

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Герасимова Ирина Вениаминовна

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В
РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.В. Сахаутдинова

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез реализации преэклампсии	11
1.2 Критерии диагностики. Классификация	18
1.3 Факторы риска реализации преэклампсии	22
1.4 Возможности ранней предикции преэклампсии	24
1.5 Принципы профилактики и терапии	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Дизайн исследования	36
2.2 Клинические методы исследования	40
2.3 Лабораторные методы исследования	41
2.4 Ультразвуковое и доплерографическое исследование фетоплацентарного кровотока	42
2.5 Статистический анализ	42
ГЛАВА 3 КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ	44
3.1 Особенности наиболее типичных клинических проявлений преэклампсии в современных условиях	44
3.2 Оценка информативности антропометрических параметров беременных для предикции преэклампсии	47
3.3 Оценка информативности данных акушерского и гинекологического анамнеза беременных для предикции преэклампсии	50
3.4 Оценка информативности данных соматического статуса беременных для предикции преэклампсии	56

3.5 Роль наследственных сердечно-сосудистых отягощений в генезе развития преэклампсии	59
3.6 Осложнения настоящей беременности как предикторы преэклампсии	60
3.7 Оценка информативности биохимических маркеров для предикции преэклампсии, тромбофилий высокого тромбогенного риска	66
3.8 Оценка информативности инструментальных исследований для предикции преэклампсии в сроке гестации 11-13 недель 6 дней	71
3.9 Анализ перинатальных исходов в исследуемых группах	76
3.10 Анализ информативности скринингового теста на преэклампсию в сроке гестации 11-13 недель 6 дней	81
3.11 Динамическая модель ранней предикции преэклампсии основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности и оценка ее информативности	82
3.12 Сравнение информативности скринингового теста на преэклампсию в сроке гестации 11-13 недель 6 дней и динамической модели ранней предикции преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности	85
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия является осложнением беременности, характеризующимся выраженным расстройством деятельности жизненно важных органов и систем. Оно является одним из наиболее тяжелых гипертензивных расстройств при беременности и характеризуется высокими уровнями материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Оленев А.С., Новикова В.А., Радзинский В.Е., 2020).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), преэклампсия осложняет порядка 3-5% всех беременностей, причем тенденции к снижению уровня заболеваемости не отмечается. Так же ВОЗ отмечено, что преэклампсия занимает второе место в общей структуре материнской смертности после акушерских кровотечений (Overton E., Tobes D., Lee A., 2022).

Учитывая высокую клиническую значимость данной нозологии, ключевым моментом, требующим наиболее тщательного изучения и освещения, является своевременная и точная диагностика преэклампсии, верификация степени тяжести и коррекция тактики ведения беременности и родоразрешения (Сидорова И.С. и др., 2021).

Зачастую ряд причин могут затруднить своевременную и адекватную диагностику: увеличение атипично протекающих форм заболевания, необходимость дифференциации от других гипертензивных расстройств и небольшое количество критериев диагностики (протеинурия, артериальная гипертензия). Тем более ценным является выделение групп риска пациенток по манифестации преэклампсии уже с I триместра беременности (Холин А.М. и др., 2017).

Степень разработанности темы

В настоящее время существует ряд диагностических алгоритмов по прогнозированию преэклампсии. Часть из них основана только на данных анамнеза, соматического статуса и наследственности, в некоторых отражения нашли параметры, рутинно оцениваемые в I триместре беременности, такие как ХГЧ, РАРР-А, а также РІGF (Шалина Р.И. и др., 2020). Следует отметить, что на данном этапе развития акушерства единый общепризнанный алгоритм отсутствует, ввиду того, что каждый из скрининговых тестов апробировался только на узких популяциях, и даже мультицентровые исследования были проведены на родственных группах населения. Для российской популяции широкая валидация имеющихся алгоритмов не проведена.

Безусловно, для всей страны является важным быстрое повсеместное внедрение методик, позволяющих проводить как можно более раннюю диагностику преэклампсии, что позволит оптимизировать профилактику, а в случае необходимости, своевременную терапию. Кроме того, в сложившейся экономико-политической ситуации, в обозримом будущем ряд скрининговых тестов могут стать недоступными.

Создание модели раннего прогнозирования тяжелой преэклампсии является перспективным направлением для профилактики реализации данного гипертензивного осложнения беременности и улучшения перинатальных исходов.

Все вышеуказанное определило цели и задачи исследования. Представленная работа посвящена выявлению наиболее ранних и информативных предикторов преэклампсии и оценки их эффективности.

Цель исследования – Улучшение акушерских и перинатальных исходов путем раннего прогнозирования развития тяжелой преэклампсии.

Задачи исследования

1. Ретроспективно изучить наиболее типичные клинико-лабораторные проявления тяжелой преэклампсии в современных условиях.

2. Выявить основные предикторы тяжелой преэклампсии по данным акушерско-гинекологического анамнеза, соматической патологии, особенностей течения настоящей беременности, лабораторных параметров 1 скрининга.

3. Оценить диагностическую ценность комбинированного скрининга 1 триместра беременности с расчетом риска преэклампсии в 11 -13 недель 6 дней гестации, предложенного компанией Perkin Elmer для российской популяции.

4. Сформулировать динамическую модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанную на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности и оценить ее диагностическую ценность.

5. Сравнить информативность предложенной модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности с комбинированным скринингом с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации, предложенным компанией Perkin Elmer.

Научная новизна

Предложен новый подход к прогнозированию развития тяжелой преэклампсии с ранних сроков беременности, основанный на создании динамической модели предикции заболевания.

Впервые проведена валидация и выявлена высокая степень информативности комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer для российской популяции.

Доказана сопоставимая информативность комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer и разработанной модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены наиболее значимые клинические проявления тяжелого течения заболевания, требующие внимательной оценки акушером-гинекологом и поддающиеся несложной оценке на амбулаторном приеме, что позволило минимизировать риски недооценки тяжести состояния пациентки.

Доказана высокая степень информативности комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии со срока гестации 11-13 недель 6 дней беременности, позволяющей оптимально рано начать профилактические мероприятия.

Разработана и научно обоснована модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии с целью отнесения беременных к группе высокого риска по реализации данного гипертензивного состояния для своевременного выявления пациенток, которым рекомендована профилактика заболевания.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное многоцентровое исследование «случай-контроль». Методология исследования включала оценку эффективности современных методов прогнозирования развития тяжелой преэклампсии. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Работа проведена с использованием клинических, инструментальных, биохимических и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми клиническими предикторами тяжелой преэклампсии по данным ретроспективного исследования являются: хроническая артериальная гипертензия (в 20 раз чаще отмечена у пациенток с преэклампсией), преэклампсия в анамнезе (в 10 раз чаще отмечена у пациенток с преэклампсией), факт применения ВРТ (в 4 раз чаще отмечен у пациенток с преэклампсией),

перинатальные потери в анамнезе (в 3 раз чаще отмечены у пациенток с преэклампсией).

2. Положительная прогностическая ценность разработанной новой модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности составила 70,6%, отрицательная прогностическая ценность 65,2%

3. Положительная прогностическая ценность комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer для российской популяции составила 61,5%, отрицательная прогностическая ценность - 75,6%

4. Информативность разработанной модели прогнозирования преэклампсии не уступает комбинированному скринингу с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней. В группе пациенток высокого риска выявлено 95% соответствие.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, корректной статистической обработкой данных, проводимой с использованием методов вариационной статистики. Выводы и практические рекомендации последовательно и логично вытекают из полученных результатов, представленных таблицами и рисунками.

Основные результаты работы представлены на: конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018), V международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Екатеринбург, 2018), IX Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (Омск, 2022), V Международной научно-практической конференции «Передовые научно-технические и социально-гуманитарные

проекты в современной науке» (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании проблемной комиссии «Научные основы охраны здоровья женщины, матери, плода и новорожденного», кафедры акушерства и гинекологии №1, кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (протокол № 9 от 30.06.2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в практическую работу консультативного отделения, отделения патологии беременности Клинического госпиталя «Мать и Дитя» Уфа. Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор провела самостоятельно отбор амбулаторных карт ведения беременности и родов, осуществила оценку анамнеза, клинической картины течения беременности и родов у женщин с тяжелой преэклампсией, произвела сравнение с группой здоровых пациенток. Полученные материалы проанализированы в соответствии с критериями, которые соискатель разработала самостоятельно для формирования базы исследования и для проведения статистической обработки материала. На основании проведенной аналитической и статистической обработки полученных данных автор лично сформировала выводы.

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, 5 из них в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией

Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 25 таблицами и 24 рисунками. Библиографический список состоит из 247 источников, в том числе 55 российских и 192 иностранных авторов.

ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Преэклампсия является осложнением беременности, характеризующимся тяжелым расстройством функций жизненно важных органов и систем. Это наиболее частое заболевание из группы гипертонических расстройств беременности, характеризующееся высокими уровнями материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез реализации преэклампсии

Гипертензивные расстройства осложняют течение 5-10% беременностей в среднем в мировой популяции [239]. Собственно же преэклампсия, являющаяся одним из самых грозных состояний внутри данной нозологической группы, встречается с частотой от 3% до 5% [30,81,246]. Особое клиническое значение преэклампсии отражено в последнем докладе ВОЗ посвященному материнской смертности, где отмечено, что гипертензивные расстройства при беременности, а в частности преэклампсия и эклампсия, являются одними из ведущих причин летальности наряду с послеродовыми кровотечениями, послеродовыми инфекционными осложнениями, а также осложнениями в родах [245]. Кроме высоких уровней перинатальной и материнской смертности данная нозология имеет крайне высокую социальную значимость, объясняющуюся ее повсеместной распространенностью и большим числом возможных осложнений, как для матери, так и для плода [9,65,78,157,164,176,181,190,195,240].

Согласно практическому руководству FIGO, посвященному преэклампсии, во всем мире от этого заболевания ежегодно умирают 76 000 женщин и 500 000 младенцев. Кроме того, женщины в странах с низким уровнем ресурсов

подвержены более высокому риску развития преэклампсии по сравнению с женщинами в странах с высоким уровнем [235].

Гипертензивные расстройства, хотя и распространены повсеместно, однако, не пропорционально: В Латинской Америке и Карибском бассейне гипертензивные расстройства являются причиной почти 26% материнской смертности, тогда как в Африке и Азии лишь в 9%. Кроме того, имеется четкая общемировая тенденция к росту заболеваемости: в Соединенных Штатах частота преэклампсии увеличилась на 25% в период с 1987 по 2004 год. Более того, по сравнению с женщинами, рожавшими в 1980 г., у рожениц 2003 г. риск развития тяжелой преэклампсии был в 6,7 раз выше [57]. В РФ за последние 7 лет с 2015 по 2021 выраженной отрицательной динамики по заболеваемости не отмечено. В среднем различные гипертензивные расстройства встречаются в 8-9%, однако в 2021 году отмечено небольшое снижение до 7,6% [31].

В настоящее время существует более 40 теорий об этиологии и патогенезе преэклампсии, каждая из которых в отдельности не может объяснить весь комплекс процессов, происходящих в организме беременной с данной патологией [151]. Впервые состояние преэклампсии документировано еще 2400 лет назад и общеизвестным фактом было то, что причиной данного состояния является наличие плаценты матке, так что более корректным, с точки зрения патогенеза, называть преэклампсию заболеванием плацентарным [139,189]. Достоверно известно, что преэклампсия – это осложнение, уникальное для человеческой беременности, не встречается в природе у животных, связано с наличием живого плода и плаценты и возникает только во второй половине беременности.

В настоящий момент большинство исследователей придерживаются теории эндотелиальной дисфункции, сущность которой заключается в пояснении патофизиологических процессов в организме во время преэклампсии следствием аномальной плацентации [8,76,136,139].

Процесс формирования плаценты обусловлен множественными морфофункциональными изменениями, происходящими в системе мать-плацента-плод. После адгезии бластоцисты к эндометрию начинается дифференцировка

клеток трофобластической оболочки, дающей начало 2 типам клеток трофобласта – синцитио- и цито-трофобласту, различающихся по морфологическим и функциональным характеристикам. Ворсинчатый цитотрофобласт считается источником стволовых клеток трофобласта, необходимых для роста и регенерации трофобласта, обеспечивает пополнение клеток с инвазивными свойствами. Клетки цитотрофобласта составляют основную массу образующейся в I триместре беременности плаценты. При нормальной беременности ворсинчатый цитотрофобласт остается в пределах базальной мембраны и покрыт синцитиотрофобластом, который представляет собой единую многоядерную структуру, покрывающую плодовые клетки, и первым проникает в матку [22,47].

Существует два этапа инвазии цитотрофобласта: первый включает в себя инвазию в децидуальные сегменты спиральных артерий и продолжается примерно до 10-12 недели беременности. Вторая волна инвазии цитотрофобласта происходит за счет миграции клеток внутрисосудистого цитотрофобласта в глубь стенок миометриальных сегментов спиральных артерий, стимулируя синтез цитокинов, молекул адгезии и факторов роста [1,56].

Итогом адекватной миграции является морфологическая трансформация мышечно-эластических волокон в фибриноид в мышечном слое спиральных артерий. Данная перестройка, обеспечивающая адекватный кровоток, необходимый для успешного завершения беременности и адекватного функционирования фетоплацентарной системы [7,169,189,215,234]. Сосуды превращаются в типичные маточно-плацентарные артерии, которые обеспечивают постоянный и достаточный приток артериальной крови в межворсинчатое пространство плаценты к середине беременности, когда начинается особенно быстрый рост плода [44]. Данный процесс завершается к 18-20 неделям.

В случае манифестации преэклампсии, поток трофобластов изначально крайне скуден, что и обуславливает неадекватную перестройку спиральных артерий, вызывающую недостаточное кровоснабжение плода [112,119,159,191,236]. Достоверным патоморфологическим подтверждением этого

является сохранность мышечного и эластического слоев спиральных артерий матки у пациенток с реализовавшейся преэклампсией [121,204,206].

В результате аномальной цитотрофобластической инвазии развивается плацентарная ишемия, которая в свою очередь приводит к высвобождению плацентарных факторов и дисбалансу ангиогенных факторов, вызывая широко распространенную эндотелиальную дисфункцию [227,233,244]. Кроме того, происходит сокращение гладкой мускулатуры, что, как предполагается, ведет к ишемическому поражению и генерализации оксидативного стресса, которые приводят к внутриутробной задержке роста плода [61,91,102,103,161].

Средний внешний диаметр спиральных артерий у женщин с преэклампсией составляет менее половины подобных сосудов от неосложненных беременностей. Уменьшенный диаметр приводит к снижению плацентарной перфузии, что было подтверждено посредством доплерометрии [191,198]. Существуют так же гипотезы внутри данной теории, что аномальная экспрессия эндотелиальных рецепторов так же может являться причиной реализации преэклампсии [123,244].

В 1991 году Редман сформулировал 2 стадийную модель реализации патологических проявлений в организме женщины при преэклампсии. Первая стадия доклинических проявлений обусловлена аномальной миграцией цитотрофобласта и некорректной трансформацией спиральных артерий матки, приводящим к скудному кровоснабжению в плаценте и возникновению оксидативного стресса в ней [76,139,149,226]. Следующим этапом реализации оксидативного стресса является синтез плацентой провоспалительных и антиангиогенных факторов, приводящих к местной и системной эндотелиальной дисфункции [90,149,162,185].

Дисфункциональная реакция эндотелия всегда присуща системному воспалительному ответу, который включает активацию лейкоцитов и комплемента, реакцию острой фазы, нарушение функции комплемента и коагуляции, инсулинорезистентность и гиперлипидемию [94,147,207]. Системная эндотелиальная дисфункция обуславливает 2 стадию- стадию клинических проявлений. Биохимическим маркером данной стадии является повышенная

активность свободных радикалов, потенцирующих развитие оксидативного стресса [124,126]. Свободные радикалы, повреждая полиненасыщенные жирные кислоты клеточной стенки, приводят к реализации нарушения функции систем органов: артериальная гипертензия, как следствие нарушение сосудистого тонуса, а протеинурия, как аномальная проницаемость почечных сосудов [59,76,97,177,188].

Синтезируемые клетками трофобласта, плацентарными макрофагами, эндотелиальными клетками биологически активные вещества отвечают за адекватность плацентации. К ним относятся ангиогенные и антиангиогенные факторы, цитокины, хемокины, протеолитические ферменты, которых на сегодняшний день выделено более 50 [29,48].

Иными словами, для корректной работы плаценты необходим адекватный ангиогенез, васкулогенез и артериальное ремоделирование, обусловленное миграцией трофобластов [1].

Создание новой сосудистой сети проходит в несколько этапов: начинается с вазодилатации и повышения сосудистой проницаемости, затем происходит секреция растворимых ангиогенных факторов, воздействующих на близлежащий кровеносный сосуд и приводящих к изменениям в капиллярной стенке в виде деградации базальной мембраны митотическому делению эндотелиоцитов, их последующей миграцией в строму и протеолитической деградацией экстрацеллюлярного матрикса. Далее происходит создание новой базальной мембраны с привлечением перицитов, слияние вновь образованных сосудов и запуск кровотока [2].

Адаптация же маточного кровотока к возрастающим потребностям плода осуществляется за счет вазодилатации, увеличения проницаемости и ремоделирования уже существующей сосудистой сети, роста и развития новообразующихся сосудов. Огромное количество растворимых ростовых факторов и ингибиторов, цитокинов и протеаз, а также белков экстрацеллюлярного матрикса и молекул адгезии строго контролируют этот многоэтапный процесс [7].

Несмотря на достаточно близкий контакт материнского и плодового кровотока, они остаются обособленными. Достигается это путем нескольких структурных компонентов: наличия хориальной пластинки, межворсинчатого пространства и decidua basalis [7].

Плацентарный ангиогенез представляет собой сложный процесс взаимодействия и баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов. Плацента человека является богатым источником ангиогенных субстанций, и они могут выполнять важную миссию в адаптации материнского сосудистого ложа к беременности и регуляции формирования плацентарных сосудов [64,238].

Основную роль в процессах образования сосудов играют ростовые факторы. Ключевыми регуляторами ангиогенеза являются члены семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). Децидуальные NK-клетки уже на ранних сроках беременности, на стадии, предшествующей инвазии клеток трофобласта в материнские артерии, продуцируют VEGF, фактор роста плаценты (PLGF), а также матриксные металлопротеиназы (MMP), в частности, MMP-2 и MMP-9, которые специфически гидролизуют коллаген базальных мембран и, тем самым, способствуют инвазии клеток через базальные мембраны и стимулируют процессы ангиогенеза [35]. Считается, что два ангиогенных фактора роста: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PIGF) способствуют нормальной трофобластической пролиферации и имплантации, и было высказано предположение, что дисбаланс в уровнях эти факторы роста играют решающую роль в преэклампсии [120,151,185].

В исходной двухэтапной модели преэклампсии предполагалось, что неадекватная плацентация возникает при любой преэклампсии. Но, в большинстве случаев, при реализовавшейся поздней преэклампсии, новорожденные появляются на свет в срок и по ростовесовым показателям мало отличаются от новорожденных от матерей с физиологически протекающей беременностью [53]. Таким образом, исходная двухэтапная модель более применима в основном ранней преэклампсии.

Редманом была предложена вторая плацентарная теория преэклампсии [189]. Она базируется на аномальной межворсинчатой перфузии адекватно заложившейся плаценты, которая возникает в виду недостаточной емкости матки и сдавления терминальных ворсин. Данный процесс вызывает гипоксию синцитиотрофобласта так же, как и дисфункциональная перфузия, связанная с ранним началом заболевания. Следовательно, эти два пути имеют разные временные рамки и причины, но вызывают сходную материнскую реакцию. Патологическая плацентация представляет собой «внешнюю причину» дисфункции плаценты. Компрессия плаценты при доношенной беременности предполагает концепцию, что стадия 1 (дисфункция плаценты), представленная как раннее событие во время беременности, может также произойти как позднее событие даже в относительно больших плацентах. Данная концепция согласуется с тем фактом, что ультраструктурные изменения ворсинчатых трофобластов при переношенной беременности поразительно похожи на изменения при преэклампсии [140].

Принципиально иная теория возникновения преэклампсии как «специфического гестационного эндотелиоза, развивающегося как общепатологический стереохимический процесс, в котором в качестве триггера, нарушающего регуляцию альтернативного пути активации комплемента рассмотрены аллогенные нейроспецифические белки неокортекса плода в перинатальном периоде его развития (с 22 недель до рождения) представлена И.С. Сидоровой в 2016 году [45].

Таким образом, несмотря на большое количество трудов, посвященных изучению причин возникновения преэклампсии, в настоящее время остается больше вопросов, чем ответов [139]. Данный факт указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса с целью выработки алгоритма максимально ранней диагностики и профилактики заболевания.

1.2 Критерии диагностики. Классификация

Ни одно патологическое состояние в акушерстве не претерпело за свою историю столь масштабных терминологических путаниц, как преэклампсия: токсинемия, поздний токсикоз, ОПГ-гестоз, гестоз - это лишь неполный список [43]. В России применяется статистическая классификация по МКБ X пересмотра и клиническая, рекомендованная Американским колледжем акушеров и гинекологов, использующая термин «преэклампсия». Ранее в российской классификации преэклампсией именовалась стадия гестоза, предшествующая эклампсии, что позволяло более конкретно оценить степень тяжести состояния пациентки.

Преэклампсия - это осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности Сист.АД >140 мм рт. ст. и/или Диаст.АД >90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

К ключевым критериям преэклампсии относится подъем артериального давления (АД). В нашей стране диагностическими критериями артериальной гипертензии (АГ) считается уровень систолического артериального давления (Сист.АД) ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического артериального давления (Диаст.АД) ≥ 90 мм.рт.ст. [33]. В настоящее время отсутствуют четкие указания на сравнительную оценку степени гипертензии с привычными цифрами артериального давления, индивидуальными для каждой пациентки, что, несомненно, ведет к некой недооценке степени тяжести состояния.

В США Американский Колледж Кардиологии (АСС) и Американская Ассоциация Сердца (АНА) рекомендуют давление $\geq 130/\geq 80$ мм.рт.ст. в качестве идентификационного критерия АГ, причем при попадании Сист.АД И Диаст.АД в разные категории, предлагается оценка степени АГ по наиболее высокой [223].

Следующим важным симптомом и диагностическим критерием преэклампсии является протеинурия, для верификации тяжести которой

существует золотой стандарт - уровень суточной протеинурии [33,95,234]. Под протеинурией понимается уровень белка $> 0,3\text{г} / 24\text{ч}$, либо $> 0,3\text{г}$ в двух порциях мочи с интервалом 6 часов. Рекомендаций же касательно уровня белка в разовой порции, наиболее рутинного метода диагностики, нет. Стоит отметить, что до конца 2000 гг в России любое количество белка в разовой порции мочи было интерпретировано как патологическое (при исключении артефакта забора) [43].

Отеки, как диагностический критерий, сформированный еще Цангемейстером, в настоящий момент не относятся к основным диагностическим критериям преэклампсии, так как по данным разных авторов сопровождают физиологическое течение беременности в 50-80% [146].

Принципиально важной с тактической точки зрения является градация преэклампсии по степени тяжести клинических проявлений:

Умеренная преэклампсия - осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности Сист.АД >140 мм рт. ст. и/или Диаст.АД >90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией $>0,3$ г в сутки или $> 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час.

Тяжелая преэклампсия - осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности Сист.АД >160 мм рт. ст. и/или Диаст.АД >110 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией >5 г в сутки или > 3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час, или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

Факт реализации преэклампсии увеличивает риск летальности от сердечно-сосудистых патологий в будущем в 2 раза [158].

В настоящий момент выделено ряд симптомов и лабораторных критериев, характерных для тяжелой преэклампсии: неврологические симптомы (головная боль, нарушение зрения, отек зрительного нерва), диспептические расстройства (тошнота, рвота), боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте, олигурия, отек легких/ цианоз, генерализованные отеки (особенно внезапно появившиеся),

повышение АЛТ, АСТ в крови (>40 МЕ/л), тромбоцитопения ($<50\ 000$ /мкл), гемолиз в периферической крови, повышение уровня креатинина в крови >90 мкмоль/л, HELLP-синдром [58,79,127,133,180]. Данные критерии зачастую разнятся в рекомендации обществ акушеров-гинекологов разных стран. В Соединенном Королевстве [57], например, критериями тяжелой преэклампсии являются неэффективность гипотензивной терапии, постоянные или повторяющиеся сильные головные боли, зрительные нарушения, тошнота или рвота, боли в эпигастрии, олигурия и выраженная артериальная гипертензия, а также прогрессирующее ухудшение лабораторных анализов крови, такое как повышение уровня креатинина или печеночных трансаминаз или падение количества тромбоцитов, задержка роста плода или аномальные результаты доплерографии.

В Канаде список дополнительных критериев тяжелой преэклампсии наиболее обширен: головная боль, нарушения зрения, синдром задней обратимой энцефалопатии PRES, боль в эпигастрии/правом наружном квадранте; необходимость ионотропной поддержки/интубации/диализа, наличие показаний к переливанию любых компонентов крови; ишемия/инфаркт миокарда; кортикальная слепота, кома, транзиторная ишемическая атака, ОНМК, гиперрефлексия; сатурация $< 90\%$; отек легких; повышение печеночных трансаминаз, дисфункция печени, гематома или разрыв печени; тромбоцитопения ($<50 \cdot 10^9$ /л), ПОНРП, антенатальная гибель плода [51].

Многообразие симптомов, включенных в систему преэклампсии, наиболее вероятно, связано с ростом атипично протекающих форм заболевания [183]. В понятие «атипичный» разные авторы вкладывают не тождественное значение. Так, например, В. Sibai и соавторы (2005) к атипичным формам относят: раннее начало (до 20 недель гестации), преэклампсию в позднем послеродовом периоде, а также преэклампсию, развившуюся без основных критериев, но при наличии дополнительных признаков тяжелой преэклампсии [222]. М. Albayrak и соавторы (2010) под атипично протекающей обозначают преэклампсию, при которой тяжелое состояние пациентки не соответствует классическим критериям:

эклампсия без гипертензии и протеинурии, эклампсия с предшествующей протеинурией, но без гипертензии, дистресса плода, но без гипертензии и случай с необычно быстрым прогрессированием и массивной протеинурией, не поддающейся терапии [74].

С клинической же точки зрения целесообразно выделять раннюю преэклампсию (с дебютом до 34 недель беременности) и позднюю преэклампсию (с дебютом после 34 недель беременности) [53,235].

Ранняя преэклампсия, развивается значительно реже, чем поздняя, составляя лишь 12% от общего числа случаев заболевания, однако, ее манифестация ассоциирована с большими рисками материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [150,166,205,222]. Ранняя преэклампсия достоверно чаще ассоциируется с синдромом задержки роста плода, патологическим плодово-маточным кровотоком по данным УЗ-доплерометрии, малым размером плаценты к моменту родов, более высокой частотой индуцированных преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности [50].

Поздняя преэклампсия по данным ряда исследований часто связана с материнской преморбидным фоном или наличием соматических отклонений (метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением, дислипидемией, хронической артериальной гипертензией). Стоит отметить, что для клинической картины дебюта заболевания характерны обычно нормальные параметра маточно-плацентарно- плодового кровотока при УЗ- доплерометрии, нормальная масса тела новорожденного при рождении, нормальным объемом плаценты [12,182,224].

В целом же перинатальные исходы при развитии преэклампсии характеризуются большим числом преждевременных родов, вторичных материнских и плодовых осложнений, а также большей вероятностью реализации синдрома задержки роста плода [18,28,49,55,108,166,199]. Наиболее важным осложнением, которое требует большого внимания посредством эффективного прогнозирования и профилактики преэклампсии, является внутриутробная гибель плода. Риск ее широко варьируется в зависимости от популяции, тяжести

преэклампсии и наличия сопутствующих факторов [111,125]. Для женщин с реализовавшейся преэклампсией младенческая смертность в три раза выше в странах с низким и средним уровнем доходов, чем в странах с высоким уровнем доходов [98,175].

1.3 Факторы риска реализации преэклампсии

К предрасполагающим факторам развития преэклампсии относят:

1. Семейная предрасположенность и демографические факторы: возраст беременной старше 35 лет, ранние сосудистые осложнения у родственников, проживание в сельской местности [191,193]. Хотя большинство случаев преэклампсии носят спорадический характер, задокументирована семейная предрасположенность к заболеванию. У дочерей или сестер женщин с преэклампсией риск реализации этого гипертензивного расстройства при беременности увеличивается [87,129,154]. По данным одного из последних мета-анализов, проведенным W. Manosroi (2019) выделен 21 ген, предрасполагающий к развитию артериальной гипертензии, 18 из которых были связаны с солевой гипертензией, 4 - с нормальным уровнем ренина, 8 - с более низким уровнем ренина и 6 - с неопределенным уровнем ренина [148]. Согласно исследованию, проведенному на протяжении более 30 лет на 1,4 млн беременных женщин в Дании, риск реализации ранней и поздней преэклампсии у пациенток имеющих семейную историю преэклампсии возрастает на 24-163%, так же в исследовании отмечено, что прогностическую ценность в основном имеет лишь преэклампсия по материнской линии. При наличии случаев реализации данного гипертензивного расстройства по отцовской линии вероятность раннего дебюта не превышает общепопуляционные цифры, и лишь незначительно повешен риск поздней преэклампсии [167].

2. Отягощенный соматический и акушерский анамнез: хронические болезни почек, гипертоническая болезнь, дефицит витамина Д антифосфолипидный синдром, сахарный диабет, тромбофилия высокого

тромбогенного риска, гиперлипидемия, стресс, реализация преэклампсии или задержки роста плода в предыдущую беременность, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды в анамнезе [10,11,34,110,214,230].

Согласно систематическому обзору 8 исследований, в который в общей сложности вошли более 750 тыс. женщин, артериальная гипертензия достоверно увеличивает риски преэклампсии, однако в обзоре не отражены гестационные сроки реализации данного патологического состояния [85].

К мутациям высокого тромбогенного риска отнесены мутации F2 (гена протромбина) и F5 (мутация фактора Лейдена), согласно данных научных обзоров, как гомозиготная, так и гетерозиготная формы указанных мутация могут оказать негативное влияние на развитие беременности в виду увеличения рисков аномальной плацентации связанных с гиперкоагуляционным синдромом [107].

Имеются убедительные доказательства того, что ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг / м²) повышает риск преэклампсии в 2–4 раза [19,122,144,173,209]. Точные механизмы, связывающие нарушения жирового обмена и преэклампсию, остаются неясными, однако, ожирение известно, как состояние хронического вялотекущего воспаления, которое в свою очередь может вызывать эндотелиальную дисфункцию и ишемию плаценты с помощью иммуно-опосредованных механизмов, которые, приводят к выработке медиаторов воспаления, усилению воспалительной реакции матери и развитию гипертензивного синдрома [225].

3. Состояния и осложнения, свойственные настоящей беременности: рост менее 164 см, первая беременность, тяжелая анемия, трофобластическая болезнь, многоплодная беременность и др. [63,88,101,145,184,203]. Согласно завершённому в 2019г. исследованию, основанному на анализе течения беременностей более 1500 женщин с двойнями, частота реализации преэклампсии составила 11,6%, что значительно больше, чем при одноплодных беременностях [83].

По данным ряда исследований внутрипеченочный холестаз может так же явиться статистически достоверным фактором, увеличивающий риск реализации преэклампсии [62,67,137,218].

4. Генетическая предрасположенность к реализации преэклампсии [49,13,27,75,80,135,142,240]. Выделено ряд групп генов, участвующих в патогенезе заболевания: гены метаболизма (GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP1A1, EPHX); гены главного комплекса гистосовместимости (HLA-G, DQA1, DRB1); гены системы свертывания крови (F5, F11, MTHFR, FGB, ITGB3, F7); гены цитокинов и ростовых факторов (TNF- α , IGFII, IL-10, IL-1b, IL-1RN); гены сосудистой системы (ACE, AGT, REN, AGTR1, RAI1); гены эндокринной системы (ESRI, ESRII, INHA) и липидного обмена (LPL, APOE, PPARG, ADRB3), обеспеченности витамина Д [13,32,39,72].

5. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по данным ряда авторов увеличивает риски реализации преэклампсии других состояний, обусловленных плацентарной дисфункцией [21,71,84,131,134,211,219]. В когортном исследовании с участием более 1 миллиона беременных женщин риск преэклампсии был повышен у женщин, получавших высокие дозы эстрогенов для стимуляции яичников, независимо от типа ВРТ, по сравнению с женщинами со спонтанным зачатием [210]. По иным данным преимущественно негативное влияние на риски реализации преэклампсии имеют пациентки с перенесенными эмбрионами в криопротоколе, тогда как перенос в естественном цикле таких рисков не несет [93,106].

1.4 Возможности ранней предикции преэклампсии

В настоящее время поискам ранних предикторов преэклампсии уделяется большое внимание в виду возможности эффективной аспиринопрофилактики [196,197,201,202,213,237]. Рассматриваются различные комбинация тестов, включающая: УЗ-доплерометрию маточных артерий, средний уровень артериального давления, различные биохимические тесты, а также анамнестические данные и осложняющие беременность состояния. Имеется мировой опыт использования следующих комбинаций тестов [179]:

Пульсационный индекс в маточных артериях (отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к средней скорости кровотока). При беременности, осложненной преэклампсией, часто не происходит снижения сопротивления, что приводит к значительному увеличению пиковой систолической скорости, показателей сопротивления и пульсации (RI и PI, соответственно) [115,141,242]. Оценку пульсационного индекса предлагается проводить в 11-14 недель гестации совместно с проведением скринингового ультразвукового исследования плода, проводя исследование с обеих маточных артерий. В настоящий момент большее внимание уделяется комплексной оценке данного фактора с плацентарным фактором роста и ассоциированным с беременностью белком, так как его использование в качестве единственного предиктора заболевания не оправдано по мнению многих авторов [241].

ХГЧ начинает вырабатываться тканью хориона после имплантации эмбриона — уже на 6—8-й день после оплодотворения яйцеклетки и является одним из важнейших показателей благополучного развития беременности. В мировой литературе встречается данные об информативности этого биохимического теста для предикции преэклампсии [100,155,216].

РАРР-А. Впервые обнаруженный как плацентарный белок, обильно присутствующий в кровообращении беременных женщин, связанный с беременностью белок плазмы-А (РАРР-А) широко экспрессируется во многих тканях. РАРР-А представляет собой металлопротеиназу, способную специфически расщеплять три белка, связывающих инсулиноподобный фактор роста (ИФР): ИФР-2, -4 и -5. РАРР-А прочно связывается с гликозаминогликанами, присутствующими на поверхности клеток, таким образом, функционируя в тканях как стимулирующий рост фермент, высвобождая биоактивный ИФР в непосредственной близости от рецептора ИФР [153].

Он используется в качестве биохимического маркера хромосомных аномалий, особенно у пациентов с синдромом Дауна, Патау и Эдвардса, и измеряется во втором триместре беременности. При указанных хромосомных трисомиях часто обнаруживается выраженное снижение уровня белка,

ассоциированного с беременностью. При нормальной гестации концентрация сыворотки PAPP-A зависит от срока беременности и материнских характеристик, включая вес, расовую принадлежность, курение сигарет, сахарный диабет и метод зачатия [194]. Поэтому для эффективного использования измерений сыворотки PAPP-A при оценке риска эти переменные необходимо принимать во внимание, что может быть достигнуто путем стандартизации измеренных уровней на кратность средних значений (MOM).

Исследования показали, что низкие уровни PAPP-A связаны с хромосомными аномалиями у плодов, и они могут прогнозировать неблагоприятные результаты беременности, такие как ограничение роста плода, спонтанный выкидыш, умеренные и крайне преждевременные роды, преэклампсию и мертворождения [68,73,77,118,172,212]. Существуют исследования, в которых предлагается оценивать низкие уровни PAPP-A как маркер для нарушения конкретно плацентарной функции и плацентации, а, следовательно, развития преэклампсии [37,89,192,217,231,243]. Однако, имеются крайне противоречивые данные в ряде других исследований, утверждающие бесперспективность оценки данного параметра [125]. Учитывая тот факт, что протеин, ассоциированный с беременностью, является стандартным тестом для определения риска развития хромосомных аномалий у плода и выполняется всем беременным при своевременной постановке на учет, анализ его концентрации, как возможного раннего маркера реализации преэклампсии вызывает большой интерес.

PlGF. Впервые PlGF был выделен в 1991 г. D. Maglione [138]. Фактор роста плаценты (PlGF) представляет собой гомодимерный гликопротеин размером 46-50 кДа, относящийся к подгруппе сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Они структурно и функционально схожи и являются стимуляторами ангиогенеза [8,160]. Ген, кодирующий PlGF, находится на 14-й хромосоме. При альтернативном сплайсинге пре-мРНК возникают четыре изоформы — PlGF -1, -2, -3, -4. [7]. Преимущественно плацентарная экспрессия мРНК PlGF осуществляется в ворсинчатом хорионе, но в эндотелиальных клетках

эмбриональных сосудов, вневорсинчатом хорионе и децидуальных клетках белки PlGF так же присутствуют [109]. Секреция PlGF и VEGF гигантскими клетками трофобласта, вероятно, является сигналом, который инициирует и координирует васкуляризацию в decidua и плаценте во время раннего эмбриогенеза [171]. Основным условием реализации митогенного эффекта PlGF является взаимодействие со специфическими рецепторами клетки. PlGF обладает высоким сродством к рецепторам Flt-1 и не взаимодействуют с KDR-рецепторами, специфичными для других видов VEGF [42]. Доказано, что экспрессия sFLT-1, антагониста рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)-1 и VEGFR-2 регулируется уровнем кислорода и повышается при моделируемой гипоксии плаценты (in vitro и in vivo) [20,36,131,163,152,186]. За последнее десятилетие многочисленные исследования показали, что высокие уровни sFlt1 и низкие значения PlGF определяются во время преэклампсии и до клинической манифестации заболевания [4,6,24,25,26,39,104,170,174,220,247]. Повышение уровня sFlt-1 фиксируется за 5 недель до клинических проявлений преэклампсии [105,168]. Этим изменениям в свою очередь предшествует низкая плазменная концентрация свободного PlGF, отмечающаяся на 13-16 неделях беременности [103].

Традиционный подход к выявлению женщин с высоким риском преэклампсии, которым потенциально может помочь профилактическое применение аспирина, основан на характеристиках матери и истории болезни.

В США Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует определять группу высокого риска на основе факторов, включающих только материнские характеристики и особенности анамнеза [82].

К факторам высокого риска отнесены: Отягощенный по преэклампсии анамнез, хроническая артериальная гипертензия, системная красная волчанка, сахарный диабет 1 и 2 типа, болезни почек, многоплодная беременность, антифосфолипидный синдром.

К факторам низкого риска относятся: 1 беременность, возраст старше 35 лет, интергенетический промежуток более 10 лет, семейная история

преэклампсии, рождение маловесных для гестационного срока детей в анамнезе, африканская или американская раса, низкий социально-экономический уровень.

Данный алгоритм предполагает при наличии 1 и более факторов высокого риска и 2 и более факторов низкого начать аспиринопрофилактику в количестве 81 мг/сут до 16 недель гестации.

В Великобритании Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации (NICE, 2019) к факторам высокого риска относит: отягощенный по преэклампсии анамнез, хроническая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, хроническую болезнь почек, антифосфолипидный синдром [158].

К факторам низкого риска отнесены: 1 беременность, возраст старше 40 лет, интегенетический интервал более 10 лет, ИМТ более 35, семейная история преэклампсии.

Рекомендуется при наличии 1 и более факторов высокого риска и 2 и более факторов низкого начать аспиринопрофилактику в количестве 75-150 мг/сут до 12 недель гестации.

Что же касается общества акушеров-гинекологов Канады, то утвержденный алгоритм включает так же факторы высокого риска: отягощенный по преэклампсии анамнез, антифосфолипидный синдром, предшествующий беременности сахарный диабет, болезни почек или протеинурия, хроническая гипертензия или уровень Диаст.АД более 90 мм.рт.ст. [96].

Факторами низкого риска заявлены: возраст более 40 лет, семейная история преэклампсии, семейная история сердечнососудистых заболеваний, низкая масса матери при рождении или преждевременные роды, тяжелая тромбофилия, предшествующая потеря беременности в сроке менее 10 недель гестации, использование кокаина или метамфетамина, уровни АД выше 130/90 мм.рт.ст., вагинальное кровотечение в ранние сроки беременности, ненормальные уровни РАРР-А и ХГЧ, трофобластическая болезнь в данную беременность.

При наличии 1 и более факторов высокого риска и 2 и более факторов низкого начать аспиринопрофилактику в количестве 81-162 мг/сут. до 16 недель гестации [96].

В России в группе высокого риска отнесены пациентки с ранней или тяжелой преэклампсией в анамнезе, а также выделен ряд «других факторов риска»: хроническая артериальная гипертензия, многоплодие, сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром, беременность после ВРТ, поздний репродуктивный возраст, семейный анамнез по преэклампсии, продолжительность половой жизни менее 6 мес. До зачатия, хронические болезни почек, заболевания соединительной ткани, мутация Лейдена. Однако, в клинических рекомендациях отсутствуют четкие указания о том, какая конкретная комбинация факторов достаточна для проведения профилактических мероприятий, кроме отягощенного анамнеза по преэклампсии. Иными словами, назначение 150 мг ацетилсалициловой кислоты до 12 недель, согласно тексту рекомендаций, показано только пациентам с перенесенной ранее преэклампсией [33].

Подходы к скринингу с использованием теоремы Байеса для объединения априорного риска, обусловленного материнскими факторами, с биофизическими и биохимическими измерениями, полученными на сроке беременности 11–13.6 недель, превосходит по литературным данным подходы NICE, SOGC и ACOG в определении пациенток группы риска [82].

В настоящее время предложено несколько возможных алгоритмов предикции преэклампсии [114,117,200].

В исследовании L.C. Roop с соавторами, реализованном в 2009 году, было проведена валидация алгоритма на более, чем 7 тыс. беременных Соединенного Королевства [117]. На базе данного теста проведено проспективное многоцентровое исследование первого триместра по скринингу преэклампсии и использованию низких доз аспирина для предикции преэклампсии ASPRE. Данное исследование проводилось на европейской популяции. Указанный алгоритм по мнению ряда исследователей имеет также высокие прогностические возможности для предикции задержки роста плода, как изолированной, так и обусловленной манифестацией ранней преэклампсии [92,99,165].

Расчет риска ранней преэклампсии: $-8.776+14.177 \times \log$ ПИ МА МоМ $+42.960 \times \log$ САД МоМ $-2.249 \times \log$ PAPP-A МоМ $-3.529 \times \log$ PlGF МоМ $+0.120 \times \text{ИМТ}$ в kg/m^2 (-1.472 без предшествующей преэклампсии или 0 у первобеременных или с предшествующей ПЭ; $R^2=0.636$; $P<0.0001$).

Расчет риска поздней преэклампсии: $5.324+2.233 \times \log$ ПИ МА PI $+23.134 \times \log$ САД МоМ $-2.408 \times \log$ PlGF МоМ $+0.123 \times \text{ИМТ}$ в kg/m^2 (1.019 у африканской расы, 2.028 на метисов, или 0 if при других расовых принадлежностях) $+(1.298$ при имеющейся семейной истории ПЭ) $+(-1.443$ без преэклампсии в анамнезе или 0 для первобеременных или имеющих в анамнезе преэклампсию $R^2=0.412$; $P<0.0001$);

Риск развития преэклампсии базировалась на оценке материнских факторов, регистрации среднего артериального давления, которое измерялось с помощью проверенных автоматических устройств и стандартизованного протокола, трансабдоминального доплеровского исследования пульсационного индекса в обеих маточных артериях, концентрации PAPP-A и PlGF в сыворотке, которые измерялись с помощью автоматизированного устройство (наборы PAPP-A и PlGF 1-2-3™, платформа произвольного доступа DELFIA® Xpress; PerkinElmer Inc. Wallac Oy, Турку, Финляндия). Все операторы, проводившие доплеровские исследования, получили соответствующий Сертификат компетентности от Фонда медицины плода. Измеренные значения среднего артериального давления, пульсационного индекса, PAPP-A и PlGF были выражены в виде МоМ.

На базе данного теста проведено проспективное многоцентровое исследование первого триместра по скринингу преэклампсии у 26 941 одноплодной беременности с помощью алгоритма, объединяющего факторы матери, среднее артериальное давление, индекс пульсации маточной артерии, PAPP-A и PlGF на сроке беременности 11–13.6 недель. Однако, данное исследование проводилось на популяции Великобритании, Испании, Италии, Бельгии, Греции и Израиля.

К исследованию E. Simón с соавторами, проведенному в 2020 г. привлечено более 5 тыс. женщин южноафриканской популяции [221].

Расчет риска ранней преэклампсии: $-6.942 + (0.074 \times \text{ИМТ}) + (1.878 \text{ для курильщиков}) + (2.1116 \times \log \text{наименьший ПИ МоМ}) - (0.671 \times \log \text{PIGF МоМ})$, $r = 0.45$, $P < 0.001$.

Расчет риска поздней преэклампсии: $-5.584 + (0.137 \times \text{ИМТ}) + (0.822 \times \text{наименьший ПИ МоМ}) - (0.533 \times \log \text{PIGF МоМ})$, $r = 0.38$, $P < 0.001$.

В комплексной оценке рисков в данном алгоритме отражены: уровень ИМТ, факт курения, значения пульсационного индекса маточных артерий и PIGF.

В исследовании Crovetto с соавторами, завершеном в 2015 году изучен ранее упомянутый алгоритм на более 9 тыс. женщин европейской популяции. В комплекс данного алгоритма также входит и анализ fms- подобной тирозинкиназы-1 и верификация факта хронической болезни почек и хронической артериальной гипертензии [113].

Расчет риска ранней преэклампсии: Первичный риск= $-5.177 + (2,383 \text{ для афроамериканцев}) - (1,105 \text{ для первобеременных}) + (3,543 \text{ для пациентов с преэклампсией в анамнезе}) + (2,229 \text{ при ХАГ}) + (2,201 \text{ при ХБП})$ /

Биофизические параметры= $-21,999 + (12,251 \times \log_{10} \text{первичного риска}) + (11,516 \times \text{САД в MOM}) + (3,784 \times \text{ПИ МоМ})$ /

Биохимические параметры= $-21,515 + (12,884 \times \log \text{первичного риска}) + (11,219 \times \text{САД в MOM}) + (3,325 \times \text{ПИ в МоМ}) - (7,346 \times \log_{10} \text{PIGF}) + (3,559 \times \log_{10} \text{sFlt-1})$ /

Расчет риска поздней преэклампсии: Первичный риск= $-5.873 + (-0,462 \text{ для европеоидов}) + (0,109 \times \text{ИМТ}) - (0,875 \text{ для первобеременных}) + (2,726 \text{ для пациентов с преэклампсией в анамнезе}) + (1,956 \text{ при ХАГ}) + (0,575 \text{ при курении})$ /

Биофизические параметры= $-14,315 + (8,864 \times \log \text{первичного риска}) + (7,429 \times \text{САД в MOM}) + (2,477 \times \text{ПИ МоМ})$ /

Биохимические параметры= $-25,921 + (9,652 \times \log_{10} \text{первичного риска}) + (6,890 \times \text{САД в MOM}) + (2,447 \text{ ПИ в МоМ}) - (5,618 \times \log_{10} \text{PIGF}) + (6,579 \times \log_{10} \text{sFlt-1})$ /

В исследовании А.М. Холина и соавторов (2017) проведена валидация указанных алгоритмов для российской популяции среди 4000 беременных жительниц г. Москвы. В результатах исследования отмечены высокая прогностическая ценность отрицательного результата тестов, более низкая по сравнению с заявленной в оригинальных исследованиях чувствительность и в целом умеренная эффективность по прогнозированию ранней преэклампсии [38].

Учитывая отличные от заявленных результатов исследования параметры диагностической значимости, следует сделать вывод о выраженной зависимости эффективности тестов от того, для какой популяции они были разработаны и активно применялись.

1.5 Принципы профилактики и терапии

Беременным пациентка группы высокого риска преэклампсии по данным алгоритма, предложенного фондом медицины плода (The Fetal Medicine Foundation) рекомендовано назначить пероральный прием ацетилсалициловой кислоты с 12 недель беременности до 36 недель беременности в дозировке 150 мг. Анализ приоритетных публикаций, а также проведенное исследование ASPRE достоверно продемонстрировали преимущества вечернего приема 150 мг ацетилсалициловой кислоты, начатого до 16 недель беременности и продолженного до 36 недель с целью снижения риска тяжелой и ранней преэклампсии, выявленной на основании результатов расширенного комбинированного скрининга 1-го триместра беременности: на 82% снижается риск ранней преэклампсии [3,69,70].

Терапевтические подходы к преэклампсии зависят от срока манифестации заболевания и степени тяжести клинических проявлений. Умеренная преэклампсия является показанием для госпитализации в стационар с целью дообследования, мониторинга за состоянием матери и плода и проведение терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Медикаментозное лечение преэклампсии: Противосудорожная терапия (инфузия сернокислой магнезии), антигипертензивные препараты (рекомендовано применение метилдопы, нифедипина, при резистентной гипертензии- урапидил), инфузионную терапию (коррекция диуреза), дезагреганты и антикоагулянты (нормализация микроциркуляции), введение глюкокортикоидов (профилактика респираторного дистресса плода) [33,232].

Родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и/или плода. В случае тяжелого состояния пациентки рекомендуется в первую очередь стабилизировать мать, провести по возможности профилактику респираторного дистресс-синдром плода перед родоразрешением

Согласно принятому протоколу «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021), тактика ведения тяжелой преэклампсии зависит от срока гестации: 22-24 недели - прекращение жизнеугрожающей беременности или при наличии жизнеугрожающей ситуации – родоразрешение через естественные родовые пути; 25-33 недели - пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, при прогрессирования органной дисфункции у матери проведение кесарева сечения по акушерским показаниям; > 34 недель - лечение, подготовка к родоразрешению, родоразрешение (кесарево сечение- по акушерским показаниям) [33].

При отсутствии эффекта от проводимой терапии рекомендовано родоразрешение в неотложном порядке после стабилизации состояния при постоянной головной боли и нарушении зрения; постоянной эпигастральной боли, тошноте или рвоте; прогрессирующем ухудшении функции печени и/или почек; эклампсии; артериальной гипертензии, не поддающейся медикаментозной коррекции; снижении тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$; дистресс плода по данным КТГ; отрицательном или нулевом кровотоке в артерии пуповины; нулевом или отрицательном кровотоке в венозном протоке; ЗРП <5 перцентиля; выраженном маловодии. В случае ведения родов через естественные родовые пути показана эпидуральная анестезия с целью управляемой нормотензии, при оперативном же

родоразрешении возможны как комбинированная спинально-эпидуральная, так и общая анестезии [33].

К требующим неотложного родоразрешения состояниям относятся: эклампсия и ее осложнения; отек и кровоизлияние в мозг; отек легких; ДВС-синдром; ПОНРП; АГ, не поддающаяся терапии; олигурия; затрудненное дыхание, и/или снижение сатурации крови $<94\%$, и/или отек легких; прогрессирующее снижение количества тромбоцитов $<100\ 000/\text{мм}^3$; HELLP-синдром, подкапсулярная гематома печени; острая гипоксия плода [33].

Многообразие форм заболевания, тяжесть клинических проявлений диктует необходимость поиска наиболее оптимальных алгоритмов скрининга и проведения профилактических мероприятий с целью улучшения перинатальных исходов.

Резюме к литературному обзору

Таким образом, преэклампсия является нередким осложнением течения беременности, вызывающим тяжелые последствия для матери и плода, а также несущим ощутимые финансовые издержки для системы здравоохранения. Наиболее вероятной причиной реализации данного состояния является неадекватная сосудистая трансформация спиральных артерий, приводящая к тканевой гипоксии и выработке большого числа антиангиогенных факторов. Клиническими проявлениями преэклампсии являются артериальная гипертензия и протеинурия, однако, при тяжелой преэклампсии зачастую имеет место поражение других органов-мишеней, а также выраженное страдание плода. В качестве профилактических мероприятий по реализации данной нозологии рекомендован прием низких доз ацетилсалициловой кислоты пациентам высокой группы риска по развитию преэклампсии. Подходы к терапевтическому лечению сводятся к подключению гипотензивной терапии, профилактике тромботических осложнений и судорожного синдрома. При отсутствии эффекта от проводимой

терапии, по состоянию матрети и/или плода рекомендовано воздержаться от пролонгирования беременности.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа была выполнена в 2017-2021 гг. на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н. профессор Сахаутдинова И.В.). Клинические наблюдения осуществлялись ООО «МД Проект 2010», г. Уфа (Главный врач - к.м.н. Якунина Н.А.), ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» Клиническом госпитале «MD Group» г. Москва (главный врач –Нормантович Т.О.), ООО «Хавен», г. Москва (главный врач – Спиридонова Е.И.), лабораторная диагностика проведена на базах ООО «Клиника Здоровья» г. Москва, ООО «МД Проект 2010», г. Уфа.

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования определялся поставленной целью работы и вытекающими из этой цели задачами. Работа была выполнена в три ретроспективных этапа. На первом этапе была разработана новая модель предикции тяжелой преэклампсии, основанная на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности. На втором этапе произведена оценка информативности данной модели и существующего комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней, представленного компанией Perkin Elmer. На третьем этапе исследования осуществлено сравнение комбинированного скрининга Perkin Elmer и модели предикции тяжелой преэклампсии.

Критерии включения в исследование: пациентки с одноплодной беременностью, в том числе, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология (онкологические

заболевания, органические патологии головного мозга, ревматические заболевания), генетические аномалии плода, выявленные в период проведения 1 перинатального скрининг, многоплодная беременность, пациентки, не подписавшие письменное информированное согласие.

На первом этапе нами проанализировано 588 карт ведения беременности пациенток, находившихся на наблюдении в структуре акушерских центров «Мать и Дитя», которым был произведен скрининговый тест 1 триместра с расчетом риска преэклампсии (Perkin Elmer).

Из числа проанализированных 588 карт ведения беременности и родов были отобраны 34 карты пациенток с тяжелой преэклампсией в возрасте 31-40 лет.

С учетом срока манифестации преэклампсии было выделено 2 подгруппы: в Ia подгруппу вошли 10 пациенток с ранней тяжелой преэклампсией, в Ib – 24 пациентки с поздней тяжелой преэклампсией. Учитывая своевременную диагностику и адекватную терапию, в обеих группах родоразрешение было проведено в оптимальные сроки и в дальнейшем пациентки выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Во II, контрольную группу вошли 66 пациенток, отобранных из 588 изученных, беременность которых не осложнилась реализацией преэклампсии.

Все пациентки, включенные в группы наблюдения, находились на учете по ведению беременности ГК «Мать и Дитя», в регламентированные сроки посещали акушеров-гинекологов, врачей-специалистов и проходили необходимые обследования.

С целью расширения ареала исследования теста Perkin Elmer и минимизации воздействия экзогенных факторов был произведен анализ медицинских карт пациенток, проживающих в различных регионах (Уфа, Самара, Тюмень, Москва).

Дизайн исследования утвержден на заседании НЭК ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: протокол №1 от 17 января 2018 г.

На 1 этапе исследования, представленного на рисунке 1 проведено:

- Оценка клинических особенностей течения тяжелой преэклампсии в современных условиях.
- Оценка информативности клинических/биохимических предикторов тяжелой преэклампсии.
- Создание модели прогнозирования тяжелой преэклампсии.
- Оценка информативности комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации по критериям чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результата.

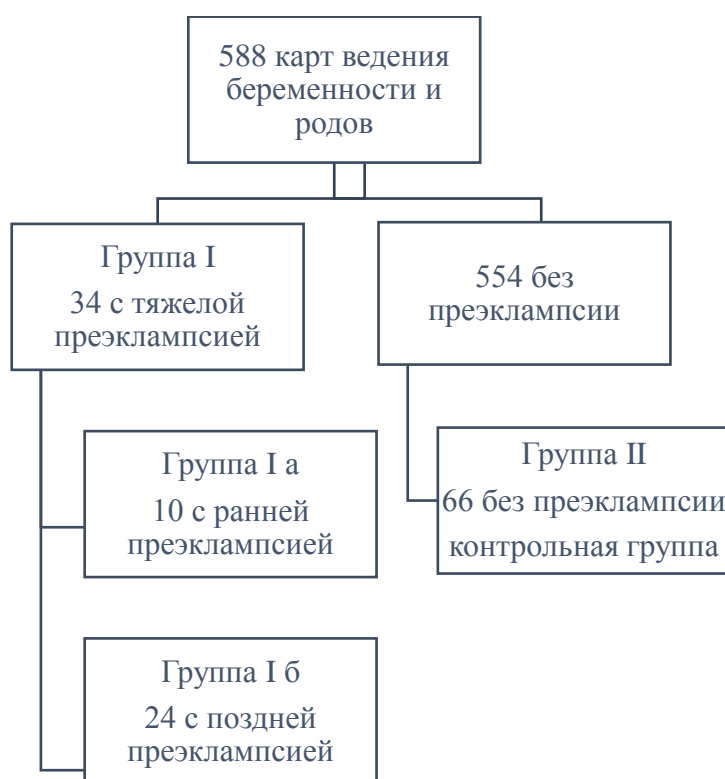


Рисунок 1 - Дизайн 1 этапа исследования.

На 2 этапе исследования, дизайн которого представлен на рисунке 2, была проведена ретроспективная оценка эффективности предложенной модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии. В исследование вошли 40 пациенток, ранее не принимавших участия в исследовании. В группу А выделены пациентки с реализовавшейся тяжелой преэклампсией, 20 человек. В группу В

вошли 20 пациенток, беременность у которых преэклампсией не осложнилась. Произведена оценка чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результата.



Рисунок 2 - Дизайн 2 этапа исследования.

На 3 этапе, дизайн которого представленном на рисунке 3, проведена сравнительная оценка предложенной нами модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии с комбинированным скринингом с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации Perkin Elmer. Для изучения модели отобраны 40 пациенток, ранее не участвовавших в исследовании. В группу В вошли 20 пациенток с высоким риском реализации преэклампсии по данным комбинированного скрининга в 11-13 недель 6 дней гестации, в группу Г – 20 пациенток с низким риском заболеваая.



Рисунок 3 - Дизайн исследования 3 этапа.

2.2 Клинические методы исследования

В исследуемых группах пациенток изучался общий и специальный анамнез, проводилось клиническое обследование с целью выяснения наиболее значимых предрасполагающих к реализации тяжелой преэклампсии факторов.

Нами были проанализированы следующие наследственные отягощения (у родственников 1 и 2 степени родства): заболевания сердечно-сосудистой системы (ГБ, ранние сосудистые тромбозы, возникшие до 55 лет), инфаркт миокарда, ОНМК, тромбофилии высокого тромбогенного риска, преэклампсия у матери/сестер.

Был оценен соматический анамнез: уровень артериального давления при постановке на учет по ведению беременности, острые и хронические заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, печени, крови, онкологические заболевания (в т.ч. в анамнезе).

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза акцент делался на выявление воспалительных заболеваний, оценке паритета, предшествующих акушерских потерь, преэклампсии в предыдущую беременность.

При анализе течения настоящей беременности оценивался факт угрозы выкидыша в ранние сроки беременности, общая прибавка веса до 30 недель гестации, наличие гестационного сахарного диабета, анемии в момент постановки на учет и в 30 недель. Также была изучена динамика развития клинической симптоматики преэклампсии: наличие основных и дополнительных критериев тяжелой преэклампсии, срок ее манифестации.

Изучены массо-ростовые показатели, проведен расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: количество кг, деленное на квадратный метр тела (кг/м²).

Были проанализированы показания к госпитализации пациенток в стационар, сроки и методы родоразрешения и перинатальные исходы в группах наблюдения.

Диагностика преэклампсии проводилась на основе субъективных жалоб пациенток, объективных методах исследования, лабораторных и

инструментальных методов исследования.

2.3 Лабораторные методы исследования

Всем пациенткам в процессе динамического наблюдения за течением беременности производилось лабораторное обследование, согласно действующему приказу МЗ РФ: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, глюкозотолерантный тест, исследованы серологические маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. Особое внимание уделялось уровню гемоглобина при постановке на учет и в 30 недель гестации. Все исследования проводились на одном анализаторе стандартными наборами.

Пациенткам в сроке гестации 11-13.6 недель был проведен комбинированный перинатальный скрининг с расчетом риска преэклампсии. Высокочувствительный анализ на PIGF и PAPP-A проводился совместно с анализом на ХГЧ в структуре 1 скрининга, и наряду с рисками анеуплоидии плода в презентации анализа имелся расчет индивидуального риска ранней и поздней преэклампсии согласно алгоритма PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™.

Уровни САД, ПИ, PAPP-A и PIGF представлены в MoM (multiple of median) - степени отклонения показателей от медианы, соответствующей сроку беременности. Оценка риска проведена по алгоритму, предложенному L.C. Poop и соавторами (2009) [117]. Забор венозной крови для исследования сывороточных маркеров производился в течение 24 часов с момента проведения ультразвукового исследования. Скрининг анеуплоидий проведен системой «DELFIА Xpress». Приложение позволяет получить как оценку первичного риска, так и оценку на основании всех маркеров для ранней (<34 недель) и поздней (≥34 недель) преэклампсии, с помощью программного обеспечения PerkinElmer's Pre-eclampsia Predictor™.

2.4 Ультразвуковое и доплерографическое исследование фетоплацентарного кровотока

Эхографические исследования проводились трансабдоминально и трансвагинально (для цервикометрии) при помощи ультразвуковых диагностических приборов Voluson E10, Voluson E8 (GE Healthcare, США). Для визуализации маточных артерий использовался режим цветового доплеровского картирования (ЦДК). Одним из обязательных правил изучения маточно-плацентарного кровотока является оценка кривых скоростей кровотока в обеих маточных артериях. Это требование продиктовано фактом того, что при осложненной беременности (чаще всего преэклампсией) нарушения кровотока фиксируются в 70% случаев только с одной стороны. При неосложненной беременности сосудистые индексы в правой и левой статистически не отличаются, но допускается более низкое значение ИР на стороне прикрепления плаценты в связи с более высоким уровнем васкуляризации в этой области. Оценивался пульсационный индекс- отношение пиковой систолической и максимальной диастолической скоростей кровотока к его усредненной по времени максимальной скорости.

Измерение артериального давления проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями в состоянии покоя на обеих руках с помощью тонометра Omron.

2.5 Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программы Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка, позволяющем анализировать малые группы. При нормальности распределения признака оценку значимости

различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, достоверным считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Для описания групп использованы медиана и межквартильный интервал (интервал между 25-м и 75-м перцентилями).

Степень информативности теста оценена по параметрам чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результатов.

Для оценки информативности ХГЧ, Papp-A, PlGF были оценены как абсолютные числовые значения, так и МоМ ХГЧ в 11-13.6 недель гестации.

Под МоМ (multiple of median, кратное медианы) понимается степень отклонения показателя от медианы (среднего по популяции значения для данного срока беременности).

МоМ = (Значение показателя в сыворотке крови пациентки) / (Значение медианы показателя для срока беременности).

ГЛАВА 3 КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

3.1 Особенности наиболее типичных клинических проявлений преэклампсии в современных условиях

Результаты первого этапа исследования, в которое было включено 588 беременных, показали, что своевременная диагностика преэклампсии и ее терапия напрямую зависели от регулярного посещения женской консультации во время беременности. Именно с целью исключения фактора некорректного и несвоевременного медицинского обслуживания для наблюдения были выбраны исключительно те пациентки, которые наблюдались с раннего срока в структуре ГК «Мать и Дитя» и добросовестно выполняли рекомендации лечащих врачей. Несмотря на это, у них развилась тяжелая преэклампсия, однако, благодаря регулярному акушерскому наблюдению, они были своевременно госпитализированы, что, вероятно, позволило избежать развития эклампсии, полиорганной недостаточности и летальных исходов. Полученные данные показывают важность амбулаторного наблюдения беременности и просветительской работы в этом направлении.

В исследовании В группе I а (с ранней тяжелой преэклампсией) уровни АД выше 160/100 мм рт. ст. отмечены в 100% случаев (у 10 пациенток). Не купируемая на фоне приема гипотензивных препаратов гипертензия, являлась основным показанием для родоразрешения в данной группе пациенток. Уровни артериальной гипертензии в группе I б (с поздней тяжелой преэклампсией) отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Уровни артериальной гипертензии в группе Iб

Уровень АД	Выше 160/100 мм рт.ст		159/99 - 140/90 мм рт.ст		ниже 140/90 мм рт.ст	
	п	%	п	%	п	%
Число пациентов	20	83,33	3	12,5	1	4,17

Отмеченные цифры АД красноречиво указывают на возможное отсутствие прямой корреляции между уровнем АД и тяжестью симптомов заболевания. Оптимальным является учет не абсолютных значений АД, а именно повышение относительно уровня, к которому адаптирована пациентка.

Вторым немаловажным симптомом преэклампсии является протеинурия. В группе I а различная степень протеинурии отмечена у всех пациенток, причем уровень ее варьировал от следовых количеств белка в моче до массивной протеинурии. В группе I б клинически значимая протеинурия отмечена в 75,00 % (18 человек) наблюдений, а диапазон уровней фильтруемого белка не дал возможности выявить статистическое отличие с группой Iб. В связи с этим можно сделать вывод, что целесообразной является оценка любого уровня протеинурии.

Отечный синдром в настоящее время не учитывающийся при постановке диагноза отмечен у 70,00% (7 человек) наблюдаемых в I а группе и у 58,83% (14 человек) – в I б группе, однако он зачастую сопровождает физиологически протекающую беременность и не может являться критерием степени тяжести гипертензивного состояния.

Характеристика жалоб пациентки при поступлении в стационар или верификации преэклампсии на приеме является одним из ключевых пунктов для установления диагноза. Наиболее часто в I а группе отмечены жалобы на головную боль (7 человек – 70%), тогда как в I б группе этот признак фиксировался у 9 женщин (37,5%). Также в структуре жалоб отмечены: тошнота/рвота, боли в эпигастральной области, нарушения зрения, которые не имели выраженного клинического значения (Таблица 2).

Таблица 2 - Жалобы пациенток при поступлении в стационар

Жалобы беременных при поступлении	Исследуемые группы					
	Группы Ia + Ib, n= 34		Группа Ia, n=10		Группа Ib, n=24	
	n	%	n	%	n	%
Головная боль	15	44,12	7	70,00	9	37,50
Нарушения зрения	3	8,83	2	20,00	1	4,17
Боль в эпигастрии	1	2,94	1	10,00	0	0
Тошнота/рвота	3	8,83	2	20,00	1	4,17

При оценке лабораторных данных на себя обращают внимание тромбоцитопения (уровень тромбоцитов в крови менее $180 \cdot 10^9$), гиперкоагуляция (по данным развернутой гемостазиограммы), гипопроотеинемия (при уровне общего белка в сыворотке менее 63 г/л) и повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) (Таблица 3).

Таблица 3 - Отклонения в лабораторных показателях у пациенток при поступлении в стационар

Лабораторный показатель	Исследуемые группы					
	Группы Ia + Ib, n= 34		Группа Ia, n=10		Группа Ib, n=24	
	n	%	n	%	n	%
Тромбоцитопения	3	8,82	2	30,00	1	4,17
Гиперкоагуляция	7	20,59	4	40,00	3	12,50
Повышение АЛТ, АСТ	6	17,65	4	40,00	2	8,33
Гипопроотеинемия	9	26,47	4	40,00	5	20,83

Таким образом, наиболее типичным клинико-лабораторными проявлением преэклампсии в современных условиях являются артериальная гипертензия,

протеинурия, отечный синдром, головная боль, гипопропротеинемия и гиперкоагуляционный синдром.

3.2 Оценка информативности антропометрических параметров беременных для предикции преэклампсии

Нами была проведена ретроспективная оценка индивидуальной диагностической ценности различных предикторов преэклампсии. Как известно, существующий скрининговый тест на преэклампсию (Perkin Elmer) приобрел в настоящее время широкое распространение в Западной Европе, однако существуют различия в вероятности реализации заболевания в зависимости от территории проживания и генетических факторов. Учитывая выраженный интерес к проблематике ранней диагностики преэклампсии было принято решение сначала рассмотреть и проанализировать индивидуальную диагностическую значимость различных предикторов, что, во-первых, было бы крайне актуально для тех лечебных учреждений, где комплексное проведение теста по различным причинам невозможно, а во-вторых, дало бы выделить наиболее значимые предикторы для российской популяции. При дальнейшем масштабировании исследования данный подход может дать возможность для более специфической для выбранной популяции оценки риска преэклампсии.

Для статистической достоверности наших исследований была выделена группа II, в которой ретроспективно анализировались карты родоразрешенных пациенток без преэклампсии в количестве 66 человек.

Возраст. Первым фактором, подвергшимся оценке, стал возраст родоразрешения пациенток. В группе II средний возраст составил 31 год [28,0–37,0], при этом в группе I а средний возраст пациенток составил 34,0 года [32,0–35,0], не отличаясь от группы II ($p=1,0000$). Следует подчеркнуть, что в группе I б средний возраст пациенток составил 37,0 лет [35,0–40,0], значимо отличаясь от группы II ($p=0,00055$). Значимых отличий по среднему возрасту вмежду группами I а и I б выявлено не было ($p=0,3728$) (Рисунок 4).

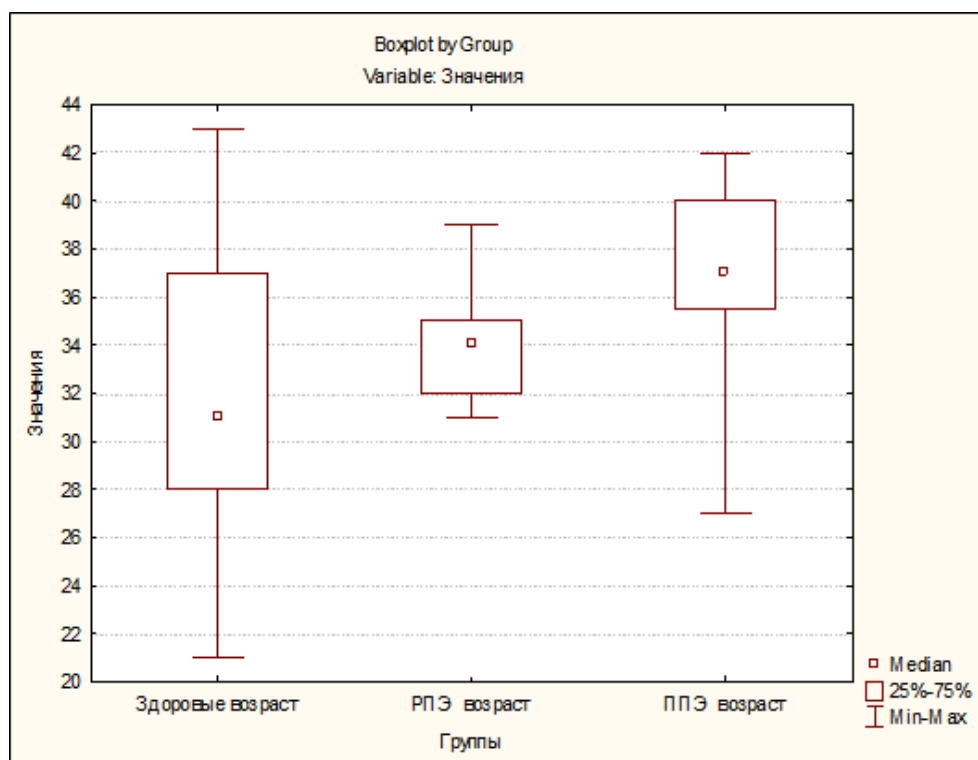


Рисунок 4 – Возраст пациенток, годы.

Индекс массы тела. Данный параметр также оценивался во время проведения скрининга в 11-13 недель 6 дней гестации. В I а группе среднее значение ИМТ составило $22,33 \text{ кг/м}^2$ [19,70–25,50], в группе I б соответственно $23,40 \text{ кг/м}^2$ [20,20–26,80], что не имело достоверных отличий ($p=1,000$). В группе II средний ИМТ был $21,65 \text{ кг/м}^2$ [19,80–23,45], что не отличалось ни от группы I а ($p=1,0000$), ни от I б ($p=0,1494$) (Рисунок 5).

Стоит отметить, что у пациентов с поздней тяжелой преэклампсией средний уровень ИМТ приближен к верхней допустимой популяционной границе.

Учитывая невозможность оставить без внимания наиболее просто поддающиеся оценке на амбулаторном приеме антропометрические данные, мы задались оценкой изолированных параметров роста и веса пациенток.

Вес. В группе Ia медиана веса составил 62,20 кг [57,70–68,90], в группе I б соответственно 64,00 кг [58,00–73,60], что не имело достоверных отличий ($p=1,000$). В группе II вес был 59,75 кг [52,40–64,80], что не отличалось ни от группы I а ($p=1,0000$), ни от I б ($p=0,8339$) (Рисунок 6).

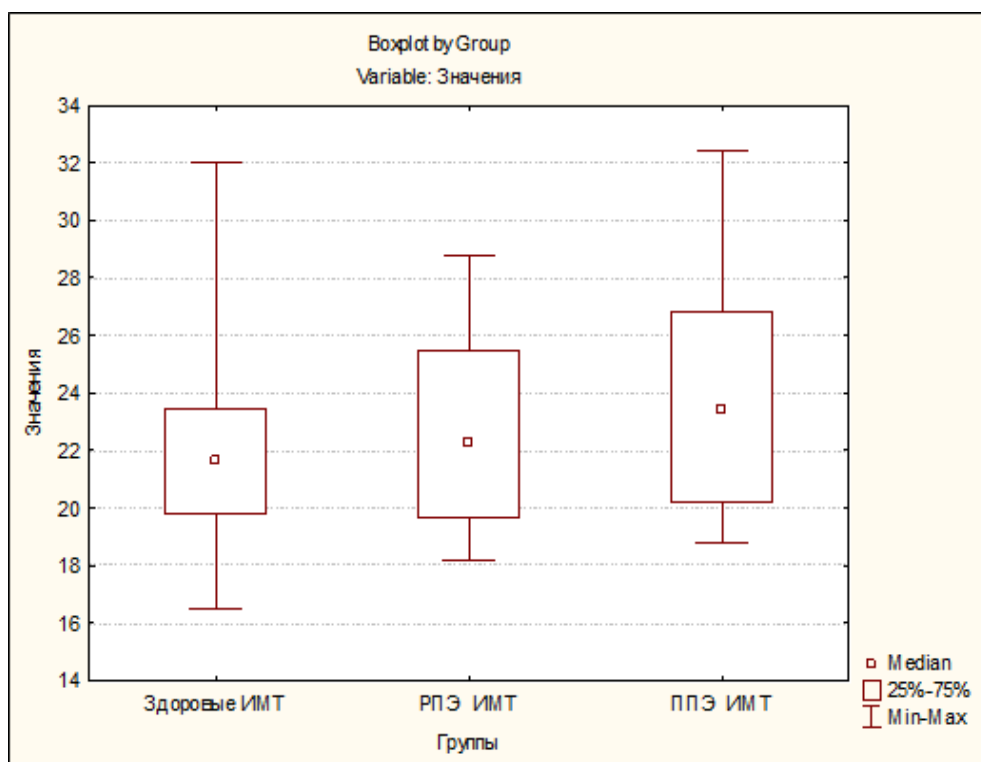
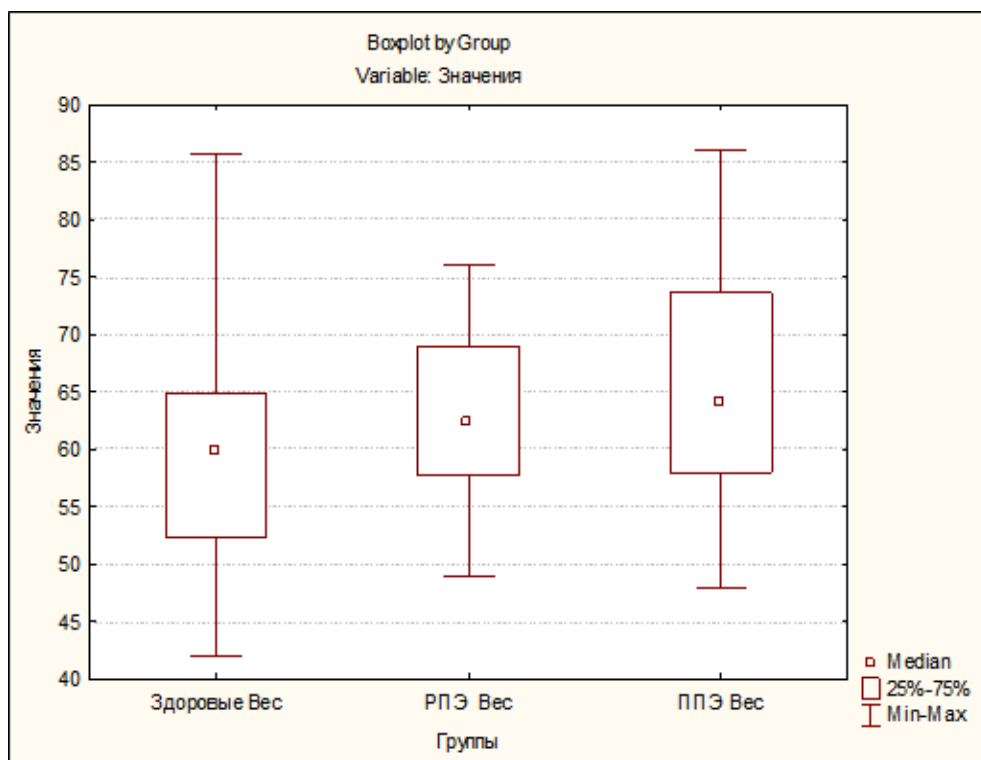
Рисунок 5 – ИМТ пациенток, кг/м².

Рисунок 6 - Вес пациенток, кг.

Рост. В I а группе (с ранней тяжелой преэклампсией) средний рост был 167,0 см [166,0–168,5], в группе I б соответственно 168,0 см [163,0–170,5], что не

имело достоверных отличий ($p=1,000$). В группе II (контрольная) рост составил 165,0 см [162,0–168,0], что не отличалось ни от группы Ia ($p=0,7179$), ни от Ib (с поздней тяжелой преэклампсией) ($p=0,5220$) (Рисунок 7).

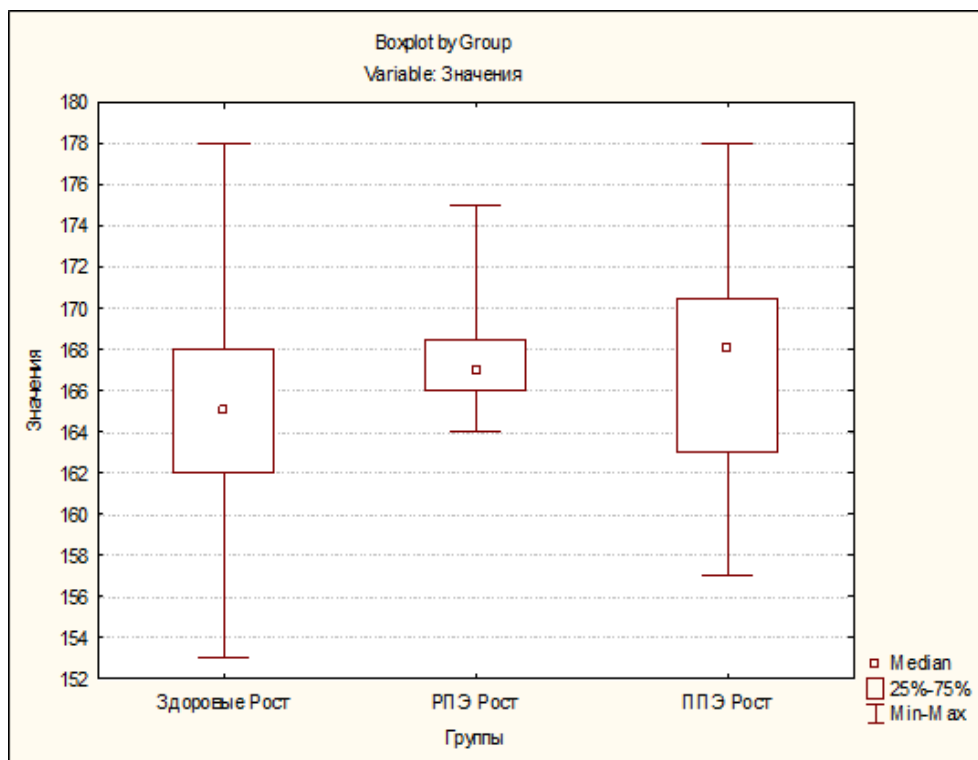


Рисунок 7 - Рост пациенток, см.

Таким образом, самым информативным антропометрическим параметром у беременных для предикции преэклампсии является возраст.

3.3 Оценка информативности данных акушерского и гинекологического анамнеза беременных для предикции преэклампсии

Паритет. Следующим проанализированным параметром стало количество предшествующих беременностей, что могло бы явиться фактором риска в виду возможной утраты адекватной рецептивности эндометрия у пациенток с большим количеством беременностей в анамнезе и могло обуславливать аномальную инвазию трофобласта.

В I а группе среднее число беременностей составило 2,00 [2,00–2,00], в группе I б соответственно 2,50 [2,00–3,00], что не имело достоверных отличий ($p=0,2154$). В группе II среднее число беременностей было 2,00 [1,00–3,00], что не отличалось ни от группы I а ($p=0,5353$), ни от I б ($p=1,0000$) (Рисунок 8).

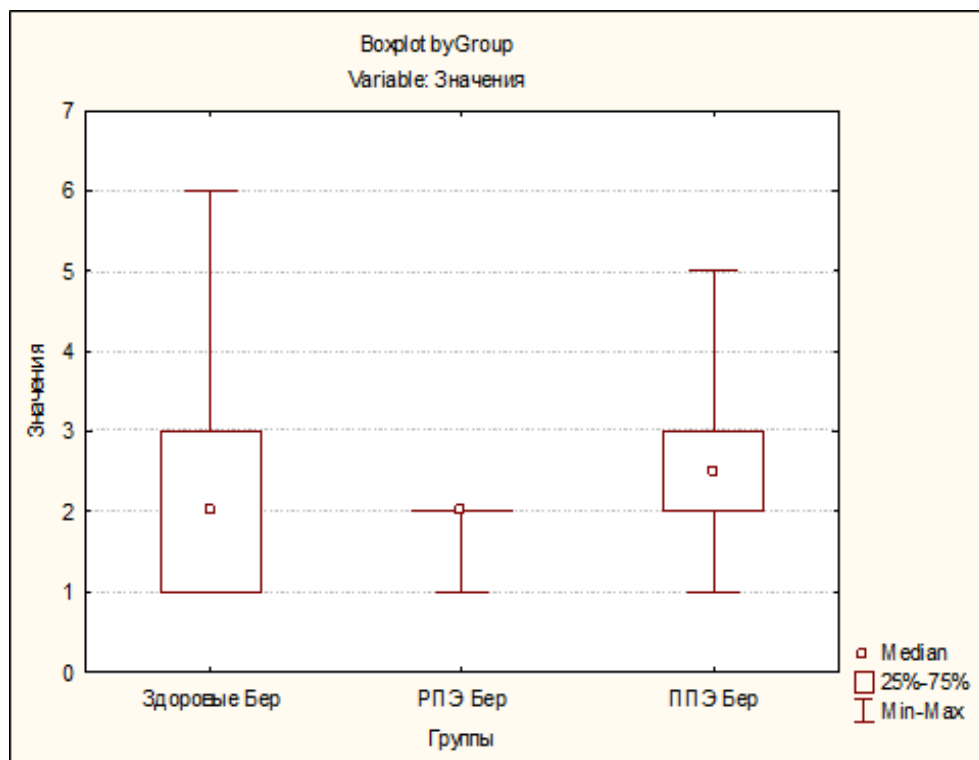


Рисунок 8 - Количество беременностей в анамнезе.

Общеизвестным фактором риска преэклампсии является именно первая беременность, и в каждой из групп был выделен процент первобеременных женщин: в группе I а-1 пациентка (10%), I б-3 (12,5%), в группе II- 17 (25%). Данный параметр не был выделен как статистически значимый.

Был произведен анализ количества предшествующих родов. В группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией среднее родов составило 1,00 [1,00–2,00], в группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией соответственно 1,00 [1,00–2,00], что не имело достоверных отличий ($p=1,0000$). В контрольной группе среднее число родов было 2,00 [1,00–2,00], что не отличалось ни от группы I а ($p=0,5541$), ни от I б ($p=0,6269$).

Отягощенный акушерский анамнез. Анализ отягощенного акушерского анамнеза, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Отягощенный акушерский анамнез в группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Преждевременные роды в анамнезе	0	0	5	20,83	4	6,06	p²=0,0012
Аборты медицинские	2	20,00	2	8,33	19	28,79	p ¹ =0,842 p ² =0,0806
Неразвивающиеся беременности	2	20,00	21	87,50	22	33,33	p ¹ =0,631 p²=0,0005
Полный самопроизвольный аборт	1	10,00	2	8,33	11	16,67	p ¹ =0,942 p ² =0,43
Привычное невынашивание	0	0	4	16,67	5	7,58	p ² =0,764
Хронический эндометрит	4	40,00	13	54,17	12	18,18	p ¹ =0,247 p²=0,0028

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Наличие преждевременных родов в анамнезе, неразвивающихся беременностей, а также гистологически подтвержденного хронического эндометрита достоверно чаще отмечено у пациенток с поздней тяжелой преэклампсией. С патофизиологической точки зрения это выглядит обоснованно, так как хронический воспалительный процесс, часто являющийся следствием

преждевременных родов и персистенции мертвого плодного яйца в полости матки зачастую может приводить к недостаточной гравидарной трансформации и снижению рецептивности эндометрия. Невозможность адекватной инвазии трофобласта приводит к последующей реализации преэклампсии. Также заслуживает внимание большой процент привычного невынашивания беременности у пациенток с поздней тяжелой преэклампсией в сравнении в общепопуляционными значениями в группе пациентов детородного возраста, определяемый как 1-3% [156], однако статистической достоверности его негативного воздействия не выявлено. Иными словами, наиболее неблагоприятны для матки в плане реализации в дальнейшем преэклампсии именно те прерывания беременности, которые связаны с внутриматочными вмешательствами и увеличивают риски хронизации внутриматочной инфекции.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий. Произведен анализ факта наличия женского бесплодия и примененных процедур ВРТ во всех группах пациентов, за исключением искусственной инсеминации, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Бесплодие, применение ВРТ в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Бесплодие	5	50,00	10	41,70	5	7,58	p ¹ =0,022 p²=0,0012
ЭКО	5	50,00	7	29,17	8	12,12	p¹=0,0127 p ² =0,11

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

В исследовании не дифференцировался конкретный фактор женского бесплодия, а лишь анализировался факт его наличия. Полученные данные созвучны с общемировыми, указывающими на более высокую частоту реализации гипертензивных расстройств в группе пациенток, прибегнувших к ВРТ. Достаточно высокое число пациенток, прибегнувших к ВРТ в группах обусловлено не только негативным воздействием фактора, но и на том, что в ГК «Мать и Дитя» исторически наблюдается больший процент пациенток после ВРТ, чем в городских женских консультациях. В структуре компании реализованы принципы преемственности ведения женщин, и, после успешно наступившей беременности в отделении ЭКО пациентка, как правило, передается на ведение беременности в той же клинике.

Предшествующая данной беременности преэклампсия. Преэклампсия зачастую имеет многофакторный генез, требующий и оценки генетической предрасположенности к развитию данного заболевания. В свете имеющихся литературных данных была проанализирована частота предшествующих преэклампсий во всех изученных группах пациенток (Таблица 6).

Таблица 6 - Предшествующая преэклампсия в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Предшествующая преэклампсия	3	30,00	6	25,00	2	3,03	p¹=0,0124 p²=0,0057

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Следует отметить высокую частоту предшествующей преэклампсии в группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией: у 2 пациенток в анамнезе отмечены ранние, у 1- поздняя преэклампсии. В группе пациенток с поздней

тяжелой преэклампсией негативный анамнез по данному осложнению беременности отмечен у 6 пациенток, причем у всех имела место манифестация заболевания после 34 недель гестации. Доля пациенток с отягощенным анамнезом в I а и I б группах в 8-10 раз превышает таковую в группе контроля. Очевидным является вывод, что предшествующая преэклампсия является одним из клинически значимых фактов сбора анамнеза на прегравидарном этапе и требует отнесения пациентки в группу высокого риска по развитию гипертензивного синдрома в настоящую беременность.

Отягощенный гинекологический анамнез. Исследованы факты наличия острых/хронических воспалительных патологий органов малого таза (за исключением хронического эндометрита), результаты в таблице 7.

Таблица 7 - Бесплодие, применение ВРТ в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
ВЗОМТ	1	10,00	4	16,67	1	1,52	p1=0,616 p2=0,0246

Примечание: p1 – между группой Ia и II, p2 – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Следовательно, информативными критериями по данным акушерского и гинекологического анамнеза у беременных для предикции преэклампсии являются: преждевременные роды, неразвивающиеся беременности и преэклампсии в анамнезе, а также хронический эндометрит, бесплодие, ЭКО и ВЗОМТ.

В исследованных нами группах не удалось выявить статистически значимых отличий по паритету, что, вероятнее всего, вызвано небольшим количеством предшествующих беременностей у всех пациенток.

3.4 Оценка информативности данных соматического статуса беременных для предикции преэклампсии

Был произведен анализ диагностической ценности ряда заболеваний, имевших дебют до беременности, и поддающихся коррекции на прегравидарном этапе.

Артериальная гипертензия, ранние сосудистые осложнения. Анализировался факт наличия АГ без учета стадии и степени развития заболевания. Все проанализированные пациенты, у которых фиксирована данная патология, отмечали недостаточную степень лекарственной коррекции гипертензивного синдрома, результаты в таблице 8.

Таблица 8 - Артериальная гипертензия в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
АГ	3	30,0	2	8,33	1	1,52	p¹=0,0036 p ² =0,353

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Большое значение имеет высокая чистота гипертонической болезни у пациенток в группе ранней тяжелой преэклампсии.

Фиксировался и факт наличия ранних сосудистых осложнений у пациенток, однако, не удалось выявить таковые в исследованных группах.

Эндокринные нарушения. В группе эндокринных заболеваний проанализированы: гипотиреоз и СД 1 и 2 типов. В исследовании, не выявлены пациентки с СД 1 и 2 типов в виду достаточно низкой встречаемости данной патологии в популяции репродуктивного возраста.

Аналізу подвергнуты случаи субклинического гипотиреоза, манифестного гипотиреоза не выявлено (Таблица 9).

Таблица 9 - Субклинический гипотиреоз в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Субклинический гипотиреоз	0	0	6	25,00	17	25,76	p ² =0,0677

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Выявлено относительно большое количество пациенток с гипотиреозом как в группе здоровых пациентов, так и в группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией.

Хроническая болезнь почек. Был проанализирован факт ХБП различных степеней, случаев хронической почечной недостаточности и нефрогенно обусловленной гипертонической болезни не было выявлено, результаты в таблице 10.

Таблица 10 - ХБП в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
ХБП	1	10,00	2	8,33	2	3,03	p ¹ =0,8552 p ² =0,6162

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Не удалось выявить статистически достоверного негативного влияния наличия ХБП на реализацию преэклампсии.

Анемия. Рассмотрены случаи анемии, по данным ряда авторов способствующие реализации преэклампсии [5] (Таблица 11).

Таблица 11 - Анемия до беременности в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Анемия	2	20,00	1	4,17	5	7,58	p ¹ =0,4972 p ² =0,9248

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Большое внимание на себя обращает высокий процент анемии у пациенток в реализовавшейся ранней преэклампсией, однако статистически достоверной разницы выявить не удалось.

Курение. Общеизвестным является негативное воздействие факта курения на состояние сердечно-сосудистой системы. Среди наблюдаемых пациенток был проведен анализ потребления никотина (Таблица 12).

Таблица 12 - Факт курения в исследованных группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Курение	1	10,00	0	0	2	3,03	p ¹ =0,8552

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Таким образом, наиболее клинически значимым параметром для ранней предикции преэклампсии из данных соматического статуса является существовавшая ранее артериальная гипертензия.

3.5 Роль наследственных сердечно-сосудистых отягощений в генезе развития преэклампсии

Учитывая высокую вероятность генетической предрасположенности к преэклампсии, был изучен семейный анамнез сердечно-сосудистых патологий пациенток: артериальная гипертензия у родственников 1 и 2 линий, а также эпизоды ранних сосудистых тромбозов (до 55 лет) (Таблица 13).

Таблица 13 - Анамнез сердечно-сосудистых патологий группах

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
АГ у родственников	2	20,00	4	16,67	7	10,61	p ¹ =0,7404 p ² =0,6801
Ранние сосудистые осложнения у родственников	0	0	4	16,67	5	7,58	p ¹ =0,4972 p ² =0,9248

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Статистически достоверного негативного влияния семейного анамнеза по артериальной гипертензии, а также ранним сосудистым осложнениям для реализации тяжелой преэклампсии выявить не удалось.

Данный факт может быть в большей степени обусловлен высокой степени модифицированности патологии, иными словами, кроме генетических аспектов, важное значение имеют образ жизни и развитие метаболического синдрома.

Следовательно, роль наследственных сердечно-сосудистых отягощений в генезе развития преэклампсии не доказана.

3.6 Осложнения настоящей беременности как предикторы преэклампсии

Были проанализированы сопутствующие данной беременности акушерские осложнения и оценен их вклад в генез преэклампсии.

Начавшийся самопроизвольный выкидыш. Для оценки физиологичности протекания беременности в 1 триместре выбрано наличие/отсутствие субхориальных гематом. В виду высокой частоты данной особенности имплантации, как клинически значимая была оценена субхориальная гематома

более 3 см по одному из 3 размеров, либо умеренные кровяные выделения из половых путей (при исключении контактных выделений) (Таблица 14).

Таблица 14 - Начавшийся самопроизвольный выкидыш

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Начавшийся самопроизвольный выкидыш	3	30,00	4	16,67	16	24,24	p ¹ =1,005 p ² =0,6328

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Исходя из полученных результатов статистически достоверных различий в группах по данному параметру не выявлено.

Отеки в 30 недель гестации. Одним из ключевых факторов адекватности протекания беременности отмечен отечный синдром в 30 недель гестации. У пациентов, родоразрешенных до указанного срока мы фиксировался факт наличие отеков перед родами (Таблица 15).

Таблица 15 - Отечный синдром в 30 недель гестации

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Отечный синдром в 30 недель гестации	7	70,00	14	58,33	6	0,9	p ¹ =0,0036 p ² =0,353

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Общая прибавка в весе в 30 недель гестации. Была проанализирована общая прибавка веса в 30 недель у пациентов всех групп. У пациентов, родоразрешенных до указанного срока, оценивалась общая прибавка веса. В I а группе средняя ОПВ составила 7,00 кг [5,00–8,00], достоверно отличаясь от ОПВ в группе I б составившей в среднем 11,50 кг [9,00–12,50], ($p=0,0282$). В группе II средняя ОПВ 12,00 кг [10,00–15,00], что статистически не отличалось от группы I б ($p=0,9517$), но было достоверно больше, чем в группе I а ($p=0,0013$) (Рисунок 9).

Особого внимания заслуживает отсутствие корреляции между отечным синдромом и общей прибавкой веса. Наиболее грозным симптомом является именно низкая прибавка веса, ассоциированная с отеками. Данную группу пациенток стоит относить к высокой группе риска по реализации тяжелой преэклампсии.

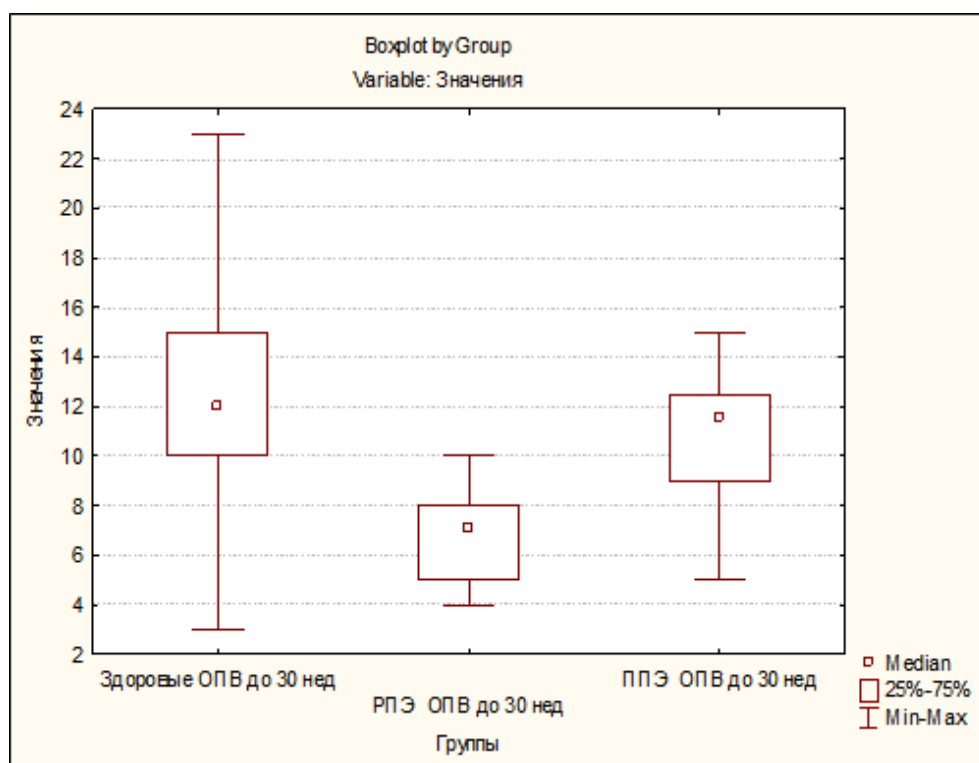


Рисунок 9 - ОПВ в 30 недель гестации, кг.

Гестационный сахарный диабет. Согласно применимым на момент проведения исследования клиническим рекомендациям, всем пациенткам в сроке

гестации 24-28 недель был проведен пероральный глюкозотолерантный тест, исключение составили лишь те пациентки, которым диагноз был установлен ранее.

Среди всех исследованных групп не было отмечено пациентов, отказавшихся от проведения данного теста (Таблица 16).

Таблица 16 - Гестационный сахарный диабет

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Гестационный СД	0	0	14	58,33	3	4,55	p²=0,005

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

В группе с ранней тяжелой преэклампсией не было отмечено пациентов с ГСД, возможно, это обусловлено достаточно поздними сроками, рекомендуемыми для проведения теста на момент исследования. В указанные сроки гестации часть пациенток уже находилась на стационарном лечении, учитывая манифестацию заболевания, и, как известно, данный тест рекомендован к проведению только на амбулаторном этапе. В группе поздней тяжелой преэклампсии выявлена крайне высокая доля пациенток с ГСД, что потребовало дополнительного анализа.

В группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией ГСД отмечен в 58,33% случаев, тогда как в группе здоровых беременных общепопуляционные 4,55%. В своевременной и адекватной коррекции гипергликемии заложены большие резервы к коррекции не только последствий ГСД на мать и плод, но по предикции поздней тяжелой преэклампсии.

Учитывая, что все пациентки, которым диагностирован ГСД, находились на совместном наблюдении врача-эндокринолога и акушера-гинеколога с момента верификации диагноза, а также факт того, что пациенток, находящихся на

инсулинотерапии, выявлено не было, как и не было выявлено рождения детей с признаками гестационной фетопатии, можно сделать вывод об адекватной коррекции гипергликемии после 28 недель гестации. Однако, даже адекватно проведенная коррекция не снизила риска реализации преэклампсии.

Анемия в 30 недель гестации. Был изучен факт персистенции анемии в 30 недель гестации (гемоглобин менее 105 г/л) (Таблица 17).

Таблица 17 - Анемия в 30 недель гестации

Параметр	Исследуемые группы						p
	Группа I а, n=10		Группа I б, n=24		Группа II, n=66		
	n	%	n	%	n	%	
Анемия в 30 недель гестации	3	30,00	2	8,33	20	30,30	p ¹ =1,0005 p ² =0,768

Примечание: p¹ – между группой Ia и II, p² – между группой Ib и II; статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Следует отметить, что максимально возросло количество пациентов с анемией именно в группе здоровых пациенток, по сравнению с цифрами на момент начала беременности их доля возросла с 7,58% до 30,30%.

Таким образом, среди особенностей течения настоящей беременности наиболее негативный вклад в реализацию преэклампсии имеют отечный синдром и персистенция ГСД.

3.7 Оценка информативности биохимических маркеров для предикции преэклампсии, тромбофилий высокого тромбогенного риска

ХГЧ. Согласно освещенным ранее принципам детекции преэклампсии по алгоритму Perkin Elmer, такой параметр, как ХГЧ, не входит в формулу расчета рисков.

В I а группе средний уровень ХГЧ составил 41,10 нг/мл [26,70–52,40], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 47,50 нг/мл [30,20–61,10], ($p=0,5708$). В группе II средний уровень ХГЧ 41,55 нг/мл [28,80–63,75], что статистически не отличалось от группы I а ($p=1,0000$), ни от группы I б ($p=1,000$) (Рисунок 10).

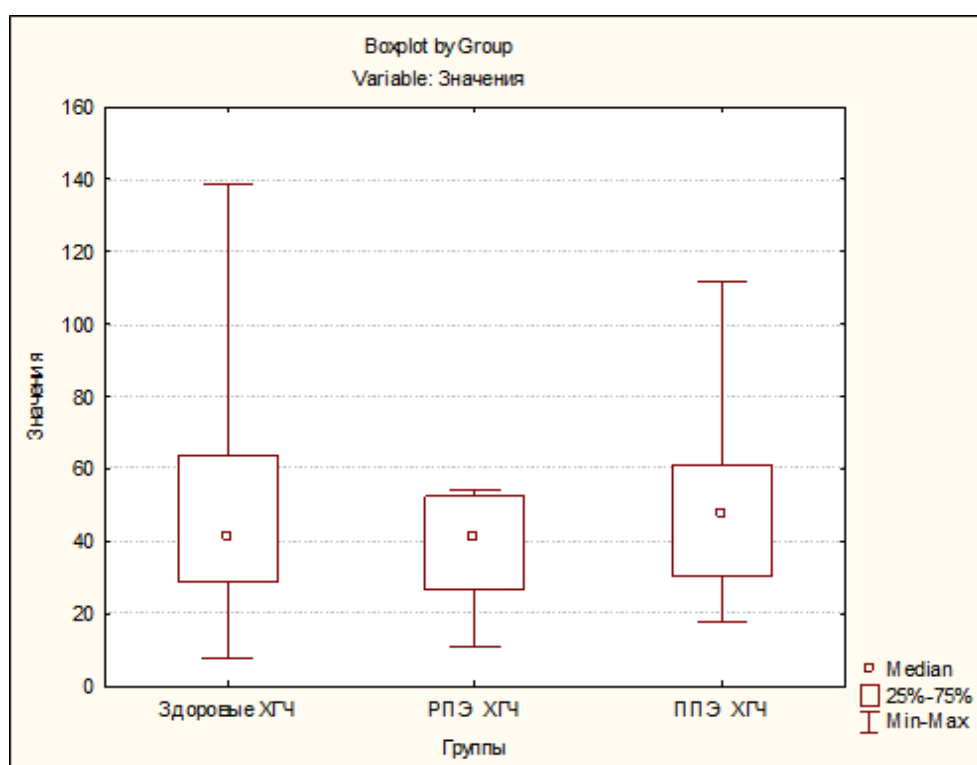


Рисунок 10 - Уровень ХГЧ в 11-13.6 недель гестации, нг/мл.

На следующем этапе были изучены уровни МоМ ХГЧ, которые, вероятно, должны быть более объективны для изучения.

В I а группе средний уровень ХГЧ в МоМ составил 0,83 [0,60–0,90], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 1,05

[0,84–1,47], ($p=0,1401$). В группе II средний уровень ХГЧ в МоМ составил 1,06 [0,72–1,41], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,1536$), ни от группы I б ($p=1,000$) (Рисунок 11).

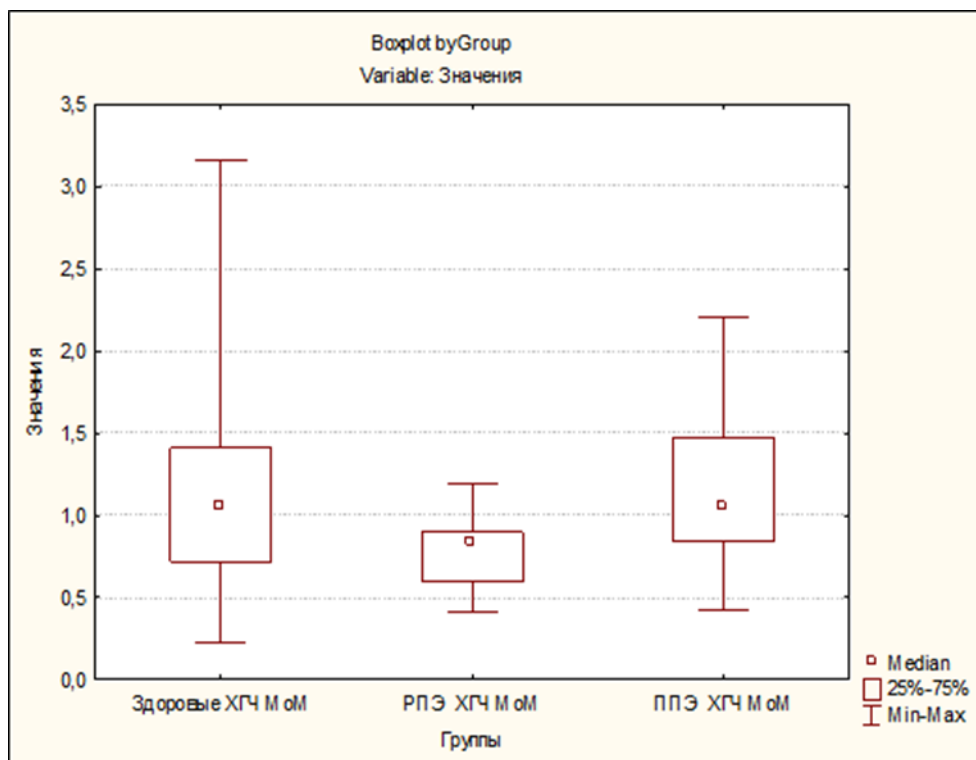


Рисунок 11 - Уровень ХГЧ в 11-13.6 недель гестации, МоМ.

Оценив информативность ХГЧ в МоМ также можно сделать вывод, что для оценки риска преэклампсии для российской популяции данный параметр является неприменимым.

PAPP-A. На следующем этапе была продолжена оценка, опираясь на уровни ассоциированного с беременностью белка (*PAPP-A*) в 11-13 недель 6 дней гестации. Как и ранее, с уровнем ХГЧ проанализированы как абсолютные параметры, так и значения, кратные медиане.

В формуле расчетного риска преэклампсии, предложенного L.C. Roop и соавторами (2009), данный параметр отмечен, как клинически значимый, но не фигурирует в иных алгоритмах расчетов риска преэклампсии [117].

В I а группе средний уровень *PAPP-A* составил 1354,10 МЕ/л [1081,00–2950,80], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в

среднем 2817,10 МЕ/л [1689,00–3240,00], ($p=0,1904$). В группе II средний уровень РАРР-А составил 2555,80 МЕ/л [1731,70–3980,30], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,1163$), ни от группы I б ($p=1,000$) (Рисунок 12).

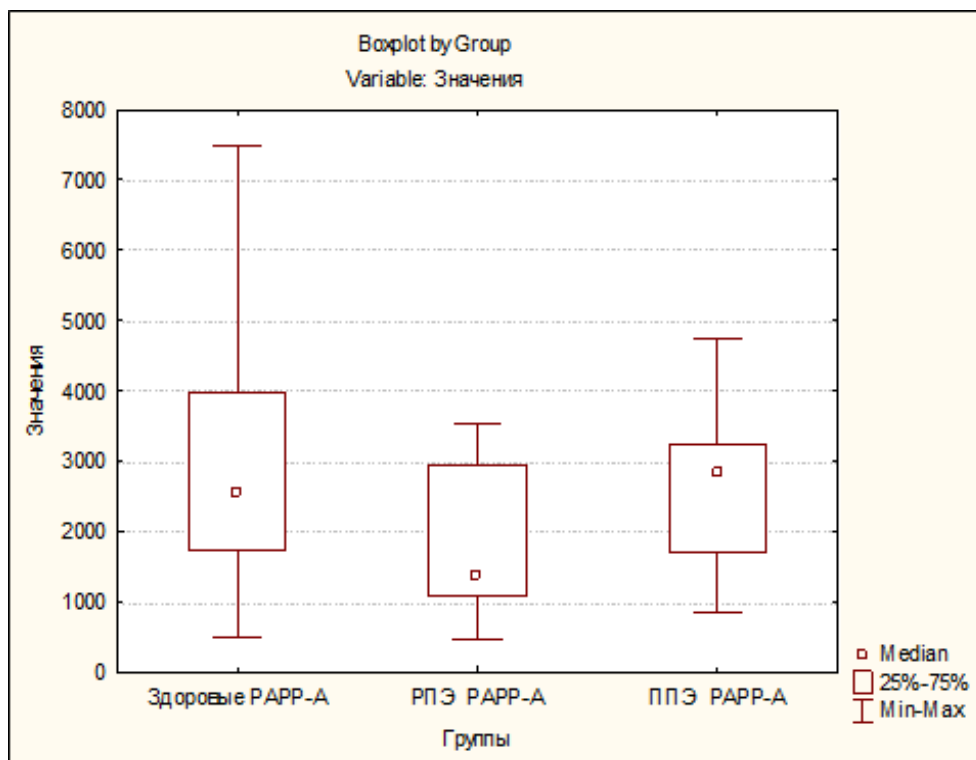


Рисунок 12 - Уровень РАРР-А в 11-13.6 недель гестации, МЕ/л.

В I а группе средний уровень РАРР-А МоМ 0,75 [0,51–0,98], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 1,20 [0,79–1,43], ($p=0,0879$). В группе II средний уровень РАРР-А МоМ составил 0,90 [0,66–1,21], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,6130$), ни от группы I б ($p=0,2879$) (Рисунок 13).

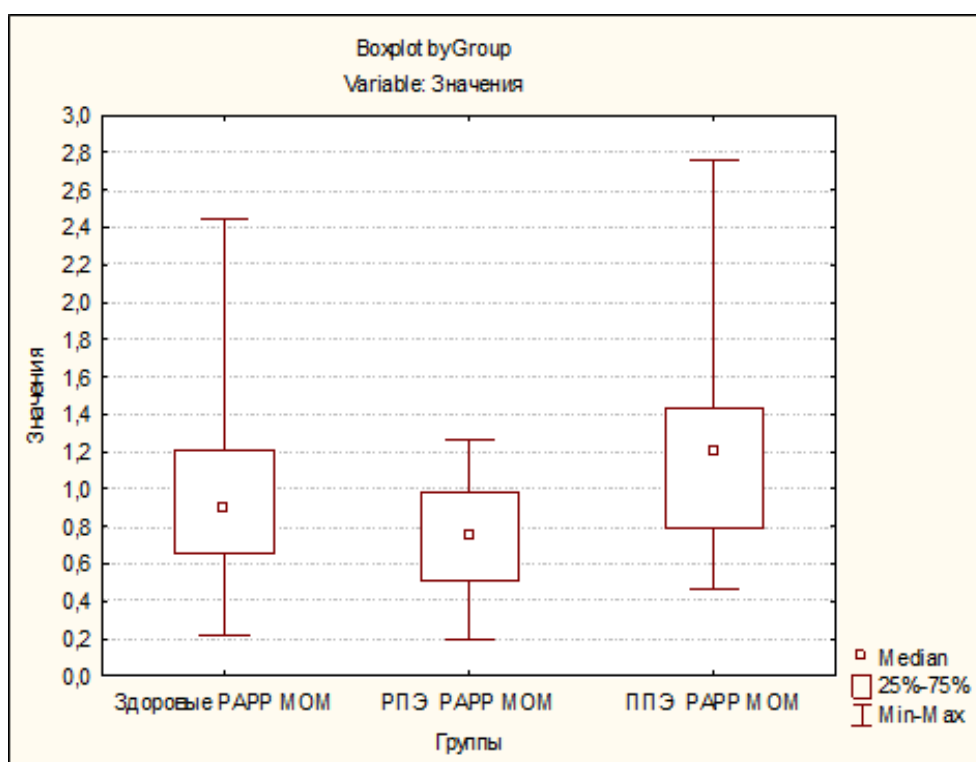


Рисунок 13 - Уровень PAPP-A в 11-13.6 недель гестации, МоМ.

Суммируя полученные данные, сделан вывод, что изолированная оценка параметра PAPP-A для российской популяции является малоинформативной, вместе с тем, комбинированное использование уровня этого белка в скрининговых тестах требует дальнейшего изучения.

PlGF. PlGF является членом семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Связываясь с подтипами рецепторов VEGF и нейропилина, PlGF модулирует ряд ответов нервных, глиальных и сосудистых клеток, которые отличаются от VEGF-A. Учитывая достаточную изученность PlGF в генезе адекватной плацентации, произведена изолированная оценки данного параметра. В первую очередь наша заинтересованность вызвана возрастающим количеством беременных, отказывающихся от комплексного проведения скрининга 1 триметра по личным и религиозным соображениям, однако, согласных проводить дополнительные исследования, результаты которых могут повлиять на тактику акушера и улучшить качество протекания беременности.

Как и в случае с PAPP-A и ХГЧ анализировались как абсолютные уровни данного фактора роста в пг/мл, так и PlGF в МоМ.

В I а группе средний уровень PLGF составил 18.00 пг/мл [11,80–21,30], достоверно не отличаясь группы I б, где PLGF был 20,85 пг/мл [18,90–25,55], ($p=0,0980$). В группе II средний уровень PLGF составил 21.20 пг/мл [17,35–30,00], что статистически не отличалось ни от группы I б ($p=0,1000$), ни от группы I а ($p=0,0530$) (Рисунок 14).

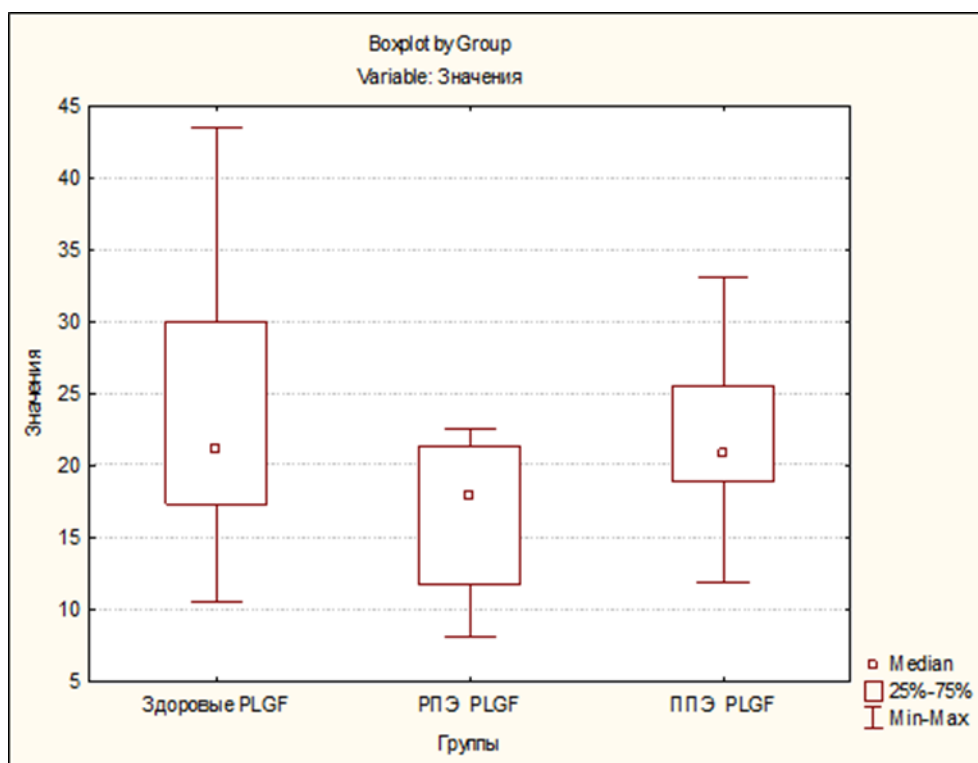


Рисунок 14 - Уровень PLGF в 11-13.6 недель гестации, пг/мл.

В I а группе средний уровень PLGF МоМ был 0,68 [0,43–0,85], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 0,82 [0,68–0,91], ($p=0,2345$). В группе II средний уровень PLGF МоМ составил 0,76 [0,56–0,95], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,3685$), ни от группы I б ($p=1,000$) (Рисунок 15).

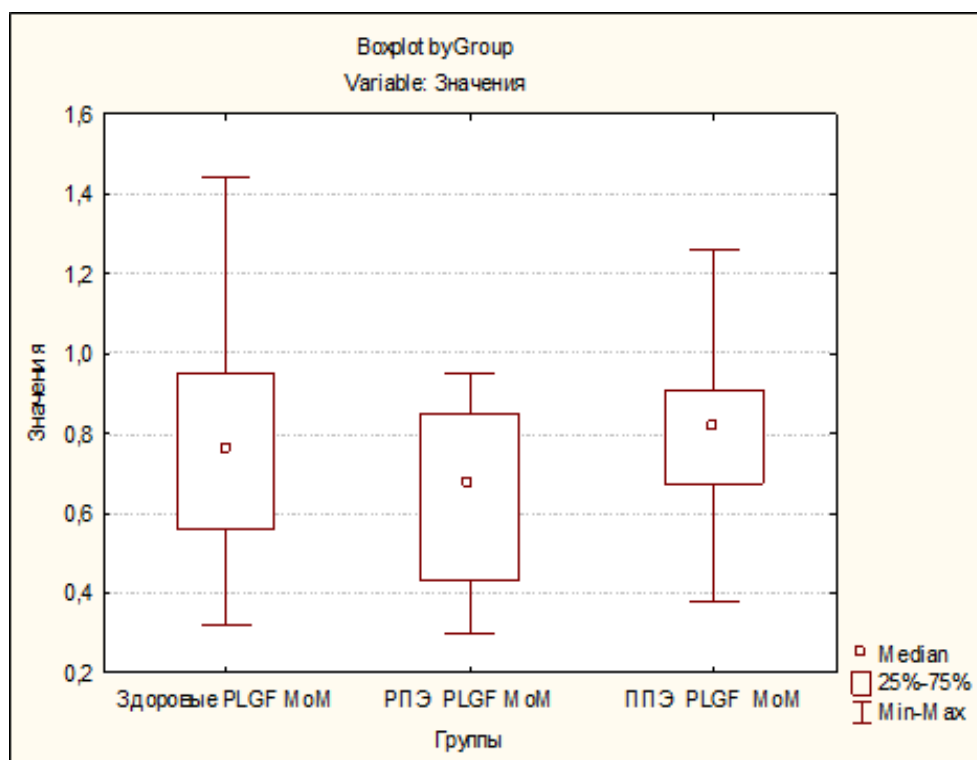


Рисунок 15 - Уровень PLGF в 11-13.6 недель гестации, MoM.

Согласно полученным в нашем исследовании данным, ни один из биохимических маркеров, анализируемых в момент проведения 1 скринингового исследования, не применим в качестве предиктора развития тяжелой преэклампсии.

Учитывая большой интерес и активное изучение различных наследственных и приобретенных тромбофилий в современной литературе, было проведено обследование беременных на наследственный полиморфизм генов и антифосфолипидный синдром. Была выявлена только 1 (10%) пациентка с диагностированным АФС в группе беременных с ранней преэклампсией, что не представило возможным статистической адекватно оценить значимость данных критериев. В других исследуемых группах пациенток с АФС не было отмечено.

Были проанализированы пациентки всех групп на наличие мутаций Лейдена и гена протромбина, которых выявить не удалось.

Следовательно, роль тромбофилий высокого тромбогенного риска в генезе развития преэклампсии результатами нашего исследования не подтверждена. Требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

3.8 Оценка информативности инструментальных исследований для предикции преэклампсии в сроке гестации 11-13 недель 6 дней

Общеизвестно, что для корректной оценки параметра артериального давления необходимо двукратное его измерение на обеих руках с интервалом минимум минуту. Особо следует отметить, что необходимо ориентироваться на ту, руку, давление на которой максимальное.

Были проанализированы параметры систолического и диастолического давления на обеих руках (Таблица 18).

Таблица 18 - Уровни АД на обеих руках, 11-13.6 недель, мм рт.ст.

Показатели в мм. рт.ст.	Исследуемые группы		
	I а, n=10	I б, n=24	II, n=66
АД сист. справа	105,00 [100,00 –110,00]	112,00 [105,00 –119,00]	100,00 [100,00 –110,00]
АД сист. слева	100,00 [100,00 –110,00]	110,00 [110,00 –120,00]	100,00 [100,00 –110,00]
АД диаст. справа	70,00 [65,00 –70,00]	70,00 [67,00 –80,00]	65,00 [60,00 –70,00]
АД диаст. слева	70,00 [65,00 –70,00]	70,00 [66,50 –79,50]	60,00 [60,00 –70,00]

Выявлено статистически достоверно повышенные цифры АД сист. ($p=0,0016$) и АД диаст. ($p=0,0012$) на правой руке в группе Iб по сравнению с группой здоровых, а также повышенные цифры АД сист. слева в той же группе в сравнении с II группой ($p=0,0001$), и АД диаст. слева в сравнении с группой II ($p=0,0129$). Иными словами, при всех измерениях отмечены объективно более высокие уровни артериального давления у пациенток с реализовавшейся после 34 недель гестации тяжелой преэклампсией, в то время как у пациенток в реализовавшейся ранней преэклампсией цифры АД приближены к группе здоровых.

Следует отметить, что в мировой литературе для характеристики уровней АД используется параметр МАР (mean arterial pressure), что тождественно используемому в отечественной литературе параметру САД (среднее артериальное давление)

$$\text{САД} = (\text{АД сист.} + 2 \text{ АД диаст.}) / 3$$

Был проанализирован данный параметр в абсолютных значениях (мм.рт.ст.) и МоМ.

В I а группе средний уровень САД составил 80,00 мм рт.ст. [78,10–83,67], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 84,70 мм рт.ст. [81,65–93,30], ($p=0,5270$). В группе II средний уровень САД 80,00 мм рт.ст. [83,30–84,09], что статистически не отличалось от группы I а ($p=1,0000$), однако было достоверно ниже, чем в группе I б ($p=0,0016$) (Рисунок 16).

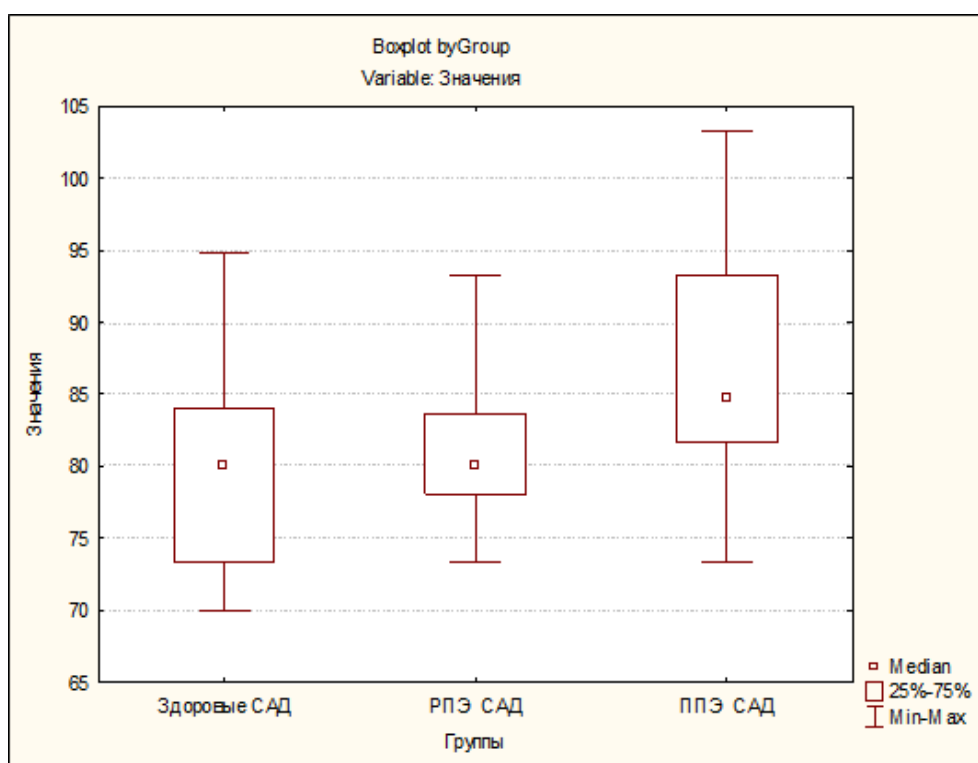


Рисунок 16 - Уровень САД в 11-13.6 недель гестации, мм рт.ст.

В I а группе средний уровень САД МоМ составил 0,96 [0,93–1,02], достоверно не отличаясь группы I б- 1,02 [0,96–1,07], ($p=0,7042$). В группе II средний уровень САД МоМ был 0,98 [0,88–1,03], что статистически не

отличалось от группы I а ($p=1,0000$), но было достоверно ниже, чем в группе I б ($p=0,0164$) (Рисунок 17).

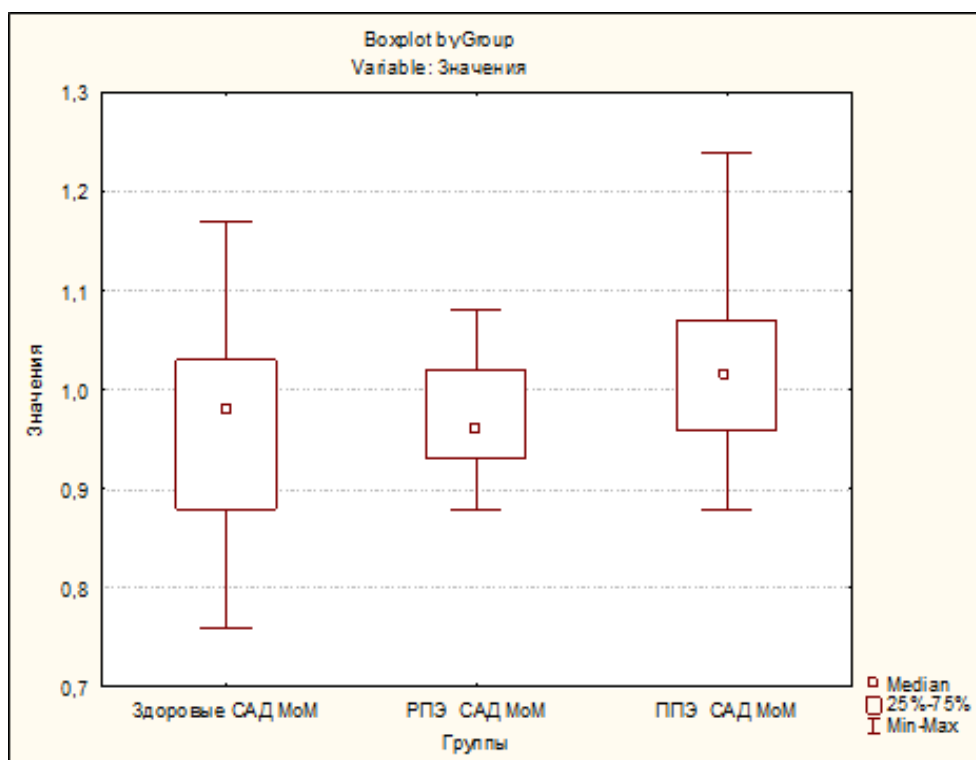


Рисунок 17 - Уровень САД в 11-13.6 недель гестации, МоМ.

Пациентки с реализовавшейся поздней тяжелой преэклампсией на сроке гестации 11-13 недель 6 дней имеют достоверно более высокие уровни АД, чем здоровые пациентки и пациентки в реализовавшейся ранней преэклампсией, что справедливо как для абсолютных значений параметра, так и для кратных медиане по гестационному возрасту. Данная клиническая ситуация обусловлена отличием в патогенезе реализации раннего и позднего дебюта заболевания. Генерализованный вазоспазм, обуславливающий повышение АД имеет более значимую патогенетическую роль в реализации вторичной плацентарной недостаточности, которая приводит к развитию преэклампсии после 34 недель гестации.

Пульсационный индекс маточных артерий (ПИ), определяемый с помощью ультразвуковой доплерографии, позволяет косвенно измерить сопротивление плацентарных сосудов, которое обычно повышено при неполном преобразовании

спиральных маточных артерий. ПИ может быть рассмотрен в качестве предиктора тяжелой преэклампсии. Ряд исследователей изучали прогностическую значимость данного параметра изолированно, поскольку при получении удовлетворительных данных, это позволило бы снизить финансовую нагрузку, направленную на оценку биохимических маркеров преэклампсии. По данным A.S. Martin и соавторов (2016) при ПИ выше 95% перцентиля в 11–13.6 недель вероятность преэклампсии составляет до 27% [210].

Был произведен анализ ПИ изолировано в левой (ЛМА) и правой (ПМА) маточных артериях, а также с позиции МоМ. В I а группе средний ПИ в ЛМА составил 1,75 [1,17–2,34], достоверно не отличаясь группы I б- 1,54 [1,22–1,79], ($p=0,8247$). В группе II средний уровень ПИ в ЛМА составил 1,55 [1,16–1,99], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=1,0000$), ни от группы I б ($p=1,0000$) (Рисунок 18).

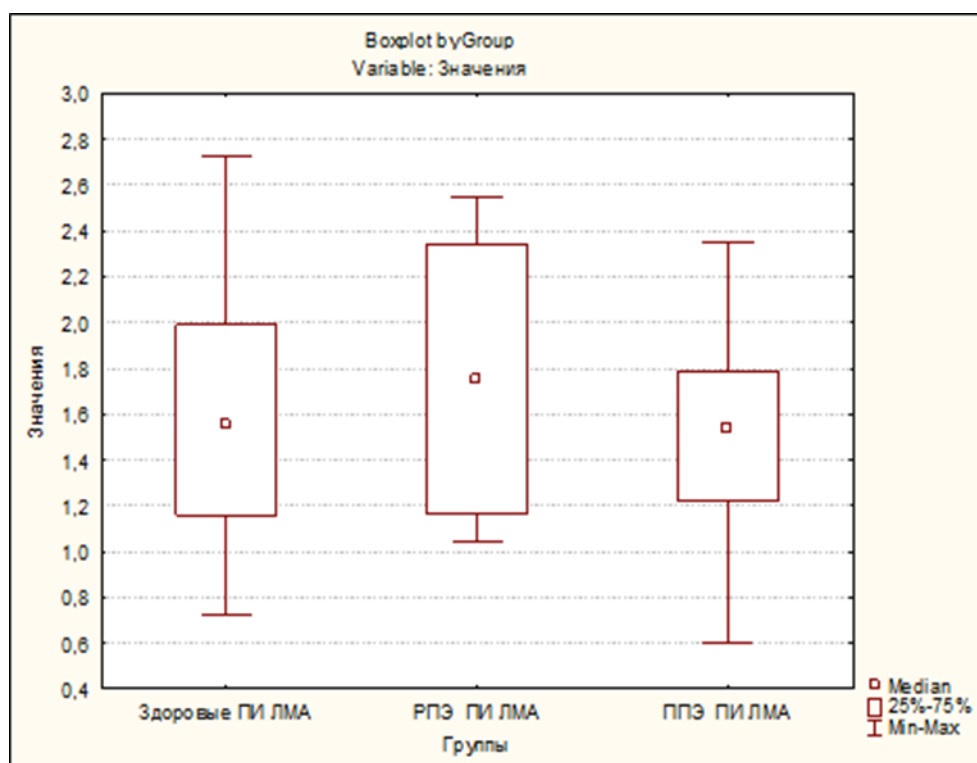


Рисунок 18 - Уровень ПИ в ЛМА.

Оценивая параметр ПИ в ПМА I а группе который составил 1,52 [1,15–1,80], а в группе I б- 1,56 [0,98–1,91], статистически достоверной разницы выявить не

удалось ($p=1,0000$). В группе II средний уровень ПИ в ПМА составил 1,59 [1,31–1,95], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=1,0000$), ни от группы I б ($p=0,8372$) (Рисунок 19).

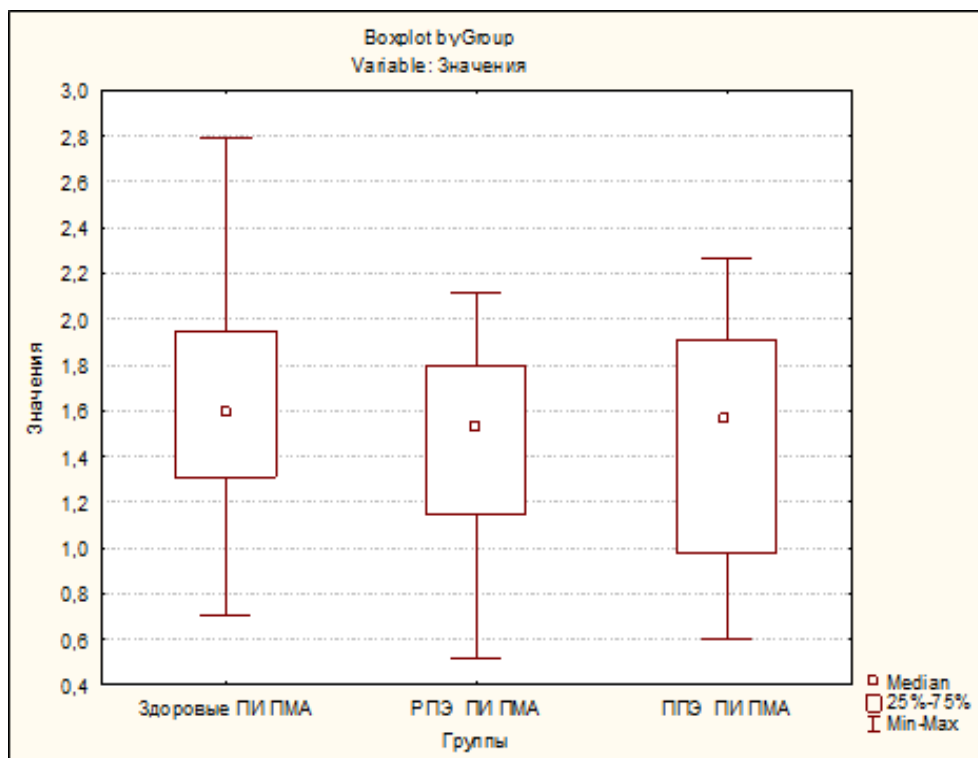


Рисунок 19- Уровень ПИ в ПМА.

В I а группе средний ПИ в МоМ составил 0,92 [0,80–1,15], достоверно не отличаясь группы I б- 0,89 [0,57–1,05], ($p=1,0000$). В группе II средний уровень ПИ в МоМ составил 0,93 [0,76–1,12], что не отличалось ни от группы I а ($p=1,0000$), ни от группы I б ($p=0,5045$) (Рисунок 20).

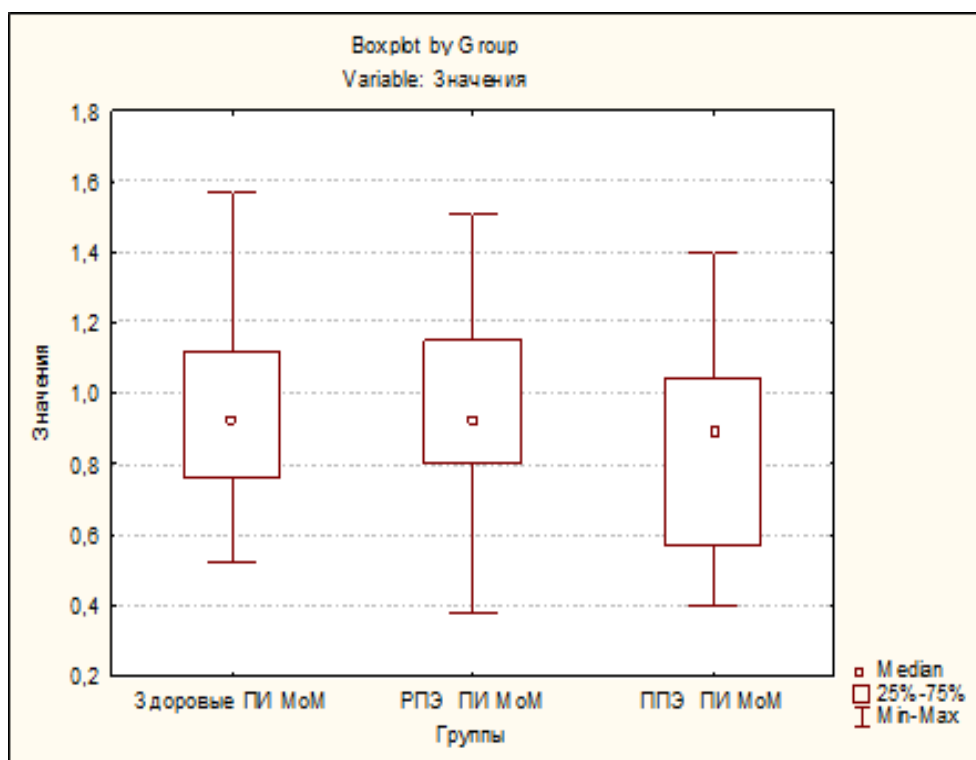


Рисунок 20 - Уровень ПИ в ПМА.

Таким образом, для российской популяции изолированное прогностическое значение параметра ПИ МА является малоинформативным как при оценке абсолютных значений, так и в кратном медиане отношении.

3.9 Анализ перинатальных исходов в исследуемых группах

Был произведен анализ методов родоразрешения во всех группах (Таблица 19).

Таблица 19 - Частота оперативного родоразрешения в группах

Оперативное родоразрешение	Исследуемые группы		
	I а, n=10	I б, n=24	II, n=66
Абсолютное число	10	21	23
Относительное общего, %	100,00	87,50	34,85

В I а и I б группах показанием для оперативного родоразрешения во всех случаях была манифестация ПЭ. Структура показаний для кесарева сечения во II группе представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Показания для оперативного родоразрешения во II группе

Показание для кесарева сечения	Количество пациентов
Рубец на матке после кесарева сечения или миомэктомии	10
Острая или хроническая гипоксия плода	4
Слабость родовой деятельности	3
ПОНРП	1
Ягодичное предлежание	1
Миома матки больших размеров	1
Симфизиопатия	1
Возраст первородящей	1
Энцефалопатия (по заключению невролога)	1

Средний срок родоразрешения в I а группе составил 29,00 нед. [27,00–30,00], достоверно отличаясь группы I б- 37,00 нед. [37,00–38,00], ($p=0,0460$). В группе II средний срок родов составил 39,00 нед. [38,00–39,00], что достоверно отличалось от группы I а ($p=0,0000$), и от группы I б ($p=0,0001$) (Рисунок 21).

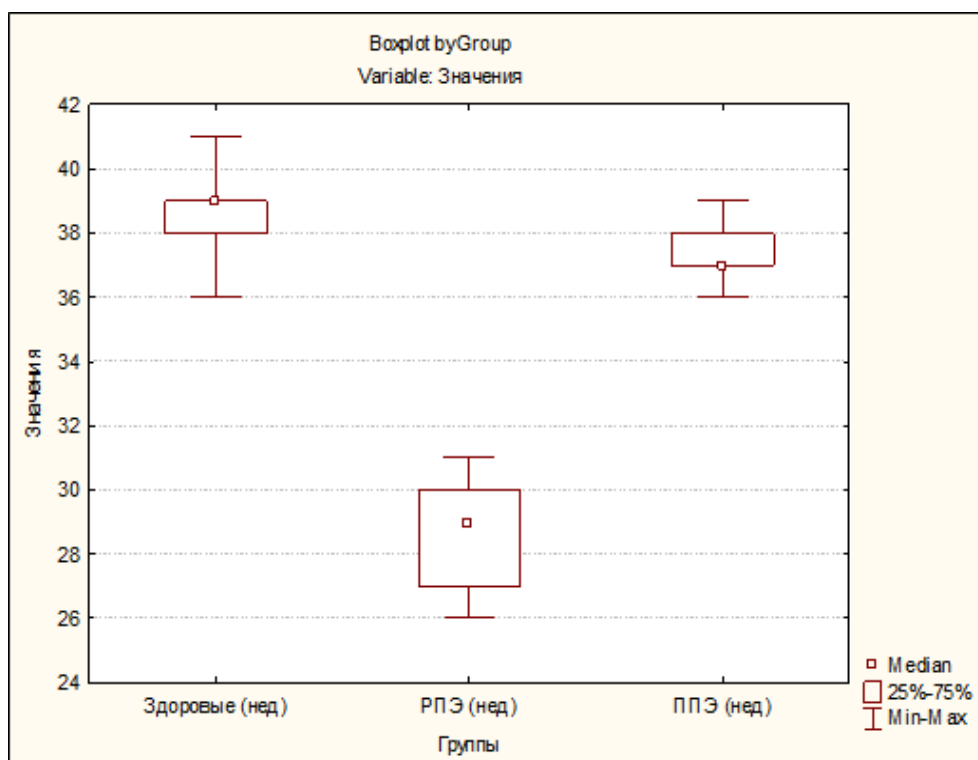


Рисунок 21 - Срок родоразрешения в группах, нед.

В группе I а живорождением закончилось 8 случаев из 10 (80%), в других группах перинатальной смертности не отмечено.

Оценка состояния плода проводилась при поступлении в стационар посредством ультразвукового исследования (фетометрия/доплерометрия), а также кардиотокографии в динамике на этапе стационарного лечения.

В группе I а отмечено 5 случаев рождения детей СЗРП (50%), в группе же I б данное отклонение фиксировалось лишь у 3 пациенток (12,5%), что в целом коррелирует с общепопуляционными данными по России (около 10%) [46] (Таблица 21).

Таблица 21 - СЗРП в группах

Дети с СЗРП	Исследуемые группы		
	I а, n=10	I б, n=24	II, n=66
Абсолютное число	5	3	1
%	50,00	12,50	1,52

Средняя масса плода при рождении в I а группе составила 898,50 г [600,00–1300,00], достоверно отличаясь группы I б- 3150,00 г [2700,00–3500,00], ($p=0,0010$). В группе II средняя масса составила 3435,00 г [3085,00–3635,00], что достоверно отличалось от группы I а ($p=0,0000$), но не имело статистической разницы группой I б ($p=0,0703$) (Рисунок 22).

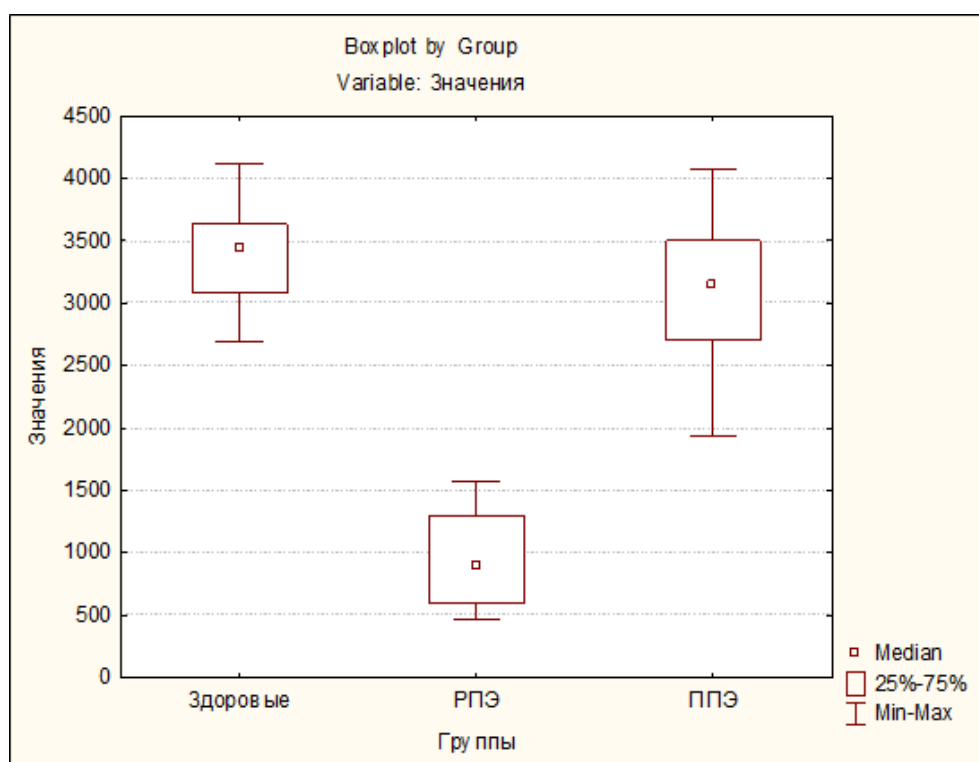


Рисунок 22 - Масса плодов при рождении, г.

Статистически достоверным является рождение детей с более низкой массой тела в группе пациенток с ранней преэклампсией, что, разумеется обусловлено сроком родоразрешения и СЗРП, однако, разницы в весовом параметре в группах пациенток с поздней преэклампсией и здоровых выявлено не было.

Произведена оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте рождения во всех группах.

На 1 минуте после рождения в I а группе средняя оценка составила 6,00 б [5,00–6,00], достоверно отличаясь группы I б- 8,00 б [8,00–8,00], ($p=0,0050$) и

группы II 8,00 б [8,00–9,00], ($p=0,0000$). Разница между группами I б и II также была верифицирована ($p=0,0494$) (Рисунок 23).

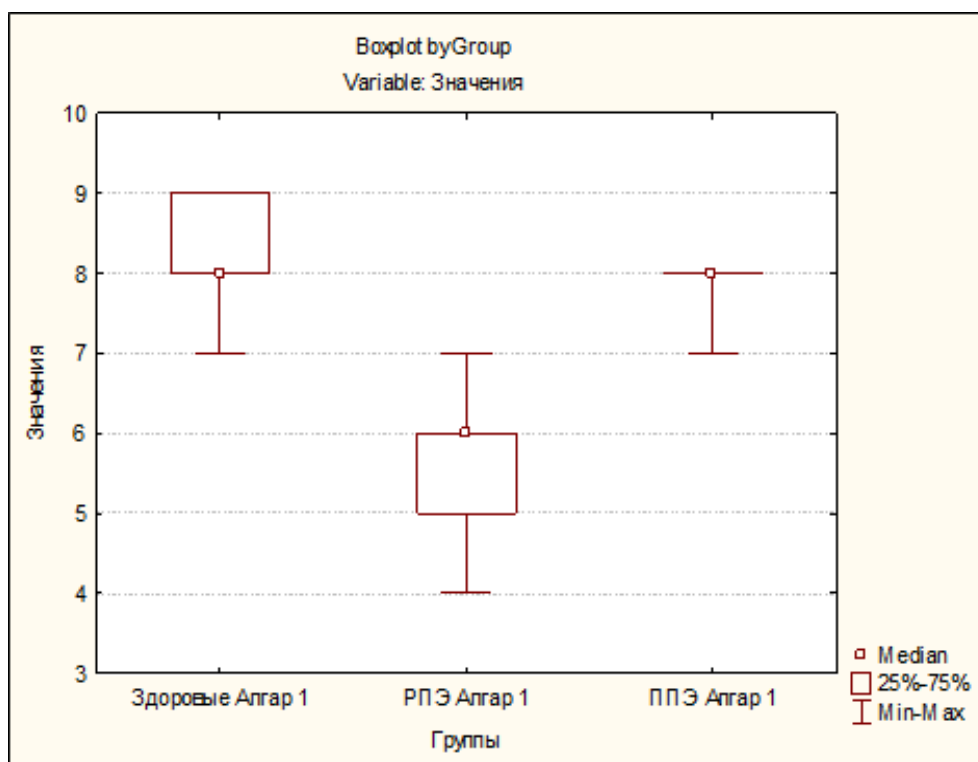


Рисунок 23 - Оценка по шкале Апгар на 1 минуте после рождения, б.

На 5 минуте после рождения в I а группе средняя оценка по шкале Апгар составила 7,00 б [6,00–7,00], достоверно отличаясь группы I б- 9,00 б [9,00–9,00], ($p=0,0142$) и группы II 9,00 б [9,00–10,00], ($p=0,0000$). Были также верифицированы достоверные статистические отличия между группами I б и II ($p=0,0030$) (Рисунок 24).

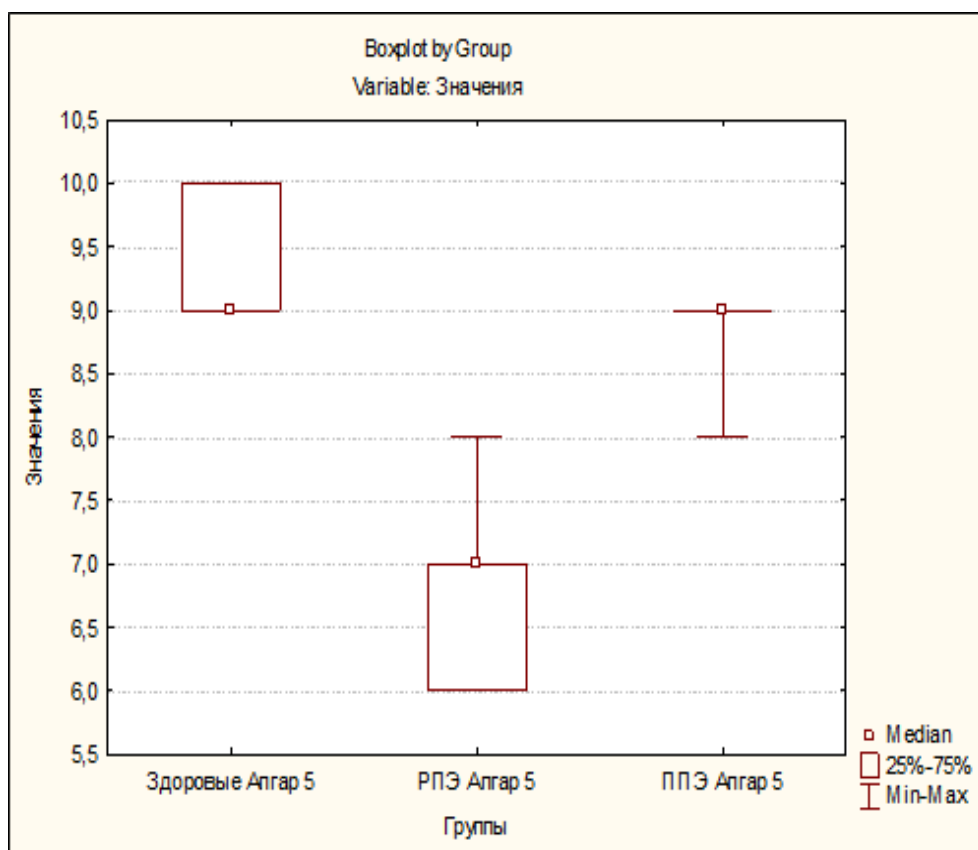


Рисунок 24 - Оценка по шкале Апгар на 1 минуте после рождения, б.

Следовательно, ранняя преэклампсия ассоциирована с большим числом постнатальных осложнений и рисков для плода, нежели поздняя.

3.10 Анализ информативности скринингового теста на преэклампсию в сроке гестации 11-13 недель 6 дней

Произведен анализ предложенного алгоритма на российской популяции. Чтобы нивелировать позитивный эффект от терапии антиагрегантами, были выбраны к анализу лишь те пациентки, которые не получали указанную терапию.

В группе пациентов с ранней преэклампсией было выявлено 6 человек (60,00%) с позитивным тестом, в группе пациентов с поздней преэклампсией выявлено 10 человек (41,67%) с положительными тестами. Полученные данные оказались в целом созвучны общемировым, хотя отметим более низкую

положительную прогностическую значимость в группе пациенток с ранней преэклампсией.

В группе здоровых пациентов выявлено 10 человек (15,15%) пациентов с ложноположительными тестами, что превышает статистические данные более, чем на 5%.

Была произведена оценка комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии, проведенного в 11-13 недель 6 дней гестации. Для оценки информативности теста группы Ia и Ib были объединены, так как высокий риск как ранней, так и поздней преэклампсии подразумевает аспиринопрофилактику (Таблица 22).

Таблица 22 – Информативность комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии, проведенного в 11-13 недель 6 дней гестации

Параметр	Результат, %
Чувствительность теста	47,05
Специфичность теста	84,38
Положительная прогностическая ценность	61,54
Отрицательная прогностическая ценность	75,65

Таким образом, скрининговый теста на преэклампсию в сроке гестации 11-13 недель 6 дней имеет высокую степень информативности и может быть использован для российской популяции и целью детекции пациенток группы высокого риска по реализации преэклампсии.

3.11 Динамическая модель ранней предикции преэклампсии основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности и оценка ее информативности

Учитывая проведенную оценку информативности отдельных предикторов преэклампсии, а также основываясь на существующих алгоритмах, применяемых

в Европе и Америке, была создана модель оценки рисков. Необходимость внедрения конкретного алгоритма действий продиктована отсутствием ясности в существующем клиническом протоколе в верификации пациенток высокой группы риска реализации гипертензивного состояния. Разработанная динамическая модель приведена в таблице 23.

Таблица 23 – Динамическая модель ранней предикции преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности

Значимые предикторы преэклампсии	Баллы*	Кратность вероятностной реализации преэклампсии при наличии предиктора	p
Анамнестические данные			
Преэклампсия в анамнезе	2	10	p ¹ -0,0124 p ² -0,0057
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	1	3/2	p ² -0,0005
Хронический эндометрит	1	3	p ² -0,0028
Бесплодие/ применение ЭКО	1	7/4	p ² -0,0012/ p ¹ -0,0127
Преждевременные роды в анамнезе	1	3	p ² -0,0012
Особенности соматического статуса			
Хроническая АГ	2	20	p ¹ -0,0057
ВЗОМТ	2	11	p ² -0,0246
Возраст более 35 лет	1		p ² -0,0005

Продолжение таблицы 23

Особенности течения настоящей беременности			
Отечный синдром в 30 недель гестации, либо ранее	1	7	$p^1=0,0036$
ГСД	2	13	$p^2=0,005$
САД в 11-13 недель 6 дней гестации более 80 мм.рт.ст	1		$p^2=0,0016$

Примечание: p^1 – между группой Ia и II, p^2 – между группой Ib и II; При кратности вероятностной реализации преэклампсии при наличии предиктора более 10 раз признаку присваивалось 2 балла, при меньшем-1 балл.

Для оценки информативности динамической модели ранней предикции преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности ретроспективно проанализированы истории беременности и родов 40 пациенток. В группе А- 20 пациенток, перенесших тяжелую преэклампсию, Б- 20 пациенток, завершивших беременность без преэклампсии (Таблица 24).

Таблица 24 – Информативность динамической модели ранней предикции преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности

Параметр	Результат, %
Чувствительность теста	60,00
Специфичность теста	75,00
Положительная прогностическая ценность	70,59
Отрицательная прогностическая ценность	65,22

Следовательно, предложенная динамическая модель ранней предикции преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности имеет высокую

степень информативности и может быть применена в рутинной практике врача амбулаторного звена для своевременной коррекции тактики наблюдения за беременной пациенткой.

3.12 Сравнение информативности скринингового теста на преэклампсию в сроке гестации 11-13 недель 6 дней и динамической модели ранней предикции преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности

Для исследования отобрано 2 группы пациенток: в группе В-20 пациенток с высокими рисками преэклампсии по данным скрининга, в группе Г- 20 пациенток с низкими рисками. В каждой из групп проведена оценка рисков по предложенной динамической модели ранней предикции преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности. Полученные результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Сравнение информативности скринингового теста на преэклампсию в сроке гестации 11-13 недель 6 дней и динамической модели ранней предикции преэклампсии, основанной на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности

Группы	Численность группы	Асолютное число соответствий/%	Абсолютное число несоответствий/%
Группа В	20	15/ 75%	5/25%
Группа Г	20	19/95%	1/5%

Иными словами, в группе пациенток высокого риска по данным комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии 19 человек (95%) попало так же и в группу высокого риска по результату применения предложенной модели ранней предикции преэклампсии, основанной на оценке

анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности.

Из этого следует, что в целом профилактическая тактика для этой группы беременных была бы тождественной вне зависимости от применяемого метода оценки рисков. В группе пациенток с низким риском преэклампсии по данным скрининга у 15 женщин (75%) был также отмечен низкий риск согласно примененной модели, однако, у 5 человек (25%) риск был верифицирован как высокий. Таким образом, 25% женщин с низким риском по данным скрининга при отсутствии его применения, было бы необходимо назначить ацетилсалициловую кислоту. Поскольку профилактическое назначение низких доз аспирина не несет в себе тератотоксических эффектов, то его даже не обоснованное назначение не вызовет негативных последствий на плод.

Резюме к главе 3 (собственные данные)

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее типичным клинико-лабораторным проявлением преэклампсии в современных условиях являются артериальная гипертензия, протеинурия, отечный синдром, головная боль, гипопропротеинемия и гиперкоагуляционный синдром. Самым информативным антропометрическим параметром у беременных для предикции тяжелой преэклампсии является возраст.

Информативными критериями по данным акушерского и гинекологического анамнеза у беременных для предикции тяжелой преэклампсии являются: преждевременные роды, неразвивающаяся беременность и преэклампсии в анамнезе, а также хронический эндометрит, бесплодие, ЭКО и ВЗОМТ. В то же время в исследованных нами группах не удалось выявить статистически значимых отличий по паритету, что может быть связано с небольшим количеством предшествующих беременностей у всех исследуемых пациенток.

Из данных соматического статуса наиболее клинически значимым параметром для ранней предикции тяжелой преэклампсии является

существовавшая ранее артериальная гипертензия. Оптимальным является и использование комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации, дающий наиболее раннюю информацию о пациентках высокой группы риска, в виду того, что в модели ранней предикции преэклампсии ряд параметров могут подвергнуться оценке только в течение беременности.

В учреждениях с недоступностью применения скринингового теста использование предложенной динамической модели предикции преэклампсии является рабочим и действенным механизмом по снижению рисков реализации гипертензивных осложнений в беременность.

Результаты исследования показали, что роль наследственных сердечно-сосудистых отягощений в генезе развития преэклампсии не доказана.

Среди особенностей течения настоящей беременности наиболее негативный вклад в реализацию преэклампсии имеют отечный синдром и формирование ГСД.

Результаты исследования показали, что роль тромбофилий в генезе развития преэклампсии не подтверждена, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Ни один из биохимических маркеров, анализируемых в момент проведения 1 скринингового исследования, не применим в качестве предиктора развития тяжелой преэклампсии.

Среди методов инструментальной диагностики изолированное прогностическое значение параметра ПИ МА для российской популяции является малоинформативным как при оценке абсолютных значений, так и в кратном медиане отношении.

Результаты исследования показали, что ранняя преэклампсия ассоциирована с большим числом постнатальных осложнений и рисков для плода, нежели поздняя.

Разработанная динамическая модель ранней предикции преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности имеет информативна и может быть применена в рутинной практике врача амбулаторного звена для своевременной коррекции тактики и наблюдения за беременной пациенткой.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преэклампсия на протяжении многих лет остается наиболее сложной проблемой акушерства. По данным мировой литературы, она осложняет от 3% до 5% беременностей и занимает одно из лидирующих мест в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Не смотря на широкий интерес международного научного сообщества к изучению данной патологии, далеко не все патогенетические аспекты преэклампсии изучены досконально, что приводит к сложностям своевременной диагностики заболевания, а также к тяжелым отдаленным последствиям для матери и новорожденного. Существующие теории развития преэклампсии не в полной мере объясняют все патологические процессы, реализующиеся в организме матери, однако, плацентарная теория представляется наиболее информативная. Сущность данной теории залучается в аномальной инвазии трофобласта, приводящей к атипичной имплантации и развитию эндотелиальной дисфункции, которая и является патогенетической основой всех клинических проявлений преэклампсии. Однако, данная теория в большей степени отражает патофизиологические процессы при ранней манифестации заболевания.

Выделяют 2 клинические формы преэклампсии: раннюю, реализующуюся до 34 недель гестации, и позднюю, которая развивается после 34 недель. Ряд авторов склонны рассматривать раннюю и позднюю преэклампсию как разные состояния со сходными клиническими проявлениями, но различными триггерами. Для ранней преэклампсии в большей степени характерным является неадекватная плацентация и гипоксия синцитиотрофобласта, тогда как для поздней атипичное ремоделирование спиральных артерий выражено в меньшей степени, а гипоперфузия и реализующаяся гипоксия плаценты связана с достижением ей предельных размеров [227].

В международном научном сообществе нет консенсуса по прогностическим критериям преэклампсии. Разумеется, наиболее ранняя и корректная предикция

преэклампсии является одной из приоритетных задач современного акушерства, однако, существующие скрининговые тесты валидированы только для ряда популяций, и, к сожалению, даже существующие не доступны повсеместно. Данный факт осложняет раннее прогнозирование и своевременное начало специфической антиагрегантной терапии, доказано улучшающей перинатальные исходы. Это, в свою очередь, приводит к увеличению частоты фетоплацентарной недостаточности, манифестации синдрома задержки роста плода и увеличивает частоту преждевременных родов [111,190].

В связи с этим в проведенном нами исследовании мы проанализировали особенности клинического течения тяжелой преэклампсии в современных условиях, выявили наиболее типичные лабораторные маркеры, а также проанализировали возможные ранние предикторы данного патологического состояния.

Работа была проведена в 3 этапа. На первом этапе с целью определения особенностей клинического течения тяжелой преэклампсии в современных условиях и выявления наиболее типичных маркеров данной патологии были проанализированы пациентки, находившиеся на учете по ведению беременности в структуре госпиталей «Мать и Дитя» с 2015 по 2017гг. Был проведен анализ 588 карт ведения беременности и карт родов пациенток, состоявших на учете до сроков до 11 недель, которым был проведен комбинированный скрининг 1 триместра с расчетом риска преэклампсии и родоразрешенных в условиях госпиталей «Мать и Дитя» Уфы и Москвы. В проанализированной группе нами было выделено 34 пациентки, чьи беременности осложнились тяжелой преэклампсией и 66 здоровых пациенток. Была произведена оценка клинических особенностей течения преэклампсии в современных условиях, информативности клинических/биохимических предикторов преэклампсии, создана модель ранней предикции преэклампсии и произведена оценка информативности комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации

На втором этапе исследования проведена оценка информативности предложенной модели ранней предикции преэклампсии. На третьем этапе проведена сравнительная оценка предложенной модели предикции преэклампсии с комбинированным скринингом с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации, осуществлялась статистическая обработка полученных результатов.

На первом этапе для выполнения поставленных задач было выделено 2 подгруппы: Ia – 10 пациенток с тяжелой ранней преэклампсией, Ib – 24 пациентки с тяжелой поздней преэклампсией. На втором этапе выделена 2 группа пациенток – 66 человек с беременностью без преэклампсии.

В Ia группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией были отмечены цифры АД выше 160/100 у 100% пациенток (10 человек), в группе беременных в Ib с поздней тяжелой преэклампсией подъемы АД выше 160/100 мм.рт.ст. отмечены в 83,33% (у 20 из 24 пациенток), у 12,50% (3 пациентки) определялась гипертония до 160/100 мм.рт.ст, у 4,17% (1 пациентка) отмечены цифры АД до 140/90 мм.рт.ст. Данный факт показывает, что зачастую прямая корреляция между степенью тяжестью преэклампсии и уровнем артериального давления может отсутствовать. Интересно отметить, что Американский Колледж Кардиологии (ACC) и Американская Ассоциация Сердца (АНА) 2020 рекомендуют давление $\geq 130/\geq 80$ мм.рт.ст. в качестве идентификационного критерия АГ. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости смещения диапазона цифр АД для установки диагноза «преэклампсия» с 140/90 мм.рт.ст. до 130/80 мм.рт.ст. Этим самым минимизируется число пациентов, попавших в «зону мнимого благополучия», а все дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия могут стать более успешными ввиду их раннего начала.

Вторым по встречаемости критерием тяжелой преэклампсии является протеинурия более 5г в сутки, либо > 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов. В Ia группе у всех пациенток была верифицирована различная степень протеинурии: от следовых количеств белка в моче до массивной протеинурии. В группе Ib протеинурия различной степени отмечена у

большинства пациенток - 75,0 % (18 человек). Диапазон уровней фильтруемого белка не дал возможности выявить статистические отличий в группах с различными фенотипами преэклампсии. В связи с этим можно сделать вывод, что целесообразной является оценка любого уровня протеинурии, а не только $>0,3$ г/л в суточной или 2 порциях разовой мочи с интервалом 6 часов, как рекомендуют действующий клинический протокол. Выделение пациенток даже с малозначимой протеинурией позволит отнести их к группе риска по развитию тяжелой преэклампсии.

Что касается отечного синдрома, вопрос о причислении его к классическим диагностическим критериям преэклампсии является дискуссионным. Согласно клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде», утвержденным в 2021, данный симптом исключен из проявлений преэклампсии и рассматривается как отдельная нозология, часто осложняющая беременность, в то время, как ряд авторов продолжают верифицировать данный симптом как клиническое проявление преэклампсии [208]. Однако, генерализованные и внезапно возникшие отеки предлагается рассматривать как критерий, указывающий на степень тяжести преэклампсии. В данном случае в трактовке уже заложена определенная коллизия: с одной стороны, отеки – это не критерий умеренной преэклампсии, но с другой стороны это признак отрицательной динамики развития умеренной преэклампсии.

В исследованных группах отечный синдром реализовывался в 70,0% (7 человек) в I а группе и у 58,83% (14 человек) в группе I б.

Наиболее типичной жалобой при обращении пациентов в стационар или на амбулаторном приеме при выявлении тяжелой преэклампсии была головная боль, которую согласно действующим клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде» необходимо рассматривать в аспекте неврологических нарушений для определения степени тяжести

преэклампсии наряду с нарушением зрения и отеком зрительного нерва. Исходя из полученных нами данных: в I а группе головная боль фиксирована у 7 из 1 пациенток (70,0%), в I б у 9 (37,50%) рациональным видится рекомендация немедленного дообследования при предъявлении подобной жалобы в виду высоких рисков дальнейших осложнений [178]. Учитывая клиническую значимость указанного симптома, недопустимым является дистанционное консультирование пациентов без возможности контроля уровня артериального давления и назначение анальгетиков без проведения физикального обследования. Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее типичным клинико-лабораторными проявлениями преэклампсии в современных условиях являются артериальная гипертензия, протеинурия, отечный синдром, головная боль, гипопроотеинемия и гиперкоагуляционный синдром.

При оценке лабораторных данных на себя обращают внимание тромбоцитопения (уровень тромбоцитов в крови менее $180 \cdot 10^9$), гиперкоагуляция (по данным развернутой гемостазиограммы), гипопроотеинемия (при уровне общего белка в сыворотке менее 63 г/л) и повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза).

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее типичными клинико-лабораторными проявлениями тяжелой как ранней, так и поздней преэклампсии, в современных условиях являются артериальная гипертензия, протеинурия, отечный синдром, головная боль, а также гипопроотеинемия и гиперкоагуляционный синдром.

Были выделены возможные предикторы развития преэклампсии и оценена их индивидуальная диагностическая значимость.

Согласно полученным в результате исследования данным возраст пациенток в группе поздней тяжелой преэклампсии составил 37,0 лет [35,0–40,0], что было значимо выше, чем в группе здоровых пациенток, где средний возраст был 31 год [28,0–37,0], ($p=0,00055$), достоверных отличий по данному параметру в группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией, у которых средний возраст пациенток составил 34,0 года [32,0–35,0] и группой здоровых не выявлено

($p=1,0000$). Более старший возраст пациенток с реализовавшейся поздней тяжелой преэклампсией, по нашему мнению, в большей степени обусловлены инволютивными процессами в сердечно-сосудистой системе. Тогда как при ранней тяжелой преэклампсии соответствующей тенденции не выявлено, что обусловлено особенностью реализации данного патологического состояния как следствие первичной плацентарной недостаточности.

При изолированной оценке параметров роста и веса, ИМТ пациенток не удалось выявить статистически значимых отличий в группах. Однако, в группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией средний ИМТ был наибольшим $23,40 \text{ кг/м}^2$ [20,20–26,80] и приближался к верхней границе нормы. Очевидным является факт, что не только ожирение является важным и общепризнанным модифицируемым фактором риска заболеваемости, но и пограничные показатели ИМТ должны подвергаться коррекции на этапе проведения прегравидарной подготовки [19,130]. Рациональной является дальнейшая оценка рисков реализации преэклампсии, но уже в группе пациенток с избыточной массой тела для верификации диагностической значимости данного параметра. Также изолировано оценивались параметры роста и веса пациенток, но выявить статистически значимых отличий в группах не представилось возможным.

Следовательно, из социально-биологических факторов самым информативным антропометрическим параметром у беременных для предикции преэклампсии является возраст.

Проведенный на 1 этапе анализ акушерско-гинекологического анамнеза пациенток показал отсутствие достоверных отличий по количеству предшествующих беременностей и родов в анамнезе. Общеизвестным фактором риска реализации преэклампсии является первая беременность, что отражено в большинстве применяющихся за рубежом алгоритмах. В середине прошлого века принятым было позиционирование преэклампсии как «болезни первобеременных» [178] однако, подобной закономерности в нашем исследовании выявлено не было.

При анализе потерь беременности и неблагоприятных перинатальных исходов обращает на себя внимание высокий процент преждевременных родов в группе пациенток с поздней преэклампсией – 20,83% ($p=0,0012$), что значительно превышает общепопуляционную частоту. Также в данной группе чаще отмечены факты неразвивающихся беременностей в анамнезе - 87,50% ($p=0,0050$). Исходя из полученных данных логично отметить диагностическую ценность как предиктора поздней тяжелой преэклампсии предшествующих неблагоприятных исходов беременности.

Что же касается хронического эндометрита, частота его составила в группе I б 54,17%, что значительно превышает таковую в группе здоровых пациенток 18,18% ($p=0,0028$). Очевидным является факт неблагоприятного воздействия на реализацию любой формы преэклампсии нарушенной рецептивности эндометрия в виду его хронического воспаления. Стоит отметить, что частота прерываний беременности по желанию пациенток максимальна в группе здоровых женщин – 20,83%, что объяснимо фактом преимущественно медикаментозного прерывания, которое оказывает минимальное неблагоприятное влияние на состояние эндометрия.

Проведен анализ применения ВРТ в исследуемых группах, в группе пациенток с ранней преэклампсией 50% ($p=0,0127$) беременностей наступили в результате ЭКО, в группе с поздней преэклампсией бесплодие отмечено в 29,17% ($p=0,0012$), что значительно выше значений в группе здоровых пациенток. Данный факт дает возможность отнести применение ВРТ, а именно ЭКО, и бесплодия к факторам, увеличивающим вероятность реализации преэклампсии. Это утверждение требует дальнейшего изучения и выявления истинных причин существующей корреляции: только ли гормональная нагрузка в протоколе оказывает неблагоприятное воздействие, сама ли категория женщин, имеющих бесплодие в анамнезе, имеет дополнительные факторы риска, а, возможно, решающую роль играет отсутствие естественного релаксина желтого тела и вызванные тем фактом нарушения децидуализации и имплантации [130].

На большое значение перенесенной ранее преэклампсии указывают полученные нами результаты: в I а группе (с ранней тяжелой преэклампсией) – частота составила 30,00% ($p=0,0124$), в I б группе (с поздней тяжелой преэклампсией) – 25% ($p=0,0057$), в то время как во II (контрольная) группе – 3,03%. Логичным является выделение преэклампсии в анамнезе к факторам риска реализации ее в последующую беременность.

При анализе наличия ВЗОМТ у пациенток исследованных групп наибольшая их частота выявлена в группе пациенток с поздней преэклампсией – 16,67 %, что более, чем в 10 раз превышает таковую в контрольной группе- 1,52% ($p=0,0246$), в группе с ранней тяжелой преэклампсией частота составила 10% ($p=0,616$). И хотя частота ВЗОМТ в группе I б достоверно выше, однако, она лишь незначительно превышает общепопуляционные цифры для РФ (4-12% для репродуктивного возраста).

Информативными критериями по данным акушерского и гинекологического анамнеза у беременных для предикции преэклампсии являются: преждевременные роды, неразвивающаяся беременность и преэклампсии в анамнезе, а также хронический эндометрит, бесплодие, ЭКО и ВЗОМТ. В то же время в исследованных нами группах не удалось выявить статистически значимых отличий по паритету, что может быть связано с небольшим количеством предшествующих беременностей у всех исследуемых пациенток.

Была произведена оценка особенностей соматического статуса пациенток до беременности.

Критерием установки диагноза АГ, согласно клиническим рекомендациям 2020г, утвержденным российским обществом кардиологов (РОК) является подъем давления более 140/90 мм.рт.ст. верифицированного по данным суточного мониторинга (СМАД). Мониторинг АД в домашних условиях рекомендован лишь при невозможности проведения СМАД. Согласно общемировым данным хроническая АГ встречается у 5% беременных и увеличивает частоту не только реализации преэклампсии, но СЗРП, а также ПОНРП и перинатальную смертность [17,23,66,132]. Артериальная гипертензия без адекватной степени коррекции

отмечена в I а группе пациенток в 30,00% (p=0,0036), что относит ее к значимым предикторам ранней тяжелой преэклампсии, а также указывает на необходимость содружественной работы акушера-гинеколога и терапевта с целью максимальной коррекции гипертензивного состояния. Для пациенток группы I б частота составила 8,33%, что почти в 3,5 раза ниже, чем в группе I а (p= 0,353). Очевидным является факт недооценки степени тяжести гипертензивного синдрома акушером-гинекологом при первичном обращении пациентки для рекомендаций по прегравидарной подготовке. Единственным верным путем к подготовке к беременности пациенток с гипертензивным синдромом является активная просветительская работа, информирующая о необходимости планирования беременности. Также немаловажным является адекватная коррекция антигипертензивной терапии на этапе прегравидарной подготовки с учетом эффективности и безопасности для плода.

При оценке гормонального статуса пациенток наибольшее внимание привлекает частота субклинического гипотиреоза в I б – 25,00%, во II – 25,76%, что в большей степени обусловлено эндемичными по дефициту йода территориями проживания пациенток, нежели диагностической значимостью данного признака. Считается, что частота субклинического гипотиреоза у беременных составляет 2-3% [228]. S.A. Sullivan (2019) на базе исследования течения беременности 24883 женщин американской популяции выявил статистически достоверный повышенный риск манифестации гипертензивных расстройств у пациенток с гипотиреозом [229]. Однако, согласно мета-анализу, проведенному S. Maraka и соавторами (2016), считается, что субклинический гипотиреоз без проведенной коррекции действительно увеличивает частоту потерь беременностей на ранних сроках, ПОНРП, ПИОВ и смерти новорожденных, хотя возрастающий риск реализации преэклампсии статистически подтвержден не был [228].

Хотя вопрос значимости субклинического гипотиреоза в генезе развития преэклампсии недостаточно глубоко изучен, обязательным на прегравидарном этапе является достижение эутиреоидного статуса у всех пациенток [54].

СД 1 и 2 типов не выявлен у пациенток, вошедших в исследование. Однако, необходимо дальнейшее изучение данной проблематики в виду вероятной высокой значимости диабетической ангиопатии в процессах аномальной инвазии трофобласта.

При анализе случаев ХБП не выявлено негативного эффекта на реализацию преэклампсии: в I а группе – 10,0% ($p=0,8552$), I б- 8,33% ($p=0,6162$), в II группе- 3,03%. Однако, возникающая при преэклампсии протеинурия является следствием повреждения базальных мембран клубочков и осложняет течение заболевания, логичным является предположение, что в заведомо скомпрометированных нефронах процессы альтерации пойдут быстрее [187].

Произведен анализ анемии, существующей до беременности как фактора риска преэклампсии. В группе пациенток с ранней преэклампсией частота ее была 20,00%, однако статистической достоверности ее негативного влияния на развитие преэклампсии выявить не удалось. Согласно данным ВОЗ частота беременных с гестационной анемии достигает в некоторых неблагополучных странах 45%, в США же средние цифры варьируют в районе 25% [60]. Однако, факт наличия анемии еще до физиологической гемоделиции во время беременности изучен недостаточно. Предшествующая беременности анемия, следствием которой является и тканевая ишемия, усиливающая степень оксидативного стресса, может являться одним из ключевых звеньев в реализации механизма патологической плацентации, вызывающей преэклампсию и требует дальнейшего изучения.

Был также проанализирован факт курения в группах, однако, число употребляющих никотин женщин было крайне мало и не дало возможность достоверно оценить диагностическую ценность данного фактора. Современных мета-анализов, достоверно показывающих вред от предшествующего беременности курения, или курения на ранних сроках не обнаружено. Ряд исследований, напротив, указывают на отрицательную связь между потреблением никотина и реализацией преэклампсии [86]. В аспекте противоречивых литературных данных и особенностей социального статуса пациенток в

исследуемых группах требуется дальнейшее изучение возможного негативного влияния курения на развитие гипертензивного синдрома во время беременности.

Следовательно, из данных соматического статуса наиболее клинически значимым параметром ранней предикции преэклампсии является существовавшая ранее артериальная гипертензия.

Далее произведена оценка наследственных сердечно-сосудистых отягощений. Выявить влияние наследственных сердечно-сосудистых заболеваний, а именно артериальной гипертензии у родственников 1 и 2 линии, отмеченных в I а группе в 20,00% ($p=0,7404$), в I б в 16,67% ($p=0,6801$), во II группе в 10,61%, и ранних сосудистых осложнений у родственников, фиксированных только в I б группе в 16,67% ($p=0,9248$), во II в 7,58% не удалось.

Результаты исследования показали, что роль наследственных сердечно-сосудистых отягощений в генезе развития преэклампсии не доказана.

Общеизвестно, что тромбофилии в зависимости от времени и генеза возникновения дифференцируются на врожденные и приобретенные. К наиболее изученным приобретенным тромбофилиям относят антифосфолипидный синдром, который имеет многофакторные причины и в основе имеет патологическую аутоиммунную реакцию к клеткам стенки сосуда. Однако, общепопуляционная частота АФС составляет 1 на 2000 человек. В исследовании только в группе I а выявлена пациентка с АФС, пациенток с мутациями Лейдена и наследственной мутации гена протромбина не отмечено. Не удалось выявить зависимости между наличием тромбофилий различного генеза и реализацией преэклампсии, данный факт обусловлен низкой частотой встречаемости антифосфолипидного синдрома и мутаций высокого тромбогенного риска (F2, F5) в популяции. Результаты нашего исследования показали, что роль тромбофилий в генезе развития преэклампсии не подтверждена, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

При оценке роли различных осложнений беременности на возможность реализации тяжелой преэклампсии в первую очередь подвергся анализу факт

патологической имплантации. Начавшийся самопроизвольный выкидыш отмечен в 30,0% в I а группе ($p=1,005$), в 16,67% в I б группе ($p=0,6328$) и в 24,24% в группе II. Полученные результаты созвучны с данными одного из последних исследований отдаленных перинатальных исходов у пациенток с гематомами в I триместре, проведенного на британской популяции М. Al-Memar и соавторами (2020). Выявленная нами высокая частота данного осложнения имплантации не дает возможность верифицировать ее в качестве предиктора преэклампсии [116]. Повсеместная высокая частота данной особенности имплантации не дает возможность верифицировать ее в качестве предиктора преэклампсии. Общеизвестно, что в разных странах практикуется различный подход к диагностике и терапии кровотечений 1 триместра, в частности в нашей стране широко применяются гестагены, хотя в большинстве стран Европы такой подход отвергается в виду недостаточной доказательной базы прогестинов. Считается, что кровяные выделения различной степени выраженности сопутствуют 25% всех беременностей [128].

Ранее неоднократно упоминалось, что современные взгляды на преэклампсию исключают отечный синдром из критериев диагностики, и триада Цангемейстера по факту позиционируется как диада, что отечный синдром является спутником и физиологической беременности. Однако, согласно нашим данным, в группах пациенток с ранней и поздней преэклампсией отмечены куда более высокие доли пациентов с задержкой жидкости, чем в группе здоровых. Наличие отеков фиксировалось акушером-гинекологом исходя из данных физикального обследования на приеме. Отеки в 30 недель гестации является достаточно объективным фактором риска последующей преэклампсии, так как косвенно отражает адекватность функционирования почек, а также требует отнесение пациенток с отечным синдромом к группе высокого риска гипертензивных осложнений. В I а группе частота отека составила 70,00% ($p=0,0036$), в I б – 58,33% ($p=0,353$), во II – 9,09%, что еще раз доказывает недооцененность данного диагностического и прогностического критерия.

Была также произведена оценка общей прибавки веса беременной к сроку гестации 30 недель. Неожиданным, но очень информативным является наименьшая прибавка в весе в группе пациенток с ранней преэклампсией 7,00 кг [5,00–8,00], достоверно отличавшаяся от таковой в группе поздней преэклампсии составившей в среднем 11,50 кг [9,00–12,50], ($p=0,0282$), и от группы здоровых пациенток 12,00 кг [10,00–15,00], I а ($p=0,0013$). Стоит отметить, что комбинация низкой прибавки в весе и отечного синдрома является важным предиктором ранней реализации преэклампсии.

Как известно, ГСД – одно из самых частых метаболических нарушений, реализующихся в процессе беременности. Учитывая возросший интерес к изучению метаболизма глюкозы в беременность и наличие данных о возможных негативных последствиях персистенции гестационного сахарного диабета на перинатальные исходы был изучен данный критерий [16].

Считается, что 3-8% популяции подвержено данному состоянию [143]. Во второй половине беременности, учитывая активный рост плода, потребность плода в питательных веществах усиливается, что сопровождается контринсулиновым эффектом гормонов беременности: плацентарного лактогена и прогестерона. Возрастает уровень диабетогенных материнских гормонов: стероидов, таких как кортизол, прогестерон, эстрогены. Довольно часто это сопровождается снижением физической активности беременной, повышением калорийности потребляемой пищи, прибавкой веса, снижением постпрандиального термогенеза приводит к выраженной инсулинорезистентности, достигающей 70% [14,52]. ГСД, как и преэклампсия, во время беременности влияют на функцию эндотелия как у матери, так и у плода, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Во время персистенции ГСД, сопровождаемого периодической гипергликемией, а, соответственно, и активным высвобождением цитокинов, в частности TNF α , усиливается эндотелиальная дисфункция, ведущая к преэклампсии.

При анализе гестационного сахарного диабета выявлены следующие данные в I б группе частота его составила 58,33% ($p=0,005$), в I а пациенток с данной

особенностью выявлено не было, а во II группе -4,55%. Значительное превышение частоты реализации ГСД в группе пациенток с поздней преэклампсией относительно общепопуляционных параметров дает возможность расценивать данную эндокринную патологию в качестве предиктора поздней преэклампсии. Реализовавшийся ГСД оказывает негативное воздействие на существующую компенсированную системную эндотелиальную дисфункцию, и делает необходимой максимально раннюю верификацию нарушения метаболизма глюкозы в беременность.

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» также рекомендовано проведение ПГТТ в 24-28 недель, однако, расширен диапазон пациенток, относящихся к группе риска по реализации ГСД, которым рекомендовано проведение ПГТТ в I триместре. Более раннее проведение теста, с одной стороны, безопасно для матери и плода, а с другой позволит выявить и своевременно скорректировать гипергликемию, вызывающую эндотелиальную дисфункцию, что может снизить риски реализации поздней преэклампсии. Также необходимо вести активную просветительскую работу среди пациенток с ГСД, направленную на усиление фокуса из внимания на контроль сахаров минимум 4-кратно в течение дня.

Анемия в 30 недель с равной частотой в 30% встречалась как в группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ($p=1,0005$), так и в группе здоровых беременных, однако в группе пациенток с поздним тяжелым течением заболевание выявлено лишь 8,33% ($p=0,768$) что не дает возможность рассматривать ее в качестве предиктора тяжелой преэклампсии. Разумеется, коррекция анемии крайне важна для профилактики ряда других осложнений беременности.

Среди особенностей течения настоящей беременности наиболее негативный вклад в реализацию преэклампсии имеют отечный синдром и реализация ГСД.

При оценке диагностической ценности уровня ХГЧ в I а группе средний уровень в МоМ составил 0,83 [0,60–0,90], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 1,05 [0,84–1,47], ($p=0,1401$). В группе II

средний уровень в МоМ составил 1,06 [0,72–1,41], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,1536$), ни от группы I б ($p=1,000$). Анализируя же абсолютные показатели ХГЧ, как это предпочтительно делается зарубежными авторами, мы выявили в I а группе средний уровень ХГЧ составил 41,10 нг/мл [26,70–52,40], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 47,50 нг/мл [30,20–61,10], ($p=0,5708$). В группе II средний уровень ХГЧ был 41,55 нг/мл [28,80–63,75], что статистически не отличалось от группы I а ($p=1,0000$), ни от группы I б ($p=1,000$). Как показали наши исследования, уровень ХГЧ как изученный в нг/мл, так и представленный в МоМ нецелесообразен для оценки риска преэклампсии для российской популяции.

Уровень белка, ассоциированного с беременностью, PAPP-а, по алгоритму, предложенному L.C. Roop и соавторами (2009), используется для расчета рисков преэклампсии [117]. В I а группе средний уровень PAPP-A МоМ 0,75 [0,51–0,98], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 1,20 [0,79–1,43], ($p=0,0879$). В группе II средний уровень PAPP-A МоМ составил 0,90 [0,66–1,21], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,6130$), ни от группы I б ($p=0,2879$). При анализе абсолютного уровня PAPP-A в МЕ/л в I а группе средний уровень составил 1354,10 МЕ/л [1081,00–2950,80], достоверно не отличаясь от такового в группе I б, составившего в среднем 2817,10 МЕ/л [1689,00–3240,00], ($p=0,1904$). В группе II средний уровень PAPP-A составил 2555,80 МЕ/л [1731,70–3980,30], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,1163$), ни от группы I б ($p=1,000$). Изолированная оценка параметра PAPP-A также является малоинформативной для российской популяции.

В исследовании также анализировался уровень плацентарного фактора роста, PlGF, чей недостаток достаточно изучен в патогенезе преэклампсии. В группе пациенток с ранней тяжелой преэклампсией средний уровень фактора роста составил 18,00 пг/мл [11,80–21,30], достоверно не отличаясь как от уровня в группе пациенток с поздней тяжелой преэклампсией 20,85 пг/мл [18,90–25,55] ($p=0,0980$), так и от уровня в контрольной группе- 21,20 пг/мл [17,35–30,00]

($p=0,0530$). При оценке в МоМ в I а группе средний уровень PIGF был 0,68 [0,43–0,85], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 0,82 [0,68–0,91], ($p=0,2345$). В группе II средний уровень PIGF МоМ составил 0,76 [0,56–0,95], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=0,3685$), ни от группы I б ($p=1,000$). Иными словами, уровень PIGF как изученный в пг/мл, так и представленный в МоМ нецелесообразен для оценки риска преэклампсии для российской популяции.

Согласно полученным в нашем исследовании данным, ни один из биохимических маркеров, анализируемых в момент проведения 1 скринингового исследования, не применим в качестве предиктора развития тяжелой преэклампсии.

При оценке информативности уровней артериального давления, измеренных на обеих руках в момент проведения скрининговых тестов получены следующие результаты: у пациенток с реализовавшейся поздней преэклампсией статистически достоверным является повышение систолического и диастолического артериального давления на обеих руках по сравнению с группой здоровых пациенток. При оценке уровня САД получены тождественные данные: В I а группе средний уровень САД составил 80,00 мм рт.ст. [78,10–83,67], достоверно не отличаясь группы I б, составившего в среднем 84,70 мм рт.ст. [81,65–93,30], ($p=0,5270$). В группе II средний уровень САД 80,00 мм рт.ст. [83,30–84,09], что статистически не отличалось от группы I а ($p=1,0000$), однако было достоверно ниже, чем в группе I б ($p=0,0016$). По нашему мнению, в качестве предикторов поздней тяжелой преэклампсии могут быть использованы как абсолютные числовые параметры АД, так и САД.

В ходе оценки диагностической значимости уровня ПИ в маточных артериях (МА), широко рекомендуемого к изучению с целью прогнозирования тяжелой преэклампсии в мировом научном сообществе, не было выявлено достоверной разницы в данном параметре между группами как при изолированной оценке в каждой из маточных артерий, так и при оценке в МоМ. У пациенток I а группе средний ПИ в ЛМА составил 1,75 МоМ [1,17–2,34],

достоверно не отличаясь группы I б- 1,54 МоМ [1,22–1,79], ($p=0,8247$). В группе II средний уровень ПИ в ЛМА составил 1,55 МоМ [1,16–1,99], что статистически не отличалось ни от группы I а ($p=1,0000$), ни от группы I б ($p=1,0000$). По нашим данным прогностическое значение оценки ПИ МА для российской популяции является неинформативным.

В ходе анализа перинатальных исходов выявлено, что оперативное родоразрешение наиболее часто применялось в группах I а и I б, превышая общепопуляционные параметры более, чем в 2,5 раза. Средний срок родоразрешения в группе ранней тяжелой преэклампсии составил 29,00 недель [27,00–30,00], достоверно отличаясь группы пациенток с поздней тяжелой преэклампсией- 37,00 недель [37,00–38,00] ($p=0,0460$) и от группы здоровых пациенток 39,00 недель [38,00–39,00] ($p=0,0000$).

Проведенная оценка предполагаемой массы плода при манифестации преэклампсии дает четкое представление о патогенезе состояния: развитие ранней преэклампсии в большей степени коррелирует с манифестацией первичной плацентарной недостаточности, так как именно при ранней преэклампсии фиксируется больший процент родов маловесными для гестационного срока плодами, либо детей с задержкой роста плода. СЗРП был верифицирован у 50% пациенток с ранней преэклампсией, что красноречиво указывает на справедливость плацентарной теории развития патологического состояния. В группе пациенток с поздней преэклампсией число новорожденных с СЗРП составило 12,5%, лишь незначительно превышая общепопуляционные данные.

Средняя масса плода при рождении в I а группе (с ранней тяжелой преэклампсией) составила 898,50 г [600,00–1300,00], достоверно отличаясь от I б (с поздней тяжелой преэклампсией)- 3150,00 г [2700,00–3500,00], ($p=0,0010$). В группе II (контрольная) средняя масса составила 3435,00 г [3085,00–3635,00], что достоверно отличалось от группы I а ($p=0,0000$), но не имело статистической разницы группой I б ($p=0,0703$).

Разумеется, логичным является статистически достоверная разница в массе детей при рождении у пациенток с ранней преэклампсией по сравнению со

здоровыми, однако, внимания заслуживает отсутствие таковой между пациентками с поздней преэклампсией и группой здоровых.

У пациенток с ранней тяжелой преэклампсией оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни после рождения была достоверно более низкой в сравнении с группой здоровых пациенток. На 1 минуте после рождения в I а группе средняя оценка составила 6,00 баллов [5,00–6,00], достоверно отличаясь группы I б- 8,00 баллов [8,00–8,00], ($p=0,0050$) и группы II 8,00 баллов [8,00–9,00], ($p=0,0000$). Разница между группами I б и II также была верифицирована ($p=0,0494$). На 5 минуте после рождения в I а группе средняя оценка по шкале Апгар составила 7,00 баллов [6,00–7,00], достоверно отличаясь группы I б- 9,00 баллов [9,00–9,00], ($p=0,0142$) и группы II 9,00 баллов [9,00–10,00], ($p=0,0000$). Согласно полученным данным, можно утверждать, что ранняя тяжелая преэклампсия ассоциирована с большим числом постнатальных осложнений и рисков для плода, нежели поздняя, что делает ее профилактику и своевременную диагностику одной из первостепенных задач современного акушерства.

Исходя из вышеизложенного, изучение влияния преэклампсии на неонатальные исходы остается актуальным до настоящего времени и требует тщательного анализа для снижения частоты заболеваемости новорожденных [41].

На 2 этапе нашей работы при анализе комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии, применяемого в алгоритме PerkinElmer в группе I а выявлено 6 человек (60,00%) с позитивным тестом, в группе I б 10 человек (41,67%) с положительными тестами. Полученные данные оказались в целом созвучны с данными, заявленными в оригинальном исследовании. Согласно комбинированному, мультицентровому, рандомизированному исследованию ASPRE завершеному к 2017 году и проведенному на базе европейской популяции, в которое вошел анализ 60000 беременных, частота верификации ранней преэклампсии составила 76,6%, поздней- 38,4%, частота же ложноположительных результатов была 10%. Порогом отсечки детекции риска преэклампсии явилась частота более, чем 1 к 100. Однако, в группе II выявлено 10 человек (15,15%) пациентов с ложноположительными тестами, что превышает

статистические данные более, чем на 5%. Чувствительность теста составила 47,05%, специфичность 84,38%, положительная прогностическая ценность 61,54%, отрицательная прогностическая ценность 75,65%. Иными словами, данный тест, особенно его отрицательный результат, имеет высокую степень информативности и может быть рекомендован для использования в российской популяции.

Для учреждений, где применение комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии является невозможным, была разработана динамическая модель ранней предикции преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности. При ее оценке выявлено, что чувствительность составила 60,00%, специфичность 75,00%, положительная прогностическая ценность 70,59%, отрицательная прогностическая ценность 65,22%. Данная модель является высокоинформативной, наиболее значимым является именно положительный результат теста, и может быть применена повсеместно в виду ее простоты и незатратности.

Следовательно, предложенная динамическая модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности имеет высокую степень информативности и может быть применена в рутинной практике врача амбулаторного звена для своевременной коррекции тактики и наблюдения за беременной пациенткой.

При сравнительной оценке комбинированного скрининга 1 триместра и предложенного нами алгоритма выявлено, что в группе высокого риска в 95% выявлено 95 соответствие. Учитывая данный факт, рекомендуется широкое использование алгоритма, основанного на оценке факторов риска в повседневной практике акушера-гинеколога в виду возможных динамических изменений соматического статуса пациентки в течение беременности, что может вести к нарастанию рисков реализации преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что наиболее типичным клинико-лабораторным проявлением преэклампсии в современных условиях являются артериальная гипертензия, протеинурия, отечный синдром, головная боль, гипопроteinемия и гиперкоагуляционный синдром, наиболее информативным антропометрическим параметром – возраст.

Информативными критериями для предикции преэклампсии по данным акушерского и гинекологического анамнеза у беременных являются: преждевременные роды, неразвивающаяся беременность и преэклампсии в анамнезе, а также хронический эндометрит, бесплодие, ЭКО и ВЗОМТ. Среди экстрагенитальной патологии наиболее клинически значимым критерием ранней предикции преэклампсии является имеющаяся до беременности АГ. Среди особенностей течения настоящей беременности наиболее негативный вклад в реализацию преэклампсии имеют отечный синдром и сформировавшийся ГСД.

Также результаты исследования показали, что оптимальным является использование комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации, дающего наиболее раннюю информацию о пациентках высокой группы риска.

Не доказана роль в генезе развития преэклампсии паритета, наследственных сердечно-сосудистых заболеваний, тромбофилий. Неинформативными в качестве предикторов преэклампсии параметры ХГЧ, PAPP-A и PlGF, оцененные при первом скрининге, среди инструментальных методов малоинформативным является изолированное прогностическое значение параметра ПИ МА.

Результаты исследования подтвердили постулат: ранняя преэклампсия ассоциирована с большим числом постнатальных осложнений и рисков для плода, нежели поздняя.

Разработанная динамическая модель ранней предикции преэклампсии, основанная на оценке анамнестических и соматических характеристик,

особенностях течения настоящей беременности имеет высокую степень информативности и может быть применена в рутинной практике врача амбулаторного звена для своевременной коррекции тактики и наблюдения за беременной пациенткой.

ВЫВОДЫ

1. К наиболее типичным клинико-лабораторным проявлениям тяжелой преэклампсии в современных условиях относятся артериальная гипертензия, протеинурия, отечный синдром, головная боль, гипопропротеинемия и гиперкоагуляционный синдром.

2. Основными предикторами тяжелой преэклампсии по данным акушерского и гинекологического анамнеза у беременных являются: преждевременные роды, неразвивающаяся беременность и преэклампсия в анамнезе, хронический эндометрит, бесплодие, ЭКО и ВЗОМТ. Среди соматических особенностей наиболее клинически значимым критерием ранней предикции тяжелой преэклампсии является беременность на фоне АГ. Среди осложнений течения настоящей беременности имеющих наиболее негативный вклад в реализацию тяжелой преэклампсии имеют отечный синдром и ГСД, а также высокие цифры АД, верифицированные на 1 скрининге

3. Использование комбинированного скрининга с расчетом риска преэклампсии в 11-13 недель 6 дней гестации является оптимальным, так как дает наиболее раннюю информацию о пациентках группы высокого риска реализации преэклампсии. Положительная прогностическая ценность его составила 61,54%, отрицательная же 75,65%, чувствительность 47,05%, специфичность 84,38%.

4. Разработанная динамическая модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанная на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной беременности риска имеет высокую диагностическую ценность. Положительная прогностическая ценность составила 70,59%, отрицательная прогностическая ценность - 65,22%, чувствительность 60,00%, специфичность 75,00%

5. Информативность разработанной динамической модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанной на комплексной оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения данной

беременности сопоставима с комбинированным скринингом с расчетом риска преэклампсии для срока гестации 11-13 недель 6 дней: в группе пациенток высокого риска выявлено 95% соответствие.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении беременности в 1 триместре рекомендуется проводить комбинированный скрининг с расчетом риска преэклампсии, предложенный компанией Perkin Elmer.

2. В рутинной практике врача амбулаторного звена рекомендовано использовать динамическую модель прогнозирования развития тяжелой преэклампсии, основанную на оценке анамнестических и соматических характеристик, особенностях течения настоящей беременности в виду возможных динамических изменений соматического статуса пациентки, ведущих к нарастанию рисков реализации преэклампсии

3. Пациенткам группы высокого риска по развитию преэклампсии, выявленным с помощью предложенной нами динамической модели предикции данного осложнения, рекомендовано максимально раннее проведение ГТТ с последующим тщательным самоконтролем гликемии у пациенток с ГСД.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ХГЧ – хорионический гонадотропин
- РАРР–А – белок, ассоциированный с беременностью
- АГ – артериальная гипертензия
- ММР – металлопротеиназа
- МКБ–Х – международная классификация болезней, 10 пересмотр
- САД – среднее артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ПИ – пульсационный индекс
- КТР – копчиково–теченной размер
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод
- ХБП – хроническая болезнь почек
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ОПВ – общая прибавка в весе
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ЛМА – левая маточная артерия
- ПМА – правая маточная артерия
- СЗРП–синдром задержки роста плода
- МоМ – multiple of median, кратное медианы
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- ИМТ – индекс массы тела
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

- ДО – донорство ооцитов
- ВЗОМТ – воспалительное заболевание органов малого таза
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников
- СМАД – суточный мониторинг артериального давления
- СД – сахарный диабет
- PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии
- ACOG – американский колледж акушеров и гинекологов
- FIGO – международная федерация акушеров–гинекологов
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
- PlGF – плацентарный фактор роста
- FMF– фонд медицины плода
- NICE – национальный институт здравоохранения и повышения квалификации, Великобритания
- sFLT-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Н. В. Ранние этапы становления системы мать–плацента–плод / Н. В. Александрова, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 4–10.
2. Ангиогенез (литературный обзор) / И. С. Васильев, С. А. Васильев, И. А. Абушкин [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 36–45.
3. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска / П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе, В. В. Шамугия [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 1. – С. 28–34.
4. Барановская, Е. И. Преэклампсия в современных условиях / Е. И. Барановская // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 5–9.
5. Бахарева, И. В. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных / И. В. Бахарева // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 219–224.
6. Белоцерковцева, Л. Д. Возможности прогнозирования ранней преэклампсии в 11–13 недель гестации / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Д. П. Телицын // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 2. – С. 81–85.
7. Бурлев, В. А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты / В. А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2016. – № 6. – С. 8–14.
8. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 4–15.
9. Вероятная роль полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов в развитии преэклампсии / З. В. Мугадова, А. М. Торчинов, Л. В. Акуленко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–91.
10. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье

новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, В. В. Зубков [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – № 3 (3). – С. 174-181.

11. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова, Ю. В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2020. – № 2. – С. 12-20.

12. Влияние выбора тактики родоразрешения на перинатальные исходы у беременных с преэклампсией / М. И. Грачева, Н. Е. Кан, А. Е. Донников, В. Л. Тютюнник // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 2. – С. 41–44.

13. Ворожищева, А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 24 с.

14. Гестационный сахарный диабет: патогенез, диагностика, протокол ведения / А. К. Рагозин, Н. Ю. Арбатская, И. Ю. Демидова, О. И. Колегаева // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 5. – С. 14–23.

15. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. – М., 2017. – 1008 с.

16. Демидова, Т. Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т. Ю. Демидова, Ф. О. Ушанова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 10. – С. 86–91.

17. Дубровина, С. О. Ранние предикторы преэклампсии / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 47–51.

18. Задержка роста плода: факторы риска и прогнозирование / Г. Б. Безнощенко, Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 18-21.

19. Ильина, И. Ю. Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом / И. Ю. Ильина // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 254–259.

20. Использование тест-системы Elecsys PIGF и sFlt-1 с целью

прогнозирования перинатальных исходов у пациенток с тяжелой преэклампсией / М. А. Курцер, М. Б. Шаманова, О. В. Синицина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 10. – С. 162–70.

21. Калашников, С. А. Течение и исходы многоплодной беременности, наступившей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / С. А. Калашников, Л. Г. Сичинава // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 10. – С. 71-77.

22. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э. К. Айламазян, О. И. Степанова, С. А. Сельков, Д. И. Соколов // *Вестник РАМН*. – 2013. – № 11. – С. 12–21.

23. Клинико–анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н. Е. Кан, Л. А. Беднягин, Н. В. Долгушина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 6. – С. 39–44.

24. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии / В. М. Гурьева, А. А. Травкина, М. О. Матвеев [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 7. – С. 195–200.

25. Клиническое значение предикторов преэклампсии, возможности прогнозирования / А. Е. Николаева, И. А. Кайка, Е. Ю. Юабова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 11. – С. 30–36.

26. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М. А. Курцер, М. Б. Шаманова, О. В. Синицина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 11. – С. 114–120.

27. Комплексный подход к прогнозированию преэклампсии с учетом молекулярно–генетических и клинических факторов / Н. Е. Кан, Н. В. Тютюнник, Л. А. Беднягин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 4. – С. 35–41.

28. Кравченко, Е. Н. Факторы риска формирования задержки роста плода / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, Г. В. Кривчик // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – № 2 (81). – С. 4-9.

29. Куртукова, М. О. Факторы, регулирующие ангиогенез / М. О. Куртукова, И. О. Бугаева, А. Н. Иванов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 246.
30. Оленев, А. С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 48–57.
31. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Федеральная служба государственной статистики. – М., 2021. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Дата обращения: 04.03.2022)
32. Полиморфизм генов, регулирующих витамин D гормональную систему, и оптимизация дозы витамина D у женщин с преэклампсией и высоким риском ее развития / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова, О. А. Кравцова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 67-74.
33. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2021. – 81 с.
34. Причины неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных у пациенток с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода / Е. С. Кравцова, С. И. Бурякова, О. А. Бельницкая, О. Н. Фильчакова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – № 4. – С. 26-33.
35. Про и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть I. Особенности содержания про-и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М. М. Зиганшина, Л. В. Кречетова, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 14–19.
36. Прогнозирование и лабораторная диагностика гипертензивных расстройств при беременности / А. А. Балущкина, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 89–94.
37. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях

городского центра планирования семьи и репродукции / Р. И. Шалина, Н. К. Касум-заде, А. Г. Коноплянников [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 7. – С. 61–70.

38. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции / А. М. Холин, К. Т. Муминова, И. С. Балашов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 8. – С. 74–84.

39. Прогностическая значимость соотношения ангиогенных факторов SFLT-1/PLGF в качестве маркера преэклампсии у беременных двойней / М. А. Курцер, Л. Г. Сичинава, А. О. Алажажи [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 5-13.

40. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, О. С. Филиппов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 4. – С. 64–74.

41. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога / Л. А. Тимофеева, А. Л. Караваева, В. В. Зубков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 4. – С. 73–78.

42. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности (обзор литературы) / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюник [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 1999. – № 6. – С. 7–12.

43. Савельева, Г. М. Эклампсия в современном акушерстве / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 6. – С. 4–9.

44. Сидорова, И. С. Гестоз / И. С. Сидорова. – М.: Медицина, 2003. – 416 с.

45. Сидорова, И. С. Преэклампсия / И. С. Сидорова. – М.: МИА, 2016. – 530 с.

46. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Л. Д. Белоцерковцева. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 120 с.
47. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, В. М. Ляпин, В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 21–28.
48. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н. Ю. Яковлева, Е. Л. Хазова, Е. Ю. Васильева, И. Е. Зазерская // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 488–494.
49. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов / А. М. Торчинов, В. М. Кузнецов, Л. В. Акуленко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 87–91.
50. Тяжелая преэклампсия и задержка роста плода: отдаленные прогнозы для матерей и потомства / Е. Л. Долгополова, Н. А. Ломова, А. Л. Караваева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 100–110.
51. Фадеева, Н. И. Экстрагенитальные заболевания у пациенток, досрочно родоразрешённых по поводу преэклампсии и/или задержки роста плода / Н. И. Фадеева, С. И. Бурякова, А. А. Белинина // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 636–641.
52. Формирование преэклампсии с позиции отдельного гестационного клиничко–патогенетического варианта синдрома инсулинорезистентности / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. Р. Азаматов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 64–74.
53. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4–11.
54. Шестакова, Т. П. Субклинический гипотиреоз и беременность / Т. П. Шестакова // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 26, № 5. – С. 56–60.
55. Яковлева, О. В. Современные представления о маловесном плоде и

замедлении роста плода / О. В. Яковлева, И. Е. Рогожина, Т. Н. Глухова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 3. – С. 347–354.

56. ACOG practice bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia / J. Espinoza, A. Vadaeff, C. M. Pettker, H. Simhan // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. e1–25.

57. ACOG practice bulletin summary, Number 222: gestational hypertension and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, № 6. – P. 1492–1495.

58. Acute cardiac effects of severe pre-eclampsia / A. J. Vaught, L. C. Kovell, L. M. Szymanski [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. – P. 1–11.

59. Adekomi, A. D. Neuropathological complications associated with hypertensive disorders of pregnancy / A. D. Adekomi, J. Moodley, T. Naicker // *Hypertens. Pregnancy.* – 2019. – Vol. 38. – P. 171–175.

60. Agarwal, A. M. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy / A. M. Agarwal, A. Rets // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2021. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. 65–70.

61. Ahmad, I. M. Oxidative stress in early pregnancy and the risk of preeclampsia / I. M. Ahmad, M. C. Zimmerman, T. A. Moore // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. 18. – P. 99–102.

62. Alese, M. O. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver / M. O. Alese, J. Moodley, T. Naicker // *J. Matern Fetal Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 117–123.

63. All-cause and cause-specific mortality after hypertensive disease of pregnancy / L. H. Theilen, A. Fraser, M. S. Hollingshaus [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128. – P. 238–244.

64. Angiogenic properties of placenta-derived extracellular vesicles in normal pregnancy and in preeclampsia / N. Gebara, Y. Correia, K. Wang, B. Bussolati // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5402.

65. Animal models of preeclampsia: causes, consequences, and interventions / K. L. Gatford, P. H. Andraweera, C. T. Roberts, A. S. Care // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 1363–1381.

66. Ankumah, N. E. Chronic hypertension in pregnancy: diagnosis, management, and outcomes / N. E. Ankumah, B. M. Sibai // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 60, № 1. – P. 206–214.
67. Arafa, A. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / A. Arafa, J. Y. Dong // *Hypertens. Pregnancy.* – 2020. – Vol. 39, № 3. – P. 354–360.
68. Are the first-trimester levels of PAPP-A and fb-hCG predictors for obstetrical complications in diabetic pregnancy? / R. V. Kapustin, T. K. Kascheeva, E. N. Alekseenkova, E. V. Shelaeva // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, № 6. – P. 1113–1119.
69. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction / L. Loussert, F. Vidal, O. Parant [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 519–527.
70. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: us preventive services task force recommendation statement / K. W. Davidson, M. J. Barry, C. M. Mangione [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326, № 12. – P. 1186–1191.
71. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis / A. Almasi-Hashiani, R. Omani-Samani, M. Mohammadi [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 149.
72. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNFalpha with pre-eclampsia in Chinese women / L. Zhou, L. Cheng, Y. He [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2016. – Vol. 65, № 9. – P. 717–724.
73. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein a with adverse perinatal outcome / P. Antsaklis, Z. Fasoulakis, M. Theodora [et al.] // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. e4912.
74. Atypical preeclampsia and eclampsia: report of four cases and revive of literature / M. Albayrak, I. Ozdemir, Y. Demiraran [et al.] // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2010. – № 11. – P. 115–117.
75. Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia /

M. B. Rabaglino, E. D. Post Uiterweer, A. Jeyabalan [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 421–429.

76. Boeldt, D. S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D. S. Boeldt, I. M. Bird // *J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232, № 1. – P. 27–44.

77. Both low and high papp-a concentrations in the first trimester of pregnancy are associated with increased risk of delivery before 32 weeks in twin gestation / A. Saletra-Bielińska, K. Kosińska-Kaczyńska, I. Szymusik [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2099.

78. Burgess, A. Women's knowledge of cardiovascular risk after preeclampsia / A. Burgess, K. Feliu // *Nurs. Womens Health*. – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 424–432.

79. Bushman, E. T. Headaches through a woman's life / E. T. Bushman, M. W. Varner, K. B. Digre // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2018. – Vol. 73. – P. 161–173.

80. Cardiomyopathy and preeclampsia / H. S. Gammill, R. Chettier, A. Brewer [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – P. 2359–2366.

81. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia / D. Miller, K. Motomura, J. Galaz [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2022. – Vol. 111, № 1. – P. 237–260.

82. Chaemsaithong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsaithong, D. S. Sahota, L. C. Poon // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, Suppl. 2. – P. S1071–S1097.

83. Chantanahom, N. Clinical risk factors for preeclampsia in twin pregnancies / N. Chantanahom, V. Phupong // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. e0249555.

84. Characteristics of preeclampsia in donor cell gestations / A. Ervaala, H. Laivuori, M. Gissler [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – Vol. 27. – P. 59–61.

85. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / K. Bramham, B. Parnell, C. Nelson-Piercy [et al.] // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – P. g2301.

86. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / J. Wei, C. X. Liu, T. T. Gong [et al.] // *Oncotarget*. – 2015. – № 6. – P. 43667–43678.
87. Cincotta, R. B. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas / R. B. Cincotta, S. P. Brennecke // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1998. – Vol. 60. – P. 23–27.
88. Clinical features and outcomes of acute coronary syndrome in women with previous pregnancy complications / S. Grand'Maison, L. Pilote, K. Schlosser [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 33. – P. 1683–1692.
89. Clinical importance of low level of PAPP-A in first trimester of pregnancy – an obstetrical dilemma in chromosomally normal fetus / V. Livrinova, I. Petrov, I. Samardziski [et al.] // *Open Access Maced J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7, № 9. – P. 1475–1479.
90. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia / M. B. Tenório, R. C. Ferreira, F. A. Moura [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2019. – 2019. – P. 8238727.
91. Current model systems for the study of preeclampsia / M. L. Martínez-Fierro, G. P. Hernández-Delgadillo, V. Flores-Morales [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2018. – Vol. 243, № 6. – P. 576–585.
92. Current update of first trimester preeclampsia screening in Asia / T. Y. Lin, H. Y. Huang, K. S. Chan [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 26–33.
93. Dall'Agnol, H. Frozen embryo transfer and preeclampsia: where is the link? / H. Dall'Agnol, J. A. García Velasco // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 213–218.
94. Decreased LIN28B in preeclampsia impairs human trophoblast differentiation and migration / J. Canfield, S. Arlier, E. F. Mong [et al.] // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33. – P. 2759–2769.

95. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG practice bulletin no. 33. (Level III) / American College of Obstetricians and Gynecologist // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – P. 159–167.
96. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L. A. Magee, A. Pels, M. Helewa [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2014. – Vol. 4. – P. 105-145.
97. Disruption of placental homeostasis leads to preeclampsia / A. Nakashima, T. Shima, S. Tsuda [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 9. – P. 3298.
98. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // *Semin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 130–137.
99. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study / J. Zhang, L. Han, W. Li [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 304.
100. Early-onset severe preeclampsia by first trimester pregnancy-associated plasma protein A and total human chorionic gonadotropin / L. L. Jelliffe-Pawlowski, R. J. Baer, R. J. Currier [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 32, № 7. – P. 703–712.
101. Eating habits and history of hyperemesis gravidarum as a risk factor of preeclampsia / Nurmiaty, M. Asi, S. Aisa [et al.] // *Gac. Sanit.* – 2021. – Vol. 35, Suppl. 2. – P. S501–S505.
102. Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth / E. H. Joo, Y. R. Kim, N. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 18. – P. 10122.
103. Effects of antioxidant intake on fetal development and maternal/neonatal health during pregnancy / G. Sebastiani, E. Navarro-Tapia, L. Almeida-Toledano [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 648.
104. Efficiency of sflt-1/plgf ratio in preeclampsia diagnosis / A. F. Tataru-Copos, M. I. Popescu, R. Murvai, A. El Kharoubi // *Medicina (Kaunas).* – 2022. – Vol. 58, № 9. – P. 1196.

105. El-Sayed, A. A. F. Preeclampsia: a review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements / A. A. F. El-Sayed // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 56. – P. 593–598.
106. Embryo cryopreservation and preeclampsia risk / C. K. Sites, D. Wilson, M. Barsky [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 5. – P. 784–790.
107. Evaluation of Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Sudanese women with severe preeclampsia / H. O. Elzein, A. A. Saad, A. A. Yousif [et al.] // *Curr. Res. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 68, № 2. – P. 77–80.
108. Expectant or outpatient management of preeclampsia before 34 weeks: safe for mother but associated with increased stillbirth risk / J. Fu, C. Li, W. Gou [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. 664–670.
109. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia / A. C. Staff, H. E. Fjeldstad, I. K. Fosheim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S895-S906.
110. Fetal hydrops and the risk of severe preeclampsia / R. M. Burwick, R. A. Pilliod, S. E. Dukhovny, A. B. Caughey // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – P. 961–965.
111. Filipek, A. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży / A. Filipek, E. Jurewicz // *Postepy Biochem.* – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. 232–229.
112. First trimester inflammatory mediators in women with chronic hypertension / D. Nzelu, D. Dumitrascu-Biris, T. Karampitsakos [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 9. – P. 1198-1205.
113. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors / F. Crovetto, F. Figueras, S. Triunfo [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 183-191.
114. First trimester screening for preeclampsia – a systematic review / B. Mosimann, S. K. Amylidi-Mohr, D. Surbek, L. Raio // *Hypertens. Pregnancy.* – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 1–11.
115. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PlGF to predict preeclampsia in a high-risk population / C. Diguisto, E. Piver, A. L. Gouge [et al.] // *J.*

Matern. Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 13. – P. 1514–1519.

116. First-trimester intrauterine hematoma and pregnancy complications / M. Al-Memar, T. Vaulet, H. Fourie [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 536–545.

117. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L. C. Poon, N. A. Kametas, N. Maiz [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53, № 5. – P. 812–818.

118. First-trimester serum biomarker screening for fetal Down syndrome as a predictor of preterm delivery: a population-based study / W. Pornwattanakrilit, R. Sekararithi, C. Wanapirak [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 33, № 10. – P. 1717-1724.

119. Fisher, S. J. Why is placentation abnormal in preeclampsia? / S. J. Fisher // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 4. – P. S115–22.

120. Flack, J. M. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines / J. M. Flack, B. Adekola // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 160-164.

121. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes / M. Roque, T. Haahr, S. Geber [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 2-14.

122. Gestational hypertension and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133. – P. e1–e25.

123. Goldman-Wohl, D. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia / D. Goldman-Wohl, S. Yagel // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2002. – Vol. 187. – P. 233–238.

124. Guerby, P. Oxidative stress and preeclampsia: A review / P. Guerby, F. Vidal, S. Garoby-Salom // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2015. – Vol. 43, № 11. – P. 751–756.

125. Haavaldsen, C. Temporal changes in fetal death risk in pregnancies with preeclampsia: Does offspring birthweight matter? A population study / C. Haavaldsen,

E. M. Strøm-Roum, A. Eskild // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* X. – 2019. – Vol. 2. – P. 100009.

126. Hansson, S. R. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin / S. R. Hansson, A. Naay, L. Erlandsson // *Front. Physiol.* – 2014. – № 5. – P. 615.

127. Headache and pregnancy: a systematic review / A. Negro, Z. Delaruelle, T. A. Ivanova [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2017. – Vol. 18. – P. 106.

128. Hendriks, E. First trimester bleeding: evaluation and management / E. Hendriks, H. MacNaughton, M. C. MacKenzie // *Am. Fam. Physician.* – 2019. – Vol. 99, № 3. – P. 166–174.

129. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K. E. Medcalf, A. L. Park, J. G. Ray // *BMJ.* – 2016. – Vol. 353. – P. i1753.

130. Higher incidence of preeclampsia among participants undergoing in-vitro fertilization after fewer sperm exposures / N. Hendin, R. Meyer, R. Peretz-Machluf [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2023. – Vol. 285. – P. 12-16.

131. Hypertension and reproduction / P. M. Nilsson, M. Viigimaa, A. Giwercman, R. Cifkova // *Curr. Hypertens Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 29.

132. Hypertension: potential player in cardiovascular disease incidence in preeclampsia / P. Amini, M. Amrovani, Z. S. Nassaj [et al.] // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2022. – Vol. 22, № 5. – P. 391–403.

133. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: a nationwide cohort study / I. Behrens, S. Basit, J. A. Lykke [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14. – P. e0211857.

134. Increased risk of pre-eclampsia after frozen-thawed embryo transfer in programming cycles / Z. Wang, H. Liu, H. Song [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – № 7. – P. 104.

135. Integrated analysis of multiple microarray studies to identify potential pathogenic gene modules in preeclampsia / H. Xu, Y. Xie, Y. Sun [et al.] // *Exp. Mol.*

Pathol. – 2021. – Vol. 120. – P. 104631.

136. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia / N. G. Than, R. Romero, A. L. Tarca, [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 1661.

137. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia / M. Mor, A. Shmueli, E. Krispin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 301, № 3. – P. 655–664.

138. Isolation of a humanplacenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor / D. Maglione, V. Guerriero, G. Viglietto [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, № 20. – P. 9267–9271.

139. Jim, B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications / B. Jim, S. A. Karumanchi // *Semin. Nephrol.* – 2017. – Vol. 37. – P. 386–397.

140. Jones, C. J. Ultrastructure of the placenta in prolonged pregnancy / C. J. Jones, H. Fox // *J. Pathol.* – 1978. – Vol. 126. – P. 173–179.

141. Khanam, Z. Does the addition of serum papp-a and β -hcg improve the predictive value of uterine artery pulsatility index for preeclampsia at 11–14 weeks of gestation? a prospective observational study / Z. Khanam, P. Mittal, J. Suri // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 226–234.

142. Laissue, P. Exploring the molecular aetiology of preeclampsia by massive parallel sequencing of DNA / P. Laissue, D. Vaiman // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2020. – Vol. 22. – P. 31.

143. Leptin and nutrition in gestational diabetes / A. Pérez–Pérez, T. Vilariño–García, P. Guadix [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1970.

144. Liu, L. Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies / L. Liu, Z. Hong, L. Zhang // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 12863.

145. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy / L. H. Theilen, H. Meeks, A. Fraser [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219. – P. 107.

146. Magee, L. A. The FIGO textbook of pregnancy hypertension / L. A. Magee, P. von Dadelszen, W. Stones. – UK: The Global Library of Women's Medicine, 2016. – 156 p.
147. Malik, A. Preeclampsia: disease biology and burden, its management strategies with reference to India / A. Malik, B. Jee, S. K. Gupta // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. 15. – P. 23–31.
148. Manosroi, W. Genetics of human primary hypertension: focus on hormonal mechanisms / W. Manosroi, G. H. Williams // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 825–856.
149. Markers of endothelial activation in preeclampsia / M. Prochazka, J. Procházková, M. Lubušký [et al.] // *Clin. Lab.* – 2015. – Vol. 61, № 1–2. – P. 39–46.
150. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia / S. Lisonkova, Y. Sabr, C. Mayer [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – № 124. – P. 771–781.
151. Melchiorre, K. The placenta and preeclampsia: villain or victim? / K. Melchiorre, V. Giorgione, B. Thilaganathan // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2 Suppl. – P. S954–S962.
152. Moghaddas Sani, H. Preeclampsia: a close look at renal dysfunction / H. Moghaddas Sani, S. Zununi Vahed, M. Ardalani // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 109. – P. 408–416.
153. Monget, P. PAPP-A and the IGF system / P. Monget, C. Oxvig // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2016. – Vol. 77, № 2. – P. 90–96.
154. Mtshali, Z. An insight into the angiogenic and lymphatic interplay in preeclampsia comorbid with HIV infection / Z. Mtshali, J. Moodley, T. Naicker // *Curr. Hypertens Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 35.
155. Murmu, S. Second-trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotropin and lipid profile as a predictor of gestational hypertension, preeclampsia, and eclampsia: a prospective observational study / S. Murmu, J. Dwivedi // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 49–53.

156. Natural killer cells in recurrent miscarriage: An overview / B. Guerrero, F. Hassouneh, E. Delgado [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 142. – P. 103209.
157. Neonatal outcomes of early- and late-onset preeclampsia / M. Büyükeren, H.T. Çelik, G. Örgül [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 62, № 5. – P. 812–819.
158. NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management AM // *J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 77, № 1. – P. S81–S22.
159. Non-obstetric complications in preeclampsia / K. Pankiewicz, E. Szczerba, T. Maciejewski, A. Fijalkowska // *Prz Menopauzalny.* – 2019. – Vol. 18. – P. 99–109.
160. Overton, E. Preeclampsia diagnosis and management / E. Overton, D. Tobes, A. Lee // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 107–121.
161. Oxidative stress biomarkers in fetal growth restriction with and without preeclampsia / M. H. Schoots, M. F. Bourgonje, A. R. Bourgonje [et al.] // *Placenta.* – 2021. – Vol. 115. – P. 87–96.
162. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases / R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman, F. Miralles // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 1496.
163. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction / T. Tomimatsu, K. Mimura, M. Endo [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2017. – Vol. 40. – P. 305–331.
164. Pathophysiology of the venous thromboembolism risk in preeclampsia / S. Kelliher, P. B. Maguire, P. B. Szklanna [et al.] // *Hamostaseologie.* – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 594–604.
165. Performance of the fmf first-trimester preeclampsia-screening algorithm in a high-risk population in the Netherlands / E. F. Zwertbroek, H. Groen, F. Fontanella [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2021. – Vol. 48, № 2. – P. 103–111.
166. Perinatal and neonatal outcome in patients with preeclampsia / K. A. Stefanska, M. Zielinski, J. Jassem-Bobowicz [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2021. – doi: 10.5603/GP.a2021.0101.

167. Perry, A. Dietary factors that affect the risk of pre-eclampsia / A. Perry, A. Stephanou, M. P. Rayman // *BMJ Nutr. Prev. Health.* – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. 118–133.
168. Pfeffer, T. J. Pregnancy and heart disease: pregnancy-associated hypertension and peripartum cardiomyopathy / T. J. Pfeffer, D. Hilfiker-Kleiner // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2018. – Vol. 43. – P. 364–388.
169. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study / S. Sohlberg, A. Mulic-Lutvica, P. Lindgren [et al.] // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 202–206.
170. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia / T. Chaiworapongsa, R. Romero, Y. M. Kim [et al.] // *J. Matern Fetal. Neonatal. Med.* – 2005. – Vol. 17. – P. 3–18.
171. Prediction models for preeclampsia: A systematic review / A. C. De Kat, J. Hirst, M. Woodward [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. 16. – P. 48–66.
172. Prediction of preeclampsia using first-trimester uterine artery doppler and pregnancy-associated plasma protein-a (papp-a): a prospective study in Chhattisgarh, India / E. Das, V. Singh, S. Agrawal, S. K. Pati // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e22026.
173. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews / R. Townsend, A. Khalil, Y. Premakumar [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 16–27.
174. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sflt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/plgf (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: a real-world study / L. A. Dröge, F. H. Perschel, N. Stütz [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77, № 2. – P. 461–471.
175. Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics / G. Yerlikaya, R. Akolekar, K. McPherson [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 607–612.

176. Preeclampsia / S. Rana, E. Lemoine, J. Granger, S. A. Karumanchi // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124. – P. 1094–1112.
177. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins / R. Okby, A. Harlev, K. N. Sacks [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 297, № 3. – P. 653-658.
178. Preeclampsia and the 20th century: "Le siècle des Lumières" / P. Y. Robillard, G. Dekker, G. Chaouat [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 13. – P. 107-109.
179. Preeclampsia and the challenge of early prediction: reality or utopia? State of art and critical review of literature / S. Capriglione, F. Plotti, C. Terranova [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 677–686.
180. Preeclampsia as predisposing factor for hypertensive retinopathy: participation by the RAAS and angiogenic factors / C. Ramirez–Montero, V. Lima–Gomez, L. Anguiano–Robledo [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2020. – Vol. 193. – P. 107981.
181. Preeclampsia emerging as a risk factor of cardiovascular disease in women / E. Chourdakis, N. Oikonomou, S. Fouzas [et al.] // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 103–114.
182. Preeclampsia management modalities and perinatal death: a retrospective study in Woldia general hospital / K. G. Tlaye, M. L. Endalfer, M. W. Kassaw [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 205.
183. Preeclampsia subtypes: Clinical aspects regarding pathogenesis, signs, and management with special attention to diuretic administration / P. Tamás, K. Kovács, Á. Várnagy [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 274. – P. 175-181.
184. Pre–eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure / C. Ghossein–Doha, J. van Neer, B. Wissink [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 143–149.
185. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors / T. Tomimatsu, K. Mimura, S. Matsuzaki [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 17. – P. 4246.

186. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches / Z. Armaly, J. E. Jadaon, A. Jabbour, Z. A. Abassi // *Front. Physiol.* – 2018. – № 9. – P. 973.
187. Preeclampsia: pathogenesis and mechanisms based therapeutic approaches / Z. Armaly, M. Zaher, S. Knaneh, Z. Abassi // *Harefuah.* – 2019. – Vol. 158, № 11. – P. 742–747.
188. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing, S. A. Karumanchi // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 275–289.
189. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton, C. W. Redman, J. M. Roberts, A. Moffett // *BMJ.* – 2019. – Vol. 366. – P. 12381.
190. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger, S. A. Karumanchi // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1094–1112.
191. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1102–1113.
192. Pregnancy associated plasma protein A: An indicator of adverse obstetric outcomes in a South India population / K. H. Shah, A. Anjum, P. Nair [et al.] // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 40-45.
193. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics / E. C. Miller, A. Wilczek, N. A. Bello [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2022. – Vol. 73. – P. 101535.
194. Pregnancy-associated plasma protein-A2 levels are increased in early-pregnancy gestational diabetes: a novel biomarker for early risk estimation / J. Dereke, C. Nilsson, H. Strevens [et al.] // *Diabet. Med.* – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 131-137.
195. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring / K. Nahum Sacks, M. Friger, I. Shoham-Vardi [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 13. – P. 181–186.
196. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of

pregnancy: a comparison of international guidelines / R. G. Sinkey, A. N. Battarbee, N. A. Bello [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 66.

197. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension / J. Huai, L. Lin, J. Juan [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 1060–1067.

198. Prognostic role of uterine artery Doppler in early- and late-onset preeclampsia with severe features / K. Chilumula, P. K. Saha, T. Muthyala, [et al.] // *J. Ultrasound*. – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 303–310.

199. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia / P. Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia, S. Saito // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, Suppl. 2. – P. S867–S875.

200. Psychological impact of first-trimester prevention for preeclampsia on anxiety / S. Simeone, C. Lojo, L. Garcia-Esteve [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 60–64.

201. Rafii Tabrizi, A. Practical approach to the prevention of preeclampsia: from screening to pharmaceutical intervention / A. Rafii Tabrizi, J. M. Ayoubi, B. Ahmed // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 152–158.

202. Ramos, J. G. L. Preeclampsia / J. G. L. Ramos, N. Sass, S. H. M. Costa // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 39, № 9. – P. 496–512.

203. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / L. Brouwers, A. J. van der Meiden-van Roest, C. Savelkoul [et al.] // *BJOG*. – 2018. – Vol. 125. – P. 1642–1654.

204. Redman, C. W. Current topic: pre-eclampsia and the placenta / C. W. Redman // *Placenta*. – 1991. – № 12. – P. 301–308.

205. Redman, C. W. Latest advances in understanding preeclampsia / C. W. Redman, I. L. Sargent // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1592–1594.

206. Redman, C. W. Platelets and the beginnings of preeclampsia / C. W. Redman // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – № 323. – P. 478–480.

207. Redman, C. W. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy / C. W. Redman, G. P. Sacks, I. L. Sargent // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 499–506.
208. Relationship between the pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and risk of preeclampsia and its subtypes / Q. W. Ren, F. F. Yang, T. B. Han [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2021. – Vol. 42, № 11. – P. 2037-2043.
209. Risk of adverse pregnancy outcomes stratified for pre-pregnancy body mass index / Y.-M. Wei, H.-X. Yang, W.-W. Zhu [et al.] // *J. Matern Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29. – P. 2205–2209.
210. Risk of preeclampsia in pregnancies after assisted reproductive technology and ovarian stimulation / A. S. Martin, M. Monsour, J. F. Kawwass [et al.] // *Matern Child Health J.* – 2016. – Vol. 20. – P. 2050–2056.
211. Risk of preeclampsia in pregnancies resulting from double gamete donation and from oocyte donation alone / A. Blazquez, D. García, R. Vassena [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 13. – P. 133–137.
212. Role of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human-derived chorionic gonadotrophic hormone (free β -hCG) serum levels as a marker in predicting of small for gestational age (SGA): A cohort study / M. Honarjoo, E. Zarean, M. J. Tarrahi, S. Kohan // *J. Res. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 26. – P. 104.
213. Rolnik, D. L. Prevention of preeclampsia with aspirin / D. L. Rolnik, K. H. Nicolaides, L. C. Poon // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. S1108–S1119.
214. Sanapo, L. Sleep disordered breathing, a novel, modifiable risk factor for hypertensive disorders of pregnancy / L. Sanapo, M. H. Bublitz, G. Bourjeily // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2020. – Vol. 22. – P. 28.
215. Sato, Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling / Y. Sato // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2020. – Vol. 503. – P. 110699.
216. Second-trimester maternal serum screening biomarkers in the risk assessment for preeclampsia / W. Long, Q. Zhou, H. Wang [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2018. – Vol. 48, № 3. – P. 308–313.

217. Serum Inhibin-A and PAPP-A2 in the prediction of pre-eclampsia during the first and second trimesters in high-risk women / E. Keikkala, J. Forstén, O. Ritvos [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2021. – Vol. 25. – P. 116–122.
218. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies / Y. Raz, A. Lavie, Y. Vered [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 3. – P. 395.
219. Severino, A. I. Frozen embryo transfer and preeclampsia risk / A. I. Severino, A. M. Póvoa // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 50, № 9. – P. 102167.
220. sFlt-1/PIGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia / H. R. Jeon, D. H. Jeong, J. Y. Lee [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2021. – Vol. 47, № 7. – P. 2318-2323.
221. sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia / E. Simón, C. Permy, L. Sacristán [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 22. – P. 17-23.
222. Sibai, B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *Lancet.* – 2005. – № 365. – P. 785–799.
223. Sisti, G. New blood pressure cut off for preeclampsia definition: 130/80 mmHg / G. Sisti, I. Colombi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – Vol. 240. – P. 322–324.
224. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun, O. A. Taran, G. V. Kostur // *Wiad Lek.* – 2020. – Vol. 73, № 1. – P. 151-155.
225. Spradley, F. T. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia / F. T. Spradley, A. C. Palei, J. P. Granger // *Biomolecules.* – 2015. – № 5. – P. 3142–3176.
226. Spradley, F. T. Sympathetic nervous system control of vascular function and blood pressure during pregnancy and preeclampsia / F. T. Spradley // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 37. – P. 476–487.
227. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update / A. C. Staff // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – № 134–135. – P. 1–10.

228. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis / S. Maraka, N. M. Ospina, D. T. O'Keeffe [et al.] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 580–590.
229. Sullivan, S. A. Hypothyroidism in pregnancy / S. A. Sullivan // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 62, № 2. – P. 308-319.
230. Sutton, A. L. M. Hypertensive disorders in pregnancy / A. L. M. Sutton, L. M. Harper, A. T. N. Tita // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 45. – P. 333–347.
231. The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome / A.E. Hughes, U. Sovio, F. Gaccioli [et al.] // *Placenta*. – 2019. – Vol. 81. – P. 25–31.
232. The association between high-normal blood pressure and the development of preeclampsia in twin pregnancies / N.S. Fox, M.B. Hill, C.T. Connolly [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 182–186.
233. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. S844–S866.
234. The hypertensive disorders of pregnancy: isshp classification, diagnosis & management recommendations for international practice / M. A. Brown, L. A. Magee, L. C. Kenny [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 13. – P. 291–310.
235. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145, Suppl. 1. – P. 1–33.
236. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? / C. Sun, K. M. Groom, C. Oystonx [et al.] // *Placenta*. – 2020. – Vol. 96. – P. 10-18.
237. The preventive effects of aspirin on preeclampsia based on network pharmacology and bioinformatics / J. Zhang, J. Huang, Y. Zhao, W. Zhang // *J. Hum. Hypertens.* – 2021. – doi: 10.1038/s41371-021-00568-7.

238. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia / E. J. Flint, A. S. Cerdeira, C. W. Redman, M. Vatish // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2019. – Vol. 98, № 6. – P. 700–707.
239. The role of mitochondrial dysfunction in preeclampsia: causative factor or collateral damage? / A. N. Smith, X. Wang, D. G. Thomas [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 442–452.
240. Turbeville, H. R. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child / H. R. Turbeville, J. M. Sasser // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2020. – Vol. 318, № 6. – P. F1315–F1326.
241. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction / M. A. Pedroso, K. R. Palmer, R. J. Hodges [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 40, № 5. – P. 287–293.
242. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia / N. O'Gorman, G. Tampakoudis, A. Wright [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 565–72.
243. Value of pregnancy-associated plasma protein-a for predicting adverse pregnancy outcome / R. Mohamad Jafari, S. Masihi, M. Barati [et al.] // *Arch. Iran Med.* – 2019. – Vol. 22, № 10. – P. 584–587.
244. Vascular dysfunction in preeclampsia / M. A. Opichka, M. W. Rappel, D. D. Gutterman [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 3055.
245. WHO. Maternal mortality / WHO. – Geneva, 2019. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> (Дата обращения: 21.21.2019).
246. Wood, Z. Headache in pregnancy: preeclampsia and intracerebral hemorrhage / Z. Wood, S. Adams, J. Jones Jr. // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. e34086.
247. Yusuf, A. M. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review / A. M. Yusuf, A. Kahane, J. G. Ray // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2018. – Vol. 40, № 5. – P. 618–626.