

212. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia / Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R., Hussein Y., Kusanovic J.P., Yeo L. J. *Perinat. Med.* – 2011.- Vol. 39(6).- P. 641-52.
213. Padmini, E. Over expression of HSP70 and HSF-1 in endothelial cell during preeclamptic placental stress / Padmini E., Lavanya S. *ANZJOG* 2011; Vol. 51: 1.- P. 47-52.
214. Placental-Specific sFLT-1 e15a Protein Is Increased in Preeclampsia, Antagonizes Vascular Endothelial Growth Factor Signaling, and Has Antiangiogenic Activity / Palmer KR; Kaitu'u-Lino TJ; Hastie R; Hannan NJ; Ye L; Binder N; Cannon P; Tuohey L; Johns TG; Shub A; Tong S. *Hypertension.* - 2015; Vol. 66(6).- P.1251-9 (ISSN: 1524-4563)
215. Pettit, F.B. The management of pre-eclampsia: what we think we know / Pettit F.B., Brown M.A. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2012; Vol. 160(1).-P. 6-Duley
216. Pereira, A.C. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies / Pereira, A.C.; Martel, F. *Cell Biol. Toxicol.* 2015.- Vol.30.- P. 301–312.
217. Phipps, E. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines / Phipps E, Prasanna D, Brima W. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1102-1113
218. Poon, L.C. Early prediction of preeclampsia / Poon L.C., Nicolaides K.H. *Obstet Gynecol Int.* - 2014; Vol. 2014.- P. 297-397.
219. Puttapitakpong, P. Combination of serum angiopoietin-2 and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia / Puttapitakpong P; Phupong V. *Hypertens Res.* 2016; Vol. 39(2).- P.95-9 (ISSN: 1348-4214)
220. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study / Herse F., Verlohren S., Wenzel K., Pape J., Muller D.N., Modrow S. et al. *Hypertension.* - 2009; Vol. 53(2).- P. 393-8.
221. Prevention of vascular dysfunction after preeclampsia: a potential long-term outcome measure and an emerging goal for treatment / Lazdam M., Davis E.F.,

- Lewandowski A.J., Worton S.A., Kenworthy Y., Kelly B, Leeson P. J. Pregnancy. - 2012; Vol. 704146.- P. 285
222. Perfusion with magnesium sulfate increases sFlt-1 secretion only in the fetal side of placenta of women with preeclampsia / Eshkoli T., Holcberg G., Bronfenmacher B., Amash A., Huleihel M., Erez O. J. Matern. Fetal Neonatal Med. - 2013; Vol. 26(2).- P. 116-22.
223. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis / Wu P; Haththotuwa R; Kwok CS; Babu A; Kotronias RA; Rushton C; Zaman A; Fryer AA; Kadam U; Chew-Graham CA; Mamas MA. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. - 2017; Vol. 10. № 2.- P. 89-102 (ISSN: 1941-7705)
224. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management / Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.-M. Vasc. Health Risk Manag. 2011; Vol. 7.- P. 467-74.
225. PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials / Villa P., Kajantie E., Raikkonen K., Pesonen A.K., Hamalainen E., Vainio M. et al.; Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2013.-Vol. 120(1).- P. 64-74.
226. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women With Preeclampsia / Miller EC; Gatollari HJ; Too G; Boehme AK; Leffert L; Marshall RS; Elkind MSV; Willey JZ. Stroke. - 2017; Vol. 48(7).- P.1752-1759 (ISSN: 1524-4628)
227. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders / Poston L., Igosheva N., Mistry H.D., Seed P.T., Shennan A.H., Rana S. et al. Am. J. Clin. Nutr.- 2011; Vol. 94(6, Suppl.).- P.1980S-5S.
228. Redman, CW. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? / Redman CW; Sargent IL; Staff AC. Placenta / 2014.- Vol. 35.- P. 20-25.- Suppl:S20-5 (ISSN: 1532-3102)
229. Redman, CW. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity / Redman CW; Staff AC. Am J Obstet Gynecol. 2015.- Vol. 213(4 Suppl): S9.e1, P.- 9-11 (ISSN: 1097-6868)

230. Roberts J.M. If we know so much about pre-eclampsia, why haven't we cured the disease? / Roberts J.M., Bell M.J. *J. Reprod. Immunol.* – 2013.- Vol. 99.- P. 1–9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
231. Roberts, J.M. Pathophysiology of ischemic placental disease / Roberts J.M. *Semin. Perinatol.*- 2014.- Vol. 38(3). P.139-45.
232. Roberts, J.M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / Roberts J.M., Hubel C.A. *Placenta.* – 2009.- Vol.30 (Suppl. A): P. 32-7.
233. Robillard, P.-Y. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease -mutual exclusion or complementarity? / Robillard P.-Y., Dekker G., Chaouat G. // *J. Reprod. Immunol.* -2007. -Vol. 76. -P. 1-7.
234. Roles of apolipoprotein E (ApoE) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in inflammation and apoptosis in preeclampsia pathogenesis and progression / Mao L., Zhou Q., Zhou S., Wilbur R.R., Li X. *PLoS One.* – 2013.- Vol.8(3).- P. 58168 DOI:10.1371/journal.pone.0058168.
235. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia / Levine R.J., Lam C., Qian C., Yu K.F., Maynard S.E., Sachs B.P. et al. *N. Engl. J. Med.* – 2006.- Vol. 355(10).- P. 992-1005.
236. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection / Magee L., Sawchuck D., Synnes A., von Dadelszen P. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2011 Vol.- 33(5). – P. 516-29.
237. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia / Mbah A. K., Kornosky J.L., Kristensen S., August E.M., Alio A.P., Marty P.J. et al. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2010 Vol.- 117(8).-P. 997-1004.
238. Sattar, N. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia / Sattar N., Ramsay J., Crawford L. *Hypertension* -2003. -Vol. 42.- P. 39—42.
239. Seely, EW. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy / Seely EW, Ecker J. *N Engl J Med.* 2011. -Vol.- 365(5). - P. 439-446.
240. Shamshirsaz, A.A. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation / Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. *J. Pregnancy.* – 2012.- Vol.- 2012.- P. 374.

241. Sibai, B. Pre-eclampsia / Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. *Lancet* 2005.- Vol. 365.-P. 785.
242. Sifakis, S. Cell-free fetal DNA and pregnancy-related complications (review) *Mol. / Sifakis S., Koukou Z., Spandidos D.A. Med. Rep. – 2015.- Vol. 11.- P. 2367–2372. doi: 10.3892/mmr.2014.3118*
243. Steegers, E.A. Pre-eclampsia / Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J. *Lancet.*- 2010.- Vol. 376(9741).-P. 631-44.
244. Strobel, M. The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women / Strobel, M.; Tinz, J.; Biesalski, H.K. *Eur. J. Nutr. – 2016.- Vol. 46.- P. 11–120.*
245. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system / Stevens W; Shih T; Incerti D; Ton TGN; Lee HC; Peneva D; Macones GA; Sibai BM; Jena AB. *Am J Obstet Gynecol. – 2017.- Vol. 217(3). - P. 237-248.e16 (ISSN: 1097-6868).*
246. Stillman, I.E. The glomerular injury of preeclampsia / Stillman I.E., Karumanchi S.A. *J. Am. Soc. Nephrol. – 2007.- Vol. 18(8).-P. 2281-4.*
247. Suppo de Souza Rugolo L.M. Preeclampsia: early and late neonatal outcomes / Suppo de Souza Rugolo L.M., Bentlin M.R., Trindade C.E. *Neoreviews – 2012.- Vol. 13: 9.-P. 532—541.*
248. Smith, E. Geoffrey Dent. *Modern Raman spectroscopy — A practical approach / Smith, E. — John Wiley & Sons, LTD, 2005.*
249. Tang, G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans / Tang, G. *Am. J. Clin. Nutr. - 2015.- Vol. 91.-P. 1468–1473.*
250. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review / Agarwal, A.; Aponte-Mellado, A.; Premkumar, B.J.; Shaman, A.; Gupta, S. *Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015.- Vol. 10.-P. 49.*
251. The „Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. *Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011 Vol.- 204(3).- P. 193-201.*

252. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age / Erez O., Romero R., Espinoza J., Fu W., Todem D., Kusanovic J.P. et al. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2008.- Vol. 21(5).-P. 279-87.
253. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens. EOH-EOK*, 2007.- Vol. 25.- P. 1105-1187.
254. Thorne-Lyman, A.L. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis / Thorne-Lyman, A.L.; Fawzi, W.W. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2015.- Vol. 26.- P. 36–54.
255. Tomas, S.Z. Trophoblast apoptosis in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia / Tomas S.Z., Prusac I.K., Roje D. *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011.- Vol. 71(4).- P. 250-5.
256. Trogstad L. Pre-eclampsia: risk factors and causal models / Trogstad L., Magnus P., Stoltenberg C. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2011.
257. Tuovinen, S. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to preeclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study / Tuovinen S., Räikkönen K., Kajantie E. *Int J Obstetrics Gynaecol* – 2010. - Vol. 117: 10.- P. 1236-1242.
258. Tuovinen, S. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of severe mental disorders in the offspring in adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study / Tuovinen, S. Räikkönen K., Pesonen A. K. *J Psychiat Res* 2012. Vol. 46: 3.-P. 303-310.
259. Using clinical symptoms to predict adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) study / Yen TW; Payne B; Qu Z; Hutcheon JA; Lee T; Magee LA; Walters BN; von Dadelszen P. *J Obstet Gynaecol Can.*-2011. Vol. 33(8).- P. 803-809 (ISSN: 1701-2163)
260. Understanding abnormal uterine artery Doppler waveforms: a novel computational model to explore potential causes within the utero-placental

vasculature / Clark A.R., James J.L., Stevenson G.N., Collins S.L. *Placenta* 66
2018.- Vol. 74.-P. 81.

261. Uterine artery impedance during puerperium in normotensive and chronic hypertensive pregnant women / Guedes-Martins L, Saraiva J, Felgueiras Ó, Carvalho M, Cerdeira A, Macedo F. *Arch Gynecol Obstet.* – 2015.- Vol. 291(6).- P. 1237-1246.doi: 10.1007/s00404-014-3560-6

262. Valdiviezo, C. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk / Valdiviezo C., Garovic V.D. *Clin. Cardiol.* – 2012.- Vol. 35: 3.-P. 160—165.

263. Valensise, H. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease / Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G. *Hypertension.* - 2008; Vol. 52(5).-P. 873-80.

264. Van der Merwe J.L. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease-what does the placenta reveal? / Van der Merwe J.L., Hall D.R., Wright C. *Hypertens. Pregnancy.*- 2010.- Vol. 29(4).- P. 457-67.

265. Vikse, B.E. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease / Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. *N Engl J Med* – 2008. Vol. 359.- P. 800—809.

266. Volpe, M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice / Volpe M. *Int J Clin Pract.* – 2008.- Vol. 62: 1.-P. 97—108.

267. Whitehouse, A. J. Do hypertensive diseases of pregnancy disrupt neurocognitive development in offspring? / Whitehouse A. J., Robinson M., Newnham J. P. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* – 2012.- Vol.26: 2.- P. 101—108.

268. Wikstrom, A.K. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease / Wikstrom A.K., Haglund B., Olovsson M. *SNBJOG* – 2005. - Vol. 112: 11.- P. 1486—1491.

269. Williams, D. Long-term complications of preeclampsia / Williams D // *Semin Nephrol* – 2011. Vol. 31: 1. P. 111—122.

270. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva; 2011.

271. Wu, C.S. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring / Wu C.S., Sun Y., Vestergaard M. // *Pediatrics* – 2008.- Vol. 122: 5.P. 1072-1078.
272. Yilmaz, Z.V. A novel marker in pregnant with preeclampsia: renalase / Yilmaz Z.V; Akkaş E; Yildirim T. *J Matern // Fetal Neonatal Med.* – 2017.- Vol. 30(7).P. 808-813 (ISSN: 1476-4954)
273. Yinon, Y. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk / Yinon Y., Kingdom J.C., Odutayo A. // *Circulation.* – 2010. Vol. 122(18).- P. 1846-53.
274. Young, B. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia / Young B., Hacker M.R., Rana S. // *Hypertens Pregnancy.* -2011. Vol. 31: 1. P. 50—58.