

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Юсупова Заира Садагаджиевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Новикова Владислава Александровна

Краснодар — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ. ДОСТИЖЕНИЯ ПО ВОЗМОЖНОСТЯМ ЕЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ	10
1.1. Эпидемиология преэклампсии.....	10
1.2. Возможности оценки риска преэклампсии.....	12
1.3. Дефиниции разделения преэклампсию на раннюю и позднюю.....	16
1.4. Современные достижения в изучении патогенеза преэклампсии.....	16
1.5. Известные маркеры эффективного прогноза преэклампсии	20
1.6. Немедленные и отсроченные риски преэклампсии	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Общая характеристика пациенток групп исследования.....	31
2.2. Методы обследования.....	38
2.2.1. Общеклиническое обследование	38
2.2.2. Допплерометрия маточной, почечной и ретинальной артерий	38
2.2.3. Определение уровня ангиогенных факторов.....	39
2.3. Статистический метод анализа данных	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1. Клинико-anamнестические особенности пациенток групп сравнения .	41
3.2 Особенности течения беременности	43
3.3 Уровень плацентарного и ангиогенных факторов	45
3.4 Клиническая дифференцировка пациенток с ПЭ различной тяжести и дебюта.....	48
3.5. Особенности родоразрешения	61
3.6. Состояние новорожденного	63
3.7. Особенности послеродового периода	65

3.8. Неврологическая дисфункция и состояние глазного дна после родоразрешения.....	65
3.9. Допплерометрия артерий глаза, почек, матки.....	67
3.10 Особенности реконвалесценции после родов.....	74
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	79
4.1. Предиктивная значимость прегестационных факторов в вероятных рисках развития ПЭ различного дебюта и тяжести.....	79
4.2. Предиктивная значимость гестационных факторов в вероятных рисках развития ПЭ различного дебюта и тяжести.....	83
4.3. Предиктивная значимость послеродовых факторов в особенностях реконвалесценции тяжелой ПЭ.....	101
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ С РАЗЛИЧНЫМ ДЕБЮТОМ И ТЯЖЕСТЬЮ, ОСОБЕННОСТИ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ПОСЛЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Преэклампсия (ПЭ) является неотложным состоянием в акушерстве [8, 53], несмотря на то, что относится к предотвратимым причинам неблагоприятных исходов для матери и плода [44,118], составляет около 14% материнской смертности (МС) от всех, может требовать досрочного родоразрешения, представляя угрозу жизни и здоровью новорожденного, ребенка в будущем [187]. Длительное бессимптомное или атипичное течения ПЭ является основной причиной запоздалой диагностики ПЭ, молниеносная манифестация, начиная со срока 20 недель беременности, – тяжелой полиорганной дисфункции [71, 15]. Последствия перенесенной ПЭ непредсказуемы: в течении 40 дней после родоразрешения существует риск диастолической дисфункции сердца [186], долгосрочно (десятки лет после родоразрешения) может сохраняться повышенный риск преждевременной смерти, венозной тромбоэмболии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инсульта, почечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа, гипотиреоза и когнитивных дефектов, перипортальной кардиомиопатии [101, 107, 112, 171, 188]. Развившиеся осложнения, обусловленные ПЭ, могут потребовать досрочное родоразрешение, зачастую при недоношенной беременности, что обосновало разработку документа: «Рекомендации ВОЗ: политика активной тактики в сравнение с выжидательной при тяжелой ПЭ и недоношенной беременности», представленного в 2018 году.

Учитывая известные риски для матери и плода, обусловленные ПЭ при беременности и после родоразрешения, современное мировое сообщество направляет все усилия не только на изучения патогенеза ПЭ, но и возможности ее точного прогнозирования [14, 21, 22, 67, 78, 106, 123, 139, 168, 185]. В течение последних десятилетий выделяют раннюю и позднюю ПЭ, принципиально различающуюся по предполагаемому этиопатогенезу и клиническому течению [40, 87, 96, 106, 108, 138, 184, 200]. Несмотря на то, что в современной медицинской информационной базе данных существуют исследования, посвященным дифференцирующим критериям ранней и поздней ПЭ, сохраняется множество нерешенных вопросов касательно

возможности прогнозирования ПЭ с ранним и поздним дебютом на основании догестационных, прегестационных и гестационных факторов риска. Поиск высокоинформативных предикторов ранней и поздней ПЭ, разработка моделей дифференцированного прогноза ПЭ с различным дебютом и тяжестью обосновали выполнение настоящего исследования

Цель исследования: улучшить исходы беременности и родов у женщин, перенесших преэклампсию, путем прогнозирования её раннего и позднего дебюта.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-anamnestические факторы риска ПЭ, обуславливающие ее дебют.

2. Дифференцировать особенности течения гестации, клинико-лабораторные и ультразвуковые изменения у пациенток с ПЭ различного дебюта и степени тяжести.

3. Определить объективные предикторы (клинико-лабораторные, ультразвуковые) ПЭ с различным дебютом и тяжестью, оценить их значимость в возможностях ее математического прогноза.

4. Выявить особенности реконвалесценции пациенток, перенесших тяжелую преэклампсию с ранним и поздним дебютом.

5. Разработать модели математического прогноза ранней и поздней преэклампсии, ее реконвалесценции после родоразрешения и оценить их эффективность.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, расширяющая представления о патогенезе тяжелой ПЭ с ранним и поздним дебютом. Показано, что следствием повышения общего периферического сосудистого сопротивления, сопряженного с повышением индекса резистентности артерий почек, глаза и орбиты, матки могут быть особенности неврологической дисфункции и изменений на глазном дне. Длительная угроза невынашивания в I-II триместрах беременности, требующий применения гестагенов в комплексе сохраняющей терапии, является предиктором доклинического развития ПЭ с ранних сроков беременности. Патогенез тяжелой ПЭ обусловлен изменениями коагуляционного (уровень фибриногена) и

тромботического (количество тромбоцитов) потенциала крови. Повышение общего периферического сопротивления сосудов при наличии и отсутствии артериальной гипертензии ассоциировано со значимым риском развития выраженных полиорганных нарушений ($p < 0,05$): диффузных изменений печени, гидроперикарда, пиелозктазии, двустороннего гидроторакса, гидроперитонеума, паранефрального выпота, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ) II-III ст. и ретинопатии беременных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлены факторы риска тяжелой ПЭ с ранним и поздним дебютом. При помощи обучения нейронных сетей показана значимая нелинейная связь между вероятным риском тяжелой ПЭ и сочетанием клинико-anamнестических факторов риска, доплерометрии маточных артерий до родоразрешения. Дифференцированы риски тяжелой и умеренной ПЭ до родоразрешения на основании плацентарного и ангиогенных факторов (PIGF, рецепторы VEGF, VEGF-A), протеинурии, маркеров коагуляционных и тромботических свойств крови (уровня фибриногена и количества тромбоцитов в крови), комбинации маркеров центрального и периферического сосудистого тонуса (систолического и диастолического АД, ИР центральных артерий сетчатки, почечных артерий, маточных артерий); у пациенток, перенесших ПЭ, через 7-15 недель после родов - неврологической дисфункции на основании протеинурии и артериального давления, сохраняющихся изменений на глазном дне на основании протеинурии, что определяет лечебно-диагностическую тактику. Разработаны модели математического прогноза тяжелой ПЭ, с ранним дебютом в том числе, которые обладает высокой информативностью (точность прогноза 85,7-100%), адаптированные к рутинному применению в условиях женской консультации, перинатального центра.

Методология и методы исследования. В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, ультразвуковые, иммуногистохимические, биохимические, статистические методы. Исследование проведено в

период 2012-2017 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов (зав. каф. – д.м.н., профессор Г.А. Пенжоян) Кубанского государственного медицинского университета на клинической базе перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2 Департамента здравоохранения Краснодарского края» г. Краснодара (гл. врач – д.м.н., профессор Г.А. Пенжоян).

Положения, выносимые на защиту:

1. Прегестационными патогенетическими детерминантами тяжести ПЭ с ранним дебютом является комбинация факторов риска: возраст и ИМТ женщины, возраст мужа, паритет, которая определяет ранний или поздний дебют ПЭ, а ее сочетание с социальными факторами (место жительства, семейное положение), проведением преемственной подготовки и сроком беременности при 1-й явке в женскую консультацию – тяжесть ПЭ.

2. Гестационными детерминантами тяжелой ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта, являются осложненное течение беременности (продолжительная угроза невынашивания в I-II триместре, ЖДА), повышение общего периферического сопротивления сосудов, отражающееся в повышении ИР артерий почек, сетчатки, матки в том числе, сочетанное изменение коагуляционных (повышение уровня фибриногена) и тромботических (снижение количества тромбоцитов) показателей крови, что сопряжено ($p < 0,05$) с нарушенной перфузией тканей, гипоксически-ишемическими нарушениями в маточно-плодово-плацентарной комплексе (маловодие, ЗРП 2 ст.), полиорганными нарушениями матери: диффузными изменениями в печени, гидроперикардом, пиелозктазией, двусторонним гидротораксом, гидроперитонеумом, паранефральным выпотом, ДЦЭ I-III ст. и ретинопатией беременных.

3. Тяжелая ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта, сопряжена с риском сохранения через 3 суток после родоразрешения значимой неврологической дисфункции и изменений на глазном дне ($p < 0,001$), через 7-15 недель после родоразрешения – протеинурии ($p < 0,01$), что сопряжено с изменениями на глазном

дне, повешенного систолического и диастолического артериального давления ($p < 0,01$), что сопряжено с сохраняющейся неврологической дисфункцией.

4. Прогнозирование тяжелой ПЭ является резервом повышения эффективности своевременной диагностики ранней и поздней преэклампсии, контроля ее реконвалесценции, что в долгосрочной перспективе определяет профилактику обусловленных ею полиорганных нарушений у матери.

Степень достоверности, апробации результатов, личное участие автора.

Исследование выполнялось согласно основным принципам доказательной медицины. Для обработки и анализа полученных результатов использовались статистические пакеты Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XVIII всемирном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодию (Вена, Австрия, 25 октября 2013 г.); на XXIV всемирном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодию (Амстердам, Нидерланды ноябрь, 2016 г.), краевом Совет по родовспоможению «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Выполнение клинических протоколов. Анализ клинических случаев (Краснодар, февраль 2016 г.), международной конференции «Иммунологические, тромбофилические и гематологические аспекты развития акушерской и перинатальной патологии» (Астрахань, 25-26 мая, 2017), X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 28–30 июня, 2017 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии факультета последипломной подготовки и переподготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета 07 мая 2018г. Результаты исследования отражены в актах внедрения и доложены на конференциях краевого, федерального и международного уровней.

Участие автора в сборе первичного материала превышает 90%, в обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику — 100%. Все научные положения и выводы сформулированы автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работу ГБУЗ ДККБ МЗ КК «Краевой перинатальный центр» города Краснодара, в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр» города Краснодара, что подтверждается актами внедрения.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 3 работы опубликованы в региональных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Работа представлена на 158 странице машинописного текста и включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 205 источников, из них 94 отечественных и 111 — иностранных. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 58 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ. ДОСТИЖЕНИЯ ПО ВОЗМОЖНОСТЯМ ЕЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

1.1. Эпидемиология преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) до настоящего времени остается глобальной проблемой здравоохранения мирового масштаба, представляет серьезную угрозу материнскому здоровью и жизни [6, 8, 10, 11, 65, 66, 72, 89, 90, 104, 109, 114]. По данным Townsend R. et al (2016), ПЭ является причиной 9% -26% глобальной материнской смертности и значительной доли преждевременного родоразрешения, а также материнской и неонатальной заболеваемости [187].

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) от 2017 года [43] материнская смертность от отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств во время беременности, родов и послеродового периода значительно снизилась с 47 случаев в 2005 году до 22 случаев в 2016 году. Доля женщин из числа закончивших беременность, страдающих отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами, составила в 2005 году 21,6%, в 2010 году – 18,1%, в 2013 году – 15,9%, в 2014 году – 14,6%, в 2015 году – 9,2%, в 2016 году – 8,4%. Число беременных (на 1000 родов) с отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами, осложнившими роды, снизилось с 223,5 в 2005 году до 81,5 в 2016 году.

В сентябре 2017 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) издала «Информационный бюллетень», в котором четко обозначила не только основные проблемы, связанные с ПЭ, но и предложенные пути для их решения. ВОЗ не только разработала и внедрила «Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии» (2014) [58], но и «Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи как средству формирования позитивного опыта беременности» (2017) [57], «Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара. - Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген»

(2017) [7], «Руководство по внедрению Контрольного списка ВОЗ для безопасных родов» (2016) [59], «Учебный пакет по эффективной перинатальной помощи (ЭПП)» (2015) [83], «Инструмент оценки качества дородовой и послеродовой амбулаторной помощи женщинам и новорожденным» (2013) [20]. Предложена «Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.)» (2015) [9].

Naderi S. et al (2017) [151] отмечают, что в США связанные с беременностью случаи смерти редки, однако удвоились за последние 20 лет. Значительная часть этих смертей связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с гипертензивными расстройствами беременности.

Согласно сведениям Агентства по исследованиям и качеству здравоохранения (США) за 2006-2017 Apr [121], в США в 2014 году госпитализация женщин с ПЭ/эклампсией (Э) составила около 5% всех госпитализаций в стационар. Из почти 177000 родов в 2014 году в 1% осложнился эклампсией, 37% - тяжелой ПЭ, 47% - умеренной, в 15 % женщины имели ПЭ / эклампсию с существовавшими ранее гипертонзией. Имелись расовые отличия в частоте выявления ПЭ. Для чернокожих женщин показатель ПЭ/Э составил 70 на 1000 родов в 2014, что было на 60% выше, чем у белых женщин (43 на 1000). Аналогичные сведения о расовых различиях в эпидемиологии ПЭ подтвердили Shahul S. и др. в 2015 г [179]. В Соединенных Штатах ПЭ/Э и другие гипертонические расстройства беременности увеличились за последние два десятилетия. Преэклампсия / эклампсия, по оценкам, осложняет от 3 до 6 процентов всех беременностей и считается одной из наиболее предотвратимых причин материнской смерти. Тем не менее, в последнее время на национальном уровне мало данных о распространенности состояния и связанных с ним сосуществующих условиях и осложнениях, которые могут информировать об усилиях по предотвращению преэклампсии / эклампсии. [121]. Помимо повышенного риска смертности женщины от ПЭ/Э, увеличен риск кесарева сечения, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, кровоизлияния в мозг, отека легких и почечной недостаточ-

ности, внутриутробной задержки роста плода, преждевременных родов и внутриутробной гибели плода. В сравнении с другими родами при ПЭ/Э отмечалось преобладание женщин, которые были либо очень молодыми, либо наиболее возрастными, чернокожими или жительницами беднейших районов страны [121]. Медицинские вмешательства (например, кесарево сечение, переливание крови, гистерэктомия, вентиляция), тяжелые осложнения (например, почечная недостаточность) и неблагоприятные младенческие исходы были характерны для родоразрешения женщин с ПЭ/Э [121].

1.2. Возможности оценки риска преэклампсии

Поиск наиболее вероятного патогенеза ПЭ и возможных стратегий ее контроля продолжается до настоящих дней, отражается в современных публикациях [13, 19, 29, 119, 128, 137, 146, 148, 166, 183, 193, 194, 198, 203].

Заболеваемость ПЭ растет в соответствии с увеличением частоты ожирения, сопутствующих заболеваний, возраста и женщин, реализующих фертильность [39, 48, 55, 62, 63, 82, 97, 119]. Современные достижения в понимании патофизиологии ПЭ открыли новые возможности для ее профилактики, скрининга и лечения [16, 28, 30, 33, 34, 35, 37, 41]. Кроме того, известно, что ПЭ является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний как у матери [12, 36, 46, 85, 126], так и заболеваемости у ребенка [23, 31, 74] и дает возможность для ранних профилактических мероприятий. Новые инструменты ранней диагностики, профилактики и лечения преэклампсии могут революционизировать практику в ближайшие годы [27, 45, 47, 49, 50, 56, 60, 61, 69, 70, 163, 164, 178, 187]. Сохраняется дискуссия о роли вспомогательных репродуктивных технологий в генезе ПЭ [26, 79, 80, 81].

Ramos J.G.L. et al (2017) [170], рассматривая гипертоническую болезнь во время беременности у бразильских беременных женщин с академической и практической точки зрения, отмечают возможность снижению заболеваемости ПЭ с помощью профилактики (использование кальция и аспирина у беременных женщин в группе риска). Исследователи подчеркивают, что, если ранее ПЭ рассматривали

как гипертонию с протеинурией, то теперь ПЭ классифицирована с новыми клиническими параметрами, кроме протеинурии, что требует выполнения протоколов раннего лечения осложнений путем расчета тяжелых исходов при ПЭ. Раннее лечение острой гипертензии, использование сульфата магния и ранняя госпитализация в случаях ПЭ рассматриваются как концепция для снижения смертности беременных женщин.

Kim S.M. и Kim J.S. (2017) [131] в поисках путей профилактики ПЭ акцентируют внимание на важности процессов имплантации как высокоорганизованного процесса, включающего в себя взаимодействие между восприимчивой маткой и компетентной бластоцистой. Фертильность женщины предусматривает $\approx 30\%$ шанс зачатия в естественном цикле. Дефектная имплантация приводит к неблагоприятным исходам беременности, включая бесплодие, самопроизвольный выкидыш, задержку внутриутробного роста плода и ПЭ. С использованием передовых научных технологий анализ экспрессии генов и генно-инженерные модели животных открыли критические клеточные сети и молекулярные пути. Но, из-за этических ограничений и отсутствия механистического эксперимента, комплексные шаги в имплантации человека до сих пор не были полностью изучены и поняты. Понимание механизмов имплантации и их контроль рассматриваются сегодня как перспектива эффективной профилактики ПЭ.

El Farra J. et al. (2016) [118], так же отмечают, что ПЭ, как гипертензивное расстройство беременности, относится к числу ведущих предотвратимых факторов неблагоприятных исходов у матери и плода, включая материнскую и перинатальную смертность. Артериальная гипертензия, превышающее или равное 160/110 мм.рт. ст., продолжающаяся более 15 минут, во время беременности или после родов, считается неотложной акушерской помощью и требует быстрого соответствующего лечения. В случае ПЭ необходимо следование научно обоснованным рекомендациям, реализации институциональной политики, понимание классификации и патофизиологии гипертензивных расстройств при беременности, что позволяет значительно улучшить частоту предотвратимых осложнений.

Kalafat E. и Thilaganathan V. в 2017 опубликовали литературный обзор, согласно которому доказывается кардиоваскулярная природа ПЭ [130]. Дискуссионность патогенеза ПЭ заключается в том, что к основополагающим этапам, определяющим раннее начало ПЭ, отводится неполноценной плацентации, что радикально отличает от поздней преэклампсии. Позднюю ПЭ относят к так называемой "материнской" преэклампсии. Kalafat E. и Thilaganathan V. отмечают несоответствия гипотезы плацентарного происхождения, особенно при рассмотрении отсутствия причинно-следственной связи с патологией плацентарной гистологии или задержкой роста плода. Предлагают альтернативное объяснение, заключающееся в том, что плацентарная дисфункция вторична по отношению к сердечно-сосудистой недостаточности у матери во время беременности. Kalafat E. и Thilaganathan V. считают, что концепция о том, что плацентарная дисфункция вторична по отношению к материнскому расстройству, не нова, если учесть клиническое сходство между ПЭ и гестационным диабетом - оба состояния, специфичные для беременности, которые излечиваются при рождении. Принято считать, что гестационный диабет развивается, если материнская поджелудочная железа не справляется с возрастающей гликемической нагрузкой при беременности. В настоящее время очевидно, что беременность представляет собой значительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему матери, и сердечно-сосудистая дисфункция предшествует расстройству, преобладает в клиническом синдроме и сохраняется в течение нескольких десятилетий после родов. Kalafat E. и Thilaganathan V. считают, что настало время искать доказательства того, что неспособность сердечно-сосудистой системы адаптироваться к беременности вполне может быть первичным механизмом, ведущим к вторичной плацентарной дисфункции при преэклампсии.

Smyth A. et al. (2017) [182] относят ПЭ к кардио-ренальному синдрому, отмечая, что ПЭ как системное заболевание характеризуется воспалением, окислительным стрессом, особенностями метаболического синдрома и гиперкоагуляцией, усилением активности некоторых медиаторов эндотелиальной клеточной дисфункции. Авторы считают, что до настоящего времени отсутствуют надежные ранние мар-

керов/предикторов ПЭ. Тяжелые формы ПЭ характеризуются почечной недостаточностью и отеком легких, а лечение женщин заключается в раннем прерывании беременности, что обуславливает высокую неонатальную заболеваемость. Учитывая системный характер ПЭ, поражение почек и сердца, Smyth A. et al. предполагают, что ПЭ является кардиоренальный синдром беременности, и что кардиальные и ренальные особенности и взаимодействия характеризуются немедленными и долгосрочными влияниями.

Baghli S. et al. (2018) [100] отмечают, что причиной острого повреждения почек во время беременности и в послеродовом периоде могут иметь сложный генез, что объясняет особые трудности их диагностики. Крайне сложно точно дифференцировать осложнения между ПЭ, Э, HELLP-синдром и тромботической микроангиопатией (ТМА) [15]. При всех этих нозологических заболеваниях может наблюдаться почечная недостаточность, микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Возможно развитие атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности и в послеродовом периоде. В генезе атипичного гемолитико-уремического синдрома в послеродовом периоде предполагаются мутации в каскаде комплемента в C3, CFH и CFI, рассматривается целесообразность введение экулизумаба, комплексного ингибитора мембранной атаки C5.

Regal J.F. et al. (2017) [174] считают, что ПЭ предоставляет немногие варианты для уменьшения ее последствия для материнского и плодового организма. Как и Baghli S. et al., рассматривают последние данные о том, что ориентация на систему комплемента может быть эффективной терапевтической стратегией в профилактике или лечении ПЭ [100].

Ndoni E. et al. (2016) [152] на основании ретроспективного перекрестного исследования установили риски развития тяжелых осложнений, как при тяжелой, так и умеренной ПЭ. Безусловно, тяжесть ПЭ определяет осложнения, и при тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной выявлены более высокие показатели осложнений: эклампсия (1.5% против 7.1%, $p < 0,001$), HELLP-синдром (2.4% против 11.0%; $p < 0,001$), инсульта (0,5% против 1.9%, $P = 0,105$) и отек легких (0.25% против 1.3%, $P = 0.0035$), почечная недостаточность (0,9% против 2.6%, $P = 0.107$), поступления в

отделение интенсивной терапии (19.5% против 71.4%, $P = 0,007$), кесарево сечение (55.5% против 77%, $P = 0.508$), отслойка плаценты (4.3% против 7.8%, $P = 0.103$) и тяжелые послеродовые кровотечения (3.2% против 3,9%, $P = 0.628$). Однако авторы подчеркивают, что риски серьезных, критических осложнений не исключены при умеренной ПЭ.

1.3. Дефиниции разделения преэклампсию на раннюю и позднюю

В течение последних десятилетий большое значение придают сроку беременности при дебюте ПЭ, разделяя её на раннюю и позднюю [4, 32,38, 52, 87, 103, 133,138, 142, 158, 165, 177, 196, 199, 200]. Преэклампсия делится на ранний (до 34 недель беременности) и поздний (после 34 недель) подтипы, которые могут иметь разный этиопатогез. Раннее начало заболевания связано с плацентарной дисфункцией. Позднее начало заболевания развивается преимущественно из-за метаболических нарушений, ожирения, диабета, липидной дисфункции и воспаления матери, которые влияют на функцию эндотелия.

1.4. Современные достижения в изучении патогенеза преэклампсии

За последнее десятилетие стала очевидной роль микробиома в регулировании метаболизма, иммунной функции и поведения человека [3, 138, 153, 162]. Установлено, что плацента не является стерильным органом, и имеет свой эндогенный микробиом. Состав плацентарного микробиома отличается от вагинального и напоминает микробиом полости рта. По сравнению с микробиомом кишечника, микробиом плаценты имеет ограниченное микробиологическое разнообразие. Современные исследования позволяют сравнить микробиоту плаценты при нормальной здоровой беременности и при, например, преждевременных родах, хориоамнионите, при ожирении, гестационном сахарном диабете и ПЭ. Установлены факторы, способные изменить состав плацентарной микробиоты.

Nourollahpour Shiadeh M. et al. в 2017 [153] году опубликовали литературное ревью, согласно которому многие бактерии, включая *Helicobacter pylori*, *chlamydia pneumoniae*, и те, которые участвуют в развитии пародонтоза или инфекции мочевыводящих путей, некоторые вирусы, например, цитомегаловирус, вирус простого герпеса типа-2, вирус иммунодефицита человека, и некоторые паразиты, особенно *Plasmodium spp.* и *Toxoplasma gondii*, могут играть значительную роль в развитии ПЭ. Был сделан вывод о том, что реактивное противoinфекционное воспаление первостепенно в патогенезе ПЭ. Смещение иммунологического цитокинового профиля Th2 в сторону Th1 и высокие уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-12, IFN- γ и др.), увеличение оксидативного стресса, увеличение уровня ангиогенных белков, сосудистого эндотелиального рецептора 1 фактора роста (sVEGFR1) и C5a комплемента являются основными потенциальными механизмами, связанными с инфекциями и усиленным развитием ПЭ. Авторы считают, что ранняя диагностика и лечение бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций может стать эффективной стратегией снижения заболеваемости ПЭ.

Подтверждением данного предположения является литературный обзор Winship A. и Dimitriadis E. (2018) [202], демонстрирующий роль интерлейкина-11 (IL-11) в регуляции ПЭ и инициации воспаления. Так, в период формирования плаценты в первом триместре локальные воспалительные цитокины играют определенную роль в развитии ПЭ. Представлены доказательства того, что IL-11 является дизрегулятором и инициатором патогенеза ПЭ путем воздействия на процессы плацентации. Обсуждаются преимущества и недостатки таргет- IL-11 терапии как нового варианта лечения ПЭ.

Cornelius D.C. (2018) [113] так же сопряженность воспалительных процессов и иммунорегуляции при ПЭ. Действительно, ПЭ ассоциируется с артериальной гипертензией после 20-й недели беременности с протеинурией или без нее в сочетании с задержкой роста плода, дисфункцией эндотелия матери и хронической активацией иммунитета. Несмотря на то, что механизмы патогенеза ПЭ, неясны, считается, что неглубокая инвазия трофобласта и недостаточное ремоделирование ма-

точных спиральных артерий приводят к ишемии плаценты. Следовательно, иммунный дисбаланс характеризуется увеличением провоспалительных CD4+ Т-клеток и цитокинов наряду со снижением регуляторных Т-клеток и провоспалительных цитокинов. Этот дисбаланс приводит к хроническому воспалению и последующему окислительному стрессу, провоспалительным цитокинам и аутоантителам. Исследования, проведенные Cornelius D.C. и коллегами с использованием модели ишемии плаценты крысы с пониженным давлением перфузии матки, продемонстрировали роль этого иммунного дисбаланса в медиации патофизиологии ПЭ и выявили потенциальные механизмы иммунорегуляции, которые могут быть полезны при лечении ПЭ. Таким образом, в обзоре исследований, предложенных в 2018 году Cornelius D.C. (2018), демонстрируется положительное влияние иммунорегуляторных факторов на модель пониженным давлением перфузии матки при ПЭ. Восстановление иммунного баланса при ПЭ может быть потенциальной стратегией для разработки терапевтических вмешательств, которые могли бы улучшить материнский и фетальный исход, связанный с ПЭ.

Современные исследователи отводят значительную роль микро-РНК в генезе ПЭ [24, 75, 105]. Bounds K.R. et al. в 2017 году [105] обобщим последние тенденции в понимании регуляции микро-РНК в отношении ПЭ, гипертонического расстройства беременности. За последние годы значительно улучшилось наше понимание того, какую роль играют микро-РНК (miRNA) в генных регуляциях, их влиянии на молекулярные пути, ведущие к различной патологии у человека. Однако сведения о том, какую роль играют микро-РНК при связанных с беременностью гипертонических расстройствах, ПЭ в том числе, только начинают проявляться и накапливаться. Считается, что неблагоприятные исходы беременности связаны с aberrантной экспрессией нескольких микро-РНК, предпринимаются усилия по определению биологической функции этих плацентарных микро-РНК. Открытие о том, что микро-РНК стабильны в циркуляции в сочетании с тем, что плацента способна их для циркуляции «выпускать» в экзосомах, вызывает большой энтузиазм у исследователей в плане использовании их как биомаркеров ПЭ. Сегодня особое внимание уделяется роли ключевых молекул микро-РНК [99, 136], таких как микро-РНК -210

и микро-РНК -155, которые, как известно, последовательно дизрегулированы у женщин с ПЭ.

До настоящего времени изучается значение активных форм кислорода в генезе ПЭ [172]. К. McMaster et al. (2018) [144] так же, понимая связь ПЭ с эндотелиальной дисфункцией, системным сужением сосудов, воспалением и окислительным стрессом, обосновали митохондриальную дисфункцию при ПЭ, продемонстрировали увеличение производства активных форм кислорода. Так, митохондрии являются основным источником активных форм кислорода видов (АФК), которые играют роль в повреждении ДНК и РНК клетки, гибели клеток и эндотелиальной дисфункции. К. McMaster et al. установили, что сыворотка от женщин с ПЭ содержит циркуляционные факторы, способствующие митохондриальной дисфункции и увеличенный реактивный вид кислорода в культивированных человеческих васкулярных эндотелиальных клетках. Предполагается, что усиленный оксидативный стресс может способствовать эндотелиальной дисфункции и другим патофизиологическим особенностям ПЭ.

Chang R.Q., Li D.J. и Li MQ. (2018) [110] озвучивают волнующий всех до настоящего времени вопрос парадоксальности жизнеспособности во время беременности аллогенного плода, что противоречит законам иммунных реакций. Chang R.Q. et al. называют индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) первым и лимитирующим ферментом катаболизма триптофана. Предполагается, что IDO оказывает влияние на материнско-плодовый комплекс, включая клетки трофобласта, децидуальные клетки стромы, децидуальные иммунные клетки (например, естественные клетки убийцы, макрофаги), и васкулярные эндотелиальные клетки децидуальной ткани и хориона. Дисфункция IDO может быть связана с такими осложнениями беременности, как привычный выкидыш, ПЭ, преждевременные роды, задержка роста плода.

Современные достижения науки позволяют внедрять в клиническую практику генетические подходы при ПЭ [1, 2, 5, 21, 24, 25, 42, 76, 205]. Семейная история ПЭ демонстрирует основной генетический компонент в генезе ПЭ [205]. На сегодняшний день были проведены многочисленные генетические исследования с

использованием как гена-кандидата, так и геномного подхода, чтобы обосновать генетическую подоплеку ПЭ. Выявлены некоторые перспективные гены-кандидаты (STOX1 и ACVR2A). Однако сохраняется проблемами репликации этих генетических ассоциаций в различных популяциях и выполнения функциональной валидации выявленных генетических вариантов для определения их роли в различных нарушениях. До настоящего времени сохраняют дискуссию генетические подходы, существующие стратегии, используемые при изучении ПЭ.

Таким образом, до настоящего времени этиопатогенез ПЭ не изучен окончательно, что объясняет невозможность ее прогнозирования и эффективной профилактики. Современные исследования, посвященные прогнозированию ПЭ, являются крайне актуальными, вносят лепту в общемировой исследовательский процесс, посвященный данному вопросу.

1.5. Известные маркеры эффективного прогноза преэклампсии

До настоящего времени продолжается поиск наиболее информативных методов, факторов прогноза (предикции) ПЭ [64, 68, 93, 94, 150, 154, 155, 157, 159].

Goetzinger K.R. et al. в 2014 году [123] опубликовали результаты собственных исследований по разработке и валидации многопараметрической системы оценки факторов риска для прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности. Был представлен анализ проспективной когорты из 1200 женщин, проходящих анеуплоидный скрининг в первом триместре беременности. Определялись PAPP-A-протеина и доплерометрические показатели маточных артерий. Значимыми факторами риска были хроническая гипертензия (4), преэклампсия (3) в анамнезе, прегестационный диабет (2), индекс Массы тела ≥ 30 кг/м² (2), двусторонние показатели доплерометрии маточных артерий (1) и Papp-A MoM < 10-й перцентиль (1). Площадь под Кривой (AUC) для системы оценки риска составила 0,76 (95% доверительный интервал [CI], 0,69-0,83), оптимальным порогом для прогнозирования преэклампсии был общий балл ≥ 6 . Этот AUC существенно не отличался от AUC, наблюдавшегося в нашей валидационной когорте (AUC, 0.78 [95% CI, 0.69-0.86]; $p = 0.75$). Следовательно, предлагаемая Goetzinger K.R. et al. система

оценки факторов риска продемонстрировала недостаточно убедительную точность, но отличную воспроизводимость для прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности [123].

Skråstad R.V. et al. [181] так же в 2014 году опубликовали результаты проспективного исследования по скринингу гипертензивных расстройств при беременности на 11-13 неделе у населения Скандинавии. Прогноз ПЭ и гестационной гипертензии основывался с использованием материнских характеристик, среднего артериального давления (САД), пульсационного индекса маточных артерий (UtAPI), ассоциированного с беременностью белка плазмы-А (РАРР-А) и плацентарного фактора роста (PIGF) при сроке беременности 11(+0) и 13 (+6) недель в скандинавской популяции со средним и высоким предшествующим риском развития гипертензивных расстройств беременности.

Лучшая модель для тяжелой преэклампсии (САД+UtAPI+PIGF+РАРР-А) достигла области под ROC-кривой 0.866 [95% доверительный интервал (95% CI) 0.756-0.976]. Лучшие модели для преэклампсии (САД+UtAPI+возраст) достигается 0.738 (0.634-0.841), гестационная гипертензия (САД) 0.820 (0.727-0.913) и гипертензивные расстройства во время беременности общий (САД+ПФР+возраст) 0.783 (0.709-0.856). Используя лучшие модели, удалось прогнозировать 61.5% (95% ДИ 31.6-86.1) тяжелых ПЭ, 38.5% (95% ДИ 20.2-59.4) ПЭ и 42,9% (95% ДИ 21.8-66) гестационных артериальных гипертензий при фиксированной 10%-й доле ложноположительных результатов. Авторы считают, что такие материнские характеристики, как САД, UtAPI, РАРР-А и PIGF показали ограниченную ценность в качестве скрининговых тестов, что объясняет необходимость дальнейших исследований по биохимическим и биофизическим тестам и алгоритмам.

Udenze I.C. et al. [190] в 2017 году опубликовали собственные результаты проспективное когортного исследования по клинической значимости оценки среднего артериального давления во втором триместре беременности с целью прогнозирования поздней ПЭ у Нигерийских женщин. У 7,1% женщин развилась ПЭ после 34 недель беременности, у 92,9% беременность протекала нормально. Средний гестационный возраст на момент оценки составил $18,88 \pm 3,15$ недели с интервалом

от 14 недель до 27 полных недель. Достоверное повышение систолического артериального давления, диастолического артериального давления и значений САД отмечено в группе женщин, у которых позднее развились преэклампсия, $p=0,005$, $0,001$ и $<0,001$ соответственно. При ложноположительной доле 10% значение САД 88,33 мм.рт. ст. являлось мерой прогноза ПЭ со специфичностью 90% и чувствительностью 45,5%, $p < 0,05$. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,732 (95% ДИ 0,544-0,919, $p = 0,011$).

Аналогичные подходы, основанные на оценке материнских характеристиках и среднего артериального давления для прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности, выполняют до настоящего времени [88, 94, 176].

В 2017 году Villa P.M. et al. [196] опубликовали результаты исследования PREDO - кластерного анализа «Прогнозирование и профилактика ПЭ и внутриутробной задержки роста плода» (Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction - PREDO). В исследование включались беременные с факторами риска ПЭ на гестационных неделях 12^{+0} дней- 13^{+6} дней. Применили Байесовский алгоритм кластеризации для классификации участников исследования по кластерам на основе их конкретной комбинации факторов риска. Для каждого кластера рассчитали отношение риска каждого исхода заболевания к риску в общей популяции. Оказалось, что риск ПЭ возрастал экспоненциально по отношению к числу факторов риска. Было выявлено 25 кластеров. ПЭ при предыдущей беременности увеличивала риск развития преэклампсии в 8,1 раза (95% доверительный интервал (ДИ 5,7-11,2) по сравнению с общей популяцией беременных женщин. Наличие низкого для гестационного возраста веса плода при предыдущей беременности увеличивало риск развития ранней преэклампсии в 17,5 раза (95% ДИ 2,1-60,5). Кластер из этих двух факторов риска одновременно повышал риск тяжелой ПЭ в 23,8 раза (95% ДИ 5.1-60.6), ранний дебют ПЭ с родоразрешением в 34^{+0} - 36^{+6} недель гестации в 25.1 раза (95% ДИ 3.1-79.9). Индекс массы тела свыше 30 кг / м² как единственный фактор риска увеличил риск преэклампсии в 2,1 раза (95% ДИ 1,1-3,6). Хроническая артериальная гипертензия увеличила риск развития ПЭ в 5,3 раза (95% ДИ 2,4-9,8), тяжелой ПЭ в 22,2 раза (95% ДИ 9,9-41,0) и риска

развития ранней ПЭ в 16,7 раза (95% ДИ 2,0-57,6). При сочетании хронической артериальной гипертензии, ожирения, гестационного диабета и более раннего дебюта ПЭ, риск развития терминальной ПЭ увеличился в 4,8 раза (95% ДИ 0,1-21,7). Таким образом, риск преэклампсии возрастает экспоненциально по отношению к числу факторов риска. Ранняя ПЭ и тяжелая ПЭ имеют различный профиль риска от ПЭ в доношенном сроке беременности. Аналогичных исследований по оценке рисков реконвалесценции женщин, перенесших раннюю или позднюю тяжелую ПЭ, в современных литературных базах данных нет.

В 2018 году Quan L.M. et al. [168] опубликовали анализ факторов риска преэклампсии и прогнозирование на основе комбинированных биохимических показателей. Выяснилось, что ИМТ >24 кг/м² (ОШ = 5.412, 95% ДИ 1.169-9.447), гипертензия в анамнезе (ОШ = 7.487, 95% ДИ 2.541-11.247) и старший возраст (>35 лет, ОШ = 6.321, 95% ДИ 3.142-20.342) являются факторами риска по развитию ПЭ. Фактор некроза опухоли- α и РАР-А так же являются значимыми для прогнозирования ПЭ. По мнению Quan L.M. et al., прогноз ПЭ может быть улучшен клиническими факторами риска, что является целью настоящего диссертационного исследования.

В 2018 году отечественные исследователи [78] предложили способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов. Анализировались 26 параметров, включающие данные осмотра, анамнеза, демографические и генетические характеристики. Всем женщинам во время беременности проводили генотипирование методом ПЦР на выявление носительства аллельного полиморфизма +936С>Т (локус rs3025039) и -2578 А>С (локус rs699947) гена VEGF-А. Установлено, что из 26 выбранных характеристик наиболее значимыми оказались 16, а именно: возраст женщины, паритет беременности, ПЭ и невынашивание в предыдущую беременность, бесплодие, мигрень, розацеа, псориаз, дермографизм, нигрозный акантоз, носовые кровотечения, заболевания сетчатки, плацентарная недостаточность, ПЭ у матери женщины, носительство аллеля +936С>Т (rs3025039) и аллеля -2578 А>С (rs699947) гена VEGF-А.

Изучению роли плацентарных и ангиогенных факторов как предикторов ПЭ посвящены многочисленные исследования до настоящих дней [18, 86, 129, 134, 135]. В 2017 году Verlohren S. et al. [192] опубликовали данные о том, что ангиогенные и антиангиогенные факторы являются точными средствами прогнозирования ПЭ. Эхокардиографические исследования показали, что у женщин с ПЭ наблюдается значительное сердечно-сосудистое напряжение, особенно при ранней ПЭ. Verlohren S. et al. определяли риски развития ПЭ исходя из показателей растворимой FMS-подобной тирозинкиназой 1 / коэффициентом фактора роста плаценты, сывороточным-NT-proBNP (N-терминальным натрийуретическим пептидом типа Pro B) и биофизическими маркерами сердечно-сосудистой функции в проспективном контролируемом исследовании. Все параметры оказались высокоинформативными в модели прогнозирования, за исключением частоты сердечных сокращений, индекса инсульта и сердечного индекса.

Wang Y. et. al. (2016) [199] предложили с целью выявления у лиц с высоким риском ПЭ уровней HtrA3, сериновой протеазы с высокой экспрессией в развивающейся плаценте с учетом ее изоформ, существующей долго (HtrA3-L) и коротко (HtrA3-S). Изоформы идентичны, за исключением того, что в HtrA3-S отсутствует домен C-terminal PDZ. Исследование сывороточных HtrA3 оценивали на 11-13 неделях беременности. По сравнению со здоровыми беременными, при поздней ПЭ отмечались значительно более высокие уровни HtrA3-L, при ранней ПЭ - значительно более низкие показатели HtrA3-L/HtrA3-T, где HtrA3-T – уровень обеих изоформ. Полученные данные подтверждают потенциальную полезность исследования HtrA3 для ранней диагностики преэклампсии.

Трудность применения ангиогенных факторов для прогнозирования ПЭ может быть сопряжена, например, с расово-этническими различиями в их уровне [204].

Gökdemir İ.E., Evliyaoglu Ö. и Çoşkun B. (2016) [124] представили сведения о том, что в имплантации эмбриона и плацентации, нарушении инвазии спиральных артерий, функции трофобласта, воспалительного процесса и биологических функций ангиогенных / антиангиогенных факторов на ранних сроках беременности,

приводящих к ПЭ, играют гены ADAMTS - члены семейства матриксной металло-протеиназы. Нарушение процессов деградации и восстановления внеклеточного матрикса могут способствовать патогенезу ПЭ на этапе регуляции инвазии спиральных артерий.

Резюме. Несмотря на исследования, продолжающиеся до настоящего времени, полученные результаты не позволяют выделить маркеры, обладающие гарантированной высокой информативностью в прогнозе развития ПЭ, тем более с учетом ее дебюта (раннего или позднего). Считаем необходимым продолжать исследования в данном направлении, что является целью настоящего исследования.

1.6. Немедленные и отсроченные риски преэклампсии

Несмотря на то, что основные исследования посвящены изучению ПЭ во время беременности, в литературе представлены исследования специалистов различных специальностей о рисках перенесенной ПЭ [17, 73, 91,92, 140, 147, 156, 160].

В 2016 году Ferguson RA. [120] опубликовал статью под названием «Предупреждение о послеродовой преэклампсии» (On alert for postpartum preeclampsia).

Vilchez G. et al. (2016) [197] поставил под сомнение единый генез ПЭ при беременности и после родов. Впервые возникшая послеродовая преэклампсия рассматривается как крайне неизученное состояние. Оказалось, что женщины с ПЭ при беременности и ПЭ, возникшей в послеродовом периоде, значительно различаются по профилю, симптомам, лабораторным маркерам и исходам беременности.

В послеродовом периоде ПЭ известна как фактор риска кровотечения. В 2014 году были опубликованы результаты исследования NURITAT trial (Индукция родов в сравнении с выжидательной тактикой у женщин с гестационной артериальной гипертензией или ПЭ при доношенном сроке беременности - Induction of labour versus expectant monitoring in women with gestational hypertension or pre-eclampsia at term), посвященные прогнозированию послеродового кровотечения у женщин с гестационной артериальной гипертензией или умеренной ПЭ в доношенном сроке [132]. Частота послеродового кровотечения составила 10,4%.

Choe S.A., Min H.S. и Cho S.I. [111] представили сведения о различиях в доходах при ПЭ и послеродовых кровотечениях в корейской национальной когорте за период с 2002 по 2013 год. Choe S.A. et al. обращают внимание на риски воздействия относительно низкого социально-экономического статуса на материнское здоровье. Были проанализированы случаи ПЭ и послеродовых кровотечений в зависимости от уровня доходов населения. Для женщин с низким уровнем доходов был характерен более высокий риск развития ПЭ и послеродового кровотечения, что требует учета различий в тенденциях и рисках, связанных с серьезными акушерскими осложнениями, в зависимости от уровня доходов.

Послеродовые риски могут быть долгосрочными. Так, Park J.W. et al. (2016) описали клинический случай расслоения аорты в послеродовом периоде у молодой первобеременной женщины с ПЭ в 37 недель беременности [161].

White W.M. et al. (2016) отметили риски кальцификации коронарных артерий спустя 3 десятилетия после перенесенной ПЭ [201]. В исследование были включены женщины без предшествующих сердечно-сосудистых событий (с и без историй ПЭ), сопоставимые по паритету и возрасту. Средний возраст на момент обследования составил 59,5 ($\pm 4,6$) лет. Установлена разная частота выявления артериальной гипертензии на момент исследования (60% против 20%, $P < 0,001$) и более высокий индекс массы тела в кг/м² (выраженный как медиана [25-75-й перцентиль], 29,8 [25,9-33,7] против 25,3 [23,1-32,0], $P = 0,023$) у женщин с ПЭ в анамнезе по сравнению с женщинами без преэклампсии. Частота балльной оценки кальцификации коронарных артерий > 50 единиц по Агатстону также была выше в группе с ПЭ (23% против 0%, $P = .001$). Таким образом, исходя из данного первого проспективного когортного исследования, установлена связь ПЭ с повышенным риском кальцификации коронарных артерий спустя > 30 лет после беременности. Преэклампсию в анамнезе следует учитывать при оценке риска при инициировании стратегий первичной профилактики для снижения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, кальцификации коронарных артерий в частности.

Vokslag A. et al. (2017) [103] исследовали влияние ранней преэклампсии на сердечно-сосудистый риск в пятом десятилетии жизни. Так, Vokslag A. et al. отмечают, что женщины с гипертензивными расстройствами во время беременности, в частности с ранней ПЭ, подвергаются повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте. У этих женщин более чем в 2 раза повышен риск умереть от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако большинство исследований сосредоточено на выявлении факторов риска, обусловленных ПЭ, вскоре после беременности. Менее известно о распространенности факторов риска или фактических признаков сердечно-сосудистых заболеваний спустя 5-20 лет. Vokslag A. et al. считают, что наличие гипертензии или метаболического синдрома необходимо рассматривать как возможность для профилактических мероприятий по снижению развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт. Так, женщины с ранней ПЭ в анамнезе имели значительно большее систолическое и диастолическое давление, больший индекс массы тела (ИМТ), аномальный липидный профиль (более низкие уровни липопротеинов высокой плотности, более высокие триглицериды), больший гликированный гемоглобин и больший уровень альбуминурии по сравнению с контролем. Ни у одной из женщин с ранней ПЭ в анамнезе не было выявлено сердечно-сосудистых заболеваний, у 38,2% - гипертонической болезни, у 18,2% - метаболического синдрома. В общей сложности 42 % из них удовлетворяли критериям "окна возможностей" для принятия превентивных мер. У женщин с неосложненной беременностью в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания не диагностированы; у 14,3% диагностирована артериальная гипертензия; у 1,8% - метаболический синдром. В этой когорте 14,3% соответствовали критериям для возможности принятия превентивных мер. Vokslag A. et al. считают, что, значительная доля женщин, перенесших раннюю ПЭ, имеют основные сердечно-сосудистые факторы риска в пятом десятилетии жизни по сравнению со здоровым контролем, но в настоящее время эти женщины выходят за рамки большинства профилактических программ из-за своего относительно молодого возраста, но имеют важные модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [103].

Mathew M. et al. (2016) [141] обращают внимание на важность оценки послеродовой головной боли в течение первых 6 недель после родов. Общие причины головной боли в послеродовом периоде - головная боль мигрени и головная боль напряжения. Однако причиной головной боли могут быть и другие причины, включая ПЭ / Э, постдуральная головная боль, тромбоз кортикальной вены, субарахноидальное кровоотечение, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, опухоль мозга, церебральная ишемия и прочее. Идиопатическая внутричерепная гипертензия - редкая причина послеродовой головной боли, обычно связанная с повышенным внутричерепным давлением без любой фокусной неврологической симптоматики, чаще встречающаяся у женщин репродуктивного возраста с ожирением, но редко во время беременности и после родов.

Miller E.C. et al. (2016) [145] на основании перекрестного исследования описали механизмы и исходы ишемического инсульта во время беременности и в послеродовом периоде. В исследование было включено 135 женщин в возрасте 18-40 лет за период с января 2008 года по июнь 2014 года с ишемическим инсультом, транзиторной ишемической атакой (ТИА), тромбозом церебральных вен или неаневризмальным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие обратимого синдрома церебральной вазоконстрикции. У 33 женщин инсульт был связан с беременностью (pregnancy-associated stroke), у 73% женщин инсульт произошел в послеродовом периоде. При инсульте, связанным с беременностью, наиболее частой причиной цереброваскулярных событий были синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, ПЭ. Оказалось, что для женщин с инсультом, связанным с беременностью, отмечено меньше шансов иметь сосудистые факторы риска, такие как гиперлипидемия и тромбоз эмболия в анамнезе, но больше шансов иметь тромбозы церебральных вен (21% против 7%, $p = 0,02$), в качестве механизма инсульта чаще иметь синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (36% против 1%, коэффициент шансов 57,7, 95% доверительный интервал 7-468, $p = 0,0001$).

Bergink V. et al. (2015) [102] на основании проведенного когортного исследования населения Дании рассматривают ПЭ как фактор риска первого послеродо-

вого психиатрического эпизода в период 11-12 месяцев после родов. Особенно высокому риску возникновения первых психиатрических эпизодов в течение первого месяца послеродового периода подвергались первобитные женщины [IRR 2.93, 95% доверительный интервал (CI) 2.53-3.40], с увеличением риска при ПЭ (IRR 4.21, 95% CI 2.89-6.13). Наличие как преэклампсии, так и соматической сопутствующей заболеваемости, характеризовалось наиболее высоким риском психиатрических эпизодов в течение 3-месячного периода после родов (IRR 4,81, 95% CI 2,72-8,50). Bergink V. et al. подтвердили связь между ПЭ и послеродовыми психиатрическими эпизодами, что, возможно, связано с нейробиологическими воздействиями преэклампсии вследствие сосудистой патологии и воспаления.

Phillips C. et al. (2016) [165] считают, что ранняя ПЭ является серьезным осложнением беременности с возможностью неблагоприятных исходов для здоровья матери и плода. Значительный объем фактических данных подтверждает необходимость послеродового наблюдения и консультирования по вопросам здоровья, поскольку эти женщины и их новорожденные подвержены риску развития сердечно-сосудистой болезни в будущем. Уделяется большая роль информированию рожениц средним медперсоналом в том числе по вопросам понимания возможных рисков.

В современном литературном представлено множество разнонаправленных исследований по рискам ПЭ после родоразрешения [125, 141, 161, 165, 171, 191, 195, 197].

Преэклампсия (ПЭ) до настоящего времени относится к неотложным состояниям в акушерстве [8, 169]. Последствия перенесенной ПЭ непредсказуемы в связи с невозможностью объективно оценить степень функциональных и органических повреждений органов женщины. В течение 40 дней после родоразрешения существует риск диастолической дисфункции сердца [186]. Известны долгосрочные эффекты ПЭ, проявляющиеся спустя годы (десятки лет) виде повышенного риска преждевременной смерти, венозной тромбоэмболии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инсульта, почечной недостаточности, сахар-

ного диабета 2 типа, гипотиреоза и когнитивных дефектов, перипортальной кардиомиопатии [107, 171, 188]. Одной из основных мишеней ПЭ признаны почки, что объясняет риски критического нарушения их функции, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности в дальнейшем [98, 127]. Вследствие перенесенной ПЭ повышается риск отслойки сетчатки, ретинопатии [180].

Невозможность полного контроля и управления патогенеза ПЭ, её клинической манифестации объясняют современные лечебные подходы. Учитывая угрозы для здоровья и жизни женщины вследствие ПЭ, оправдано своевременное родоразрешение женщины, зачастую при недоношенной беременности.

Остается множество нерешенных вопросов о рисках осложнений, связанных с ПЭ, при беременности и после родов исходя из тяжести и дебюта ее клинической манифестации.

Сохраняющиеся нерешенные проблемы, отмеченные в настоящем обзоре, обосновывают необходимость последующих исследований, что обосновало проведение настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациенток групп исследования

Проведено проспективное нерандомизированное, контролируемое, открытое внутрибольничное научно-аналитическое исследование. На клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар) – в Перинатальном центре ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (до 2013 г. – КМЛДО МУЗ ГБ № 2 города Краснодара) ретроспективно оценена доля тяжелых ПЭ из общего числа родов за период 2012-2017 гг. Проспективно (в 2016-2017 гг.) проведен сравнительный анализ течения ранних и поздних тяжелых ПЭ.

Ретроспективно было установлено, что количество родов за период 2012-2017 было сопоставимо и составило в 2012 г - 8 623, в 2013 - 8 446, в 2014 - 8 573, в 2015-8161, в 2016 – 9140, в 2017 - 7783.

Число женщин с тяжелой ПЭ составило в 2012 г - 102, в 2013 - 234, в 2014 – 246, в 2015 - 1177, в 2016 – 275, в 2017 - 261. Родов в 2016 году доля ПЭ от общего числа родов составила 3,01%, тяжелых ПЭ (n=152) - 1,66% от всех родов, 55,27% от всех ПЭ; в 2017 году доля ПЭ от общего числа родов составила 3,35%, тяжелых ПЭ - 1,89% от всех родов, 56,32% от всех ПЭ.

Доля женщин с тяжелой ПЭ в зависимости от гестационного срока её клинической манифестации сохранялась сопоставимой в 2016 и 2017 годы (Рисунок 2.1., Таблица 2.1).

Высокая частота родов с ПЭ обусловлена организованной и централизованной маршрутизацией беременных Краснодарского края с тяжелой ПЭ и с плодом *in utero* в данный ПЦ. Отметим, что только 24% женщин являлись жительницами Краснодара (Рисунок 2.2).

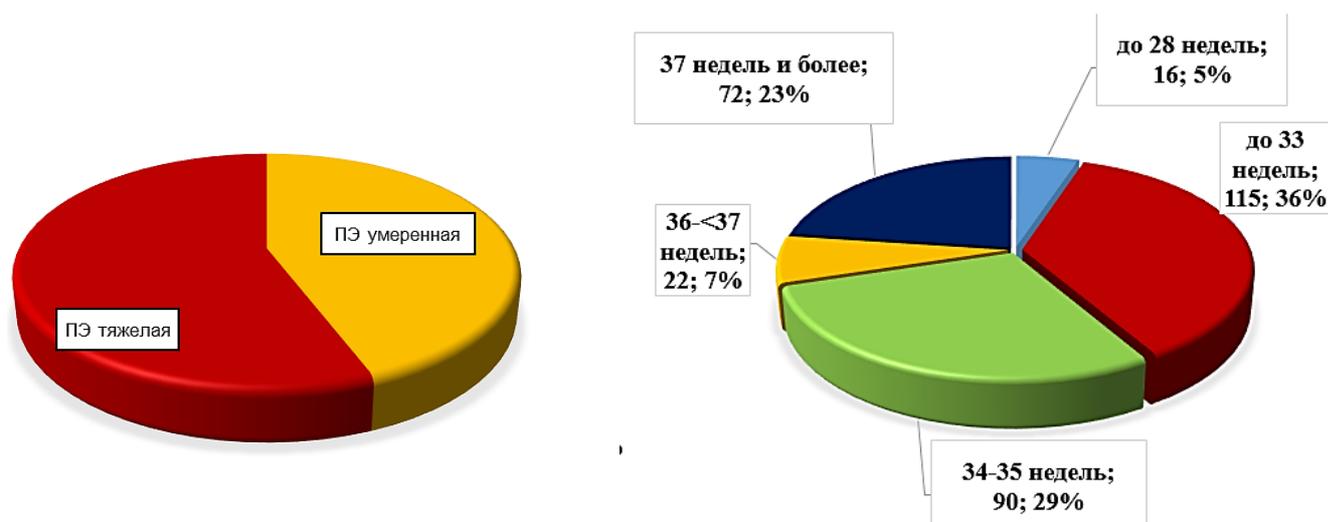


Рисунок – 2.1. Доля беременных с ПЭ, родоразрешенных в ПЦ в 2012-2017 гг.

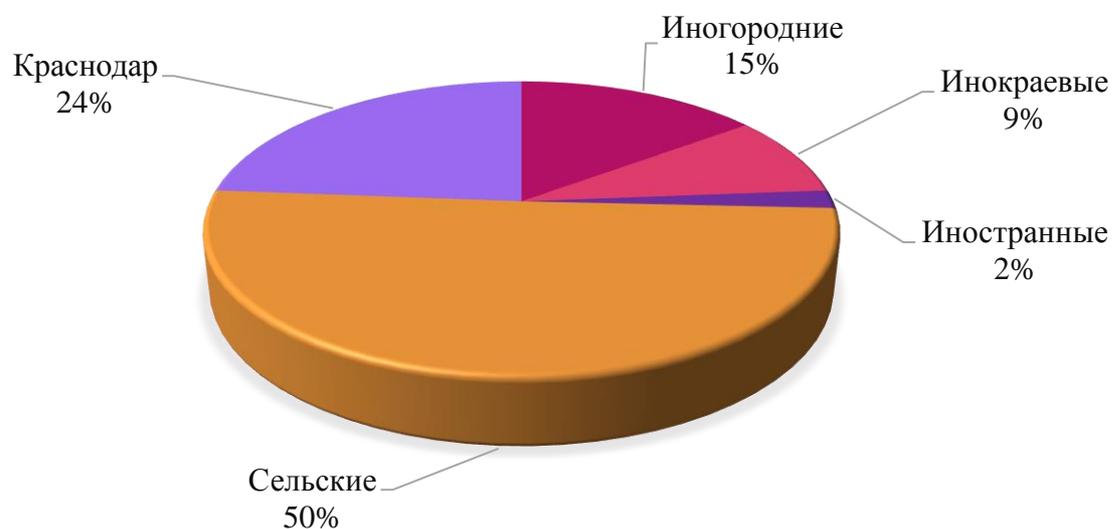


Рисунок – 2.2. Доля женщин с различным местом проживания, маршрутизированных в ПЦ беременными с ПЭ и плодом - in utero в 2012-2017 годах.

Таблица – 2.1. Доля женщин с тяжелой ПЭ в зависимости от гестационного срока её клинической манифестации (2016-2017 гг.).

Срок беременности	Год	Число женщин с ПЭ (n)	Доля от всех родов (%)	Доля от всех ПЭ (%)	Доля от тяжелых ПЭ (%)	Доля от ПЭ до 37 недель (%)
До 28 недель	2016	9	0,1	3,27	5,92	13,64
	2017	7	0,09	2,68	4,76	14,29
До 33 недель	2016	66	0,72	24	43,42	26,94
	2017	49	0,63	18,77	33,33	22,37
34-35 недель	2016	48	0,53	17,45	31,58	19,59

	2017	42	0,54	16,09	28,57	19,18
36-<37 недель	2016	8	0,09	2,91	5,26	3,27
	2017	14	0,18	5,36	9,52	6,39
37 недель и <	2016	30	0,33	10,91	19,74	-
	2017	42	0,54	16,09	28,57	-

При анализе срока беременности при дебюте ПЭ, потребовавшей родоразрешения, выяснилось, что только у 23% женщин срок беременности был доношенным.

Для достижения поставленной цели и реализации задач диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов (Рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Этапы диссертационного исследования.

В исследование включено 170 женщин (Рисунок 2.4). Критерии включения: ПЭ, одноплодная беременность, наступившая спонтанно в естественном менструальном цикле. Критерии исключения: экстрагенитальная патология, конкурирующая по тяжести с ПЭ, многоплодная беременность, не головное предлежание плода, беременность вследствие вспомогательных репродуктивных технологий, акушерская патология, потребовавшая досрочного или экстренного родоразрешения.

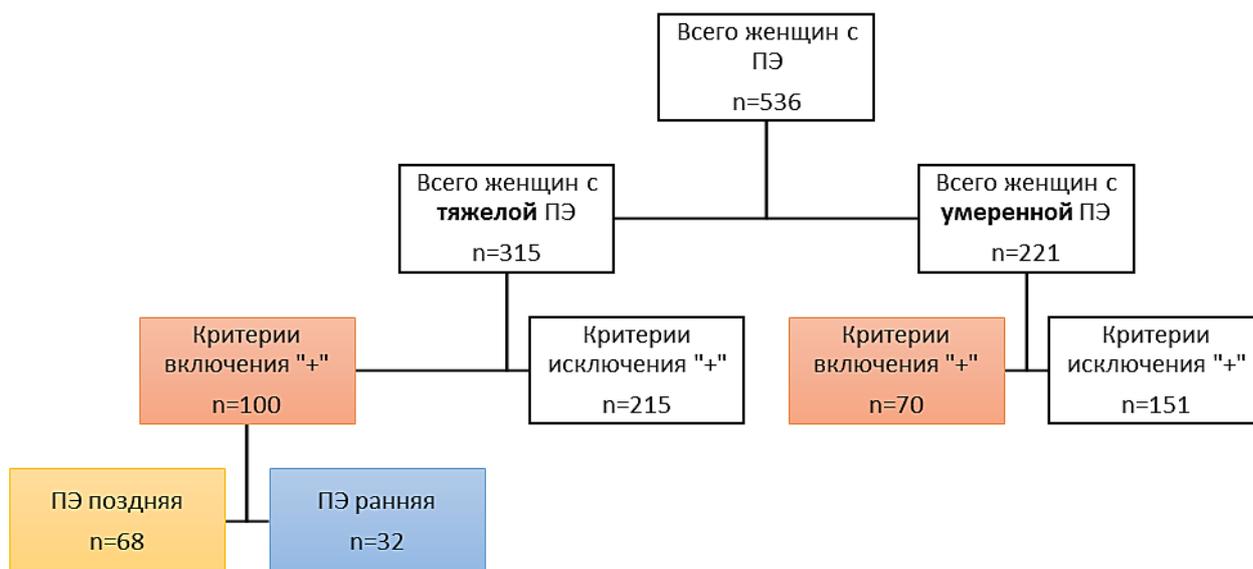


Рисунок 2.4 – Дизайн набора женщин в исследование и формирования клинических групп

На данном этапе так же проводилось комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование, позволяющее распределить женщин в соответствии с клинической группой. Возраст женщин был сопоставим во всех группах, но был наибольшим у женщин с ранней ПЭ (Таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Анамнестические данные женщин групп исследования с преэклампсией

Параметр	M±SD, Me, Min-Max
Возраст женщины	28,59±6,2 (28; 16-37)
Возраст мужа	30,53±6,46 (29; 19-40)

ИМТ (прегестационный)	31,51±5,0 (31,2; 24-41)
Срок беременности при 1-й явке в ЖК	10,44±6,77 (8; 5-33)

Из анамнеза так же выяснилось, что 53% (n=90) женщин с ПЭ были первородящими и первобеременными. Прекоцепционная подготовка проводилась у 53% (n=90) от всех женщин с ПЭ. Отметим, что женщины группы сравнения, обратившиеся за прекоцепционной подготовкой, несколько отличались по возрасту, ИМТ, возрасту мужа, числу беременностей в анамнезе, сроку беременности при первой явке в женскую консультацию (Рисунки 2.5 – 2.9)

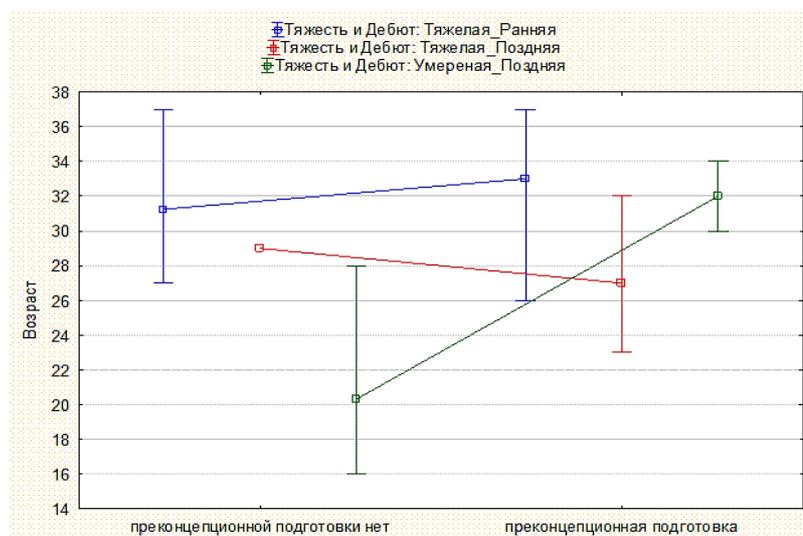


Рисунок 2.5. – Возраст женщин в зависимости от проведения прекоцепционной подготовки

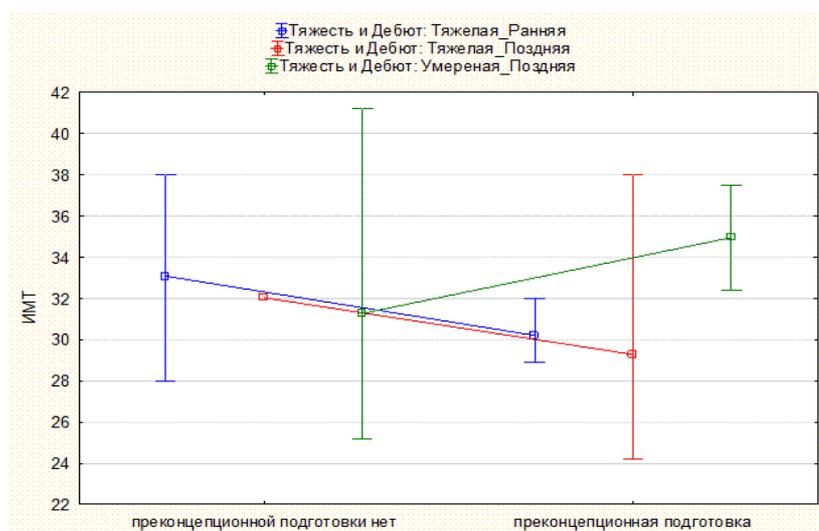


Рисунок 2.6. – Индекс массы тела (ИМТ) женщин групп сравнения в зависимости от проведения прекоцепционной подготовки

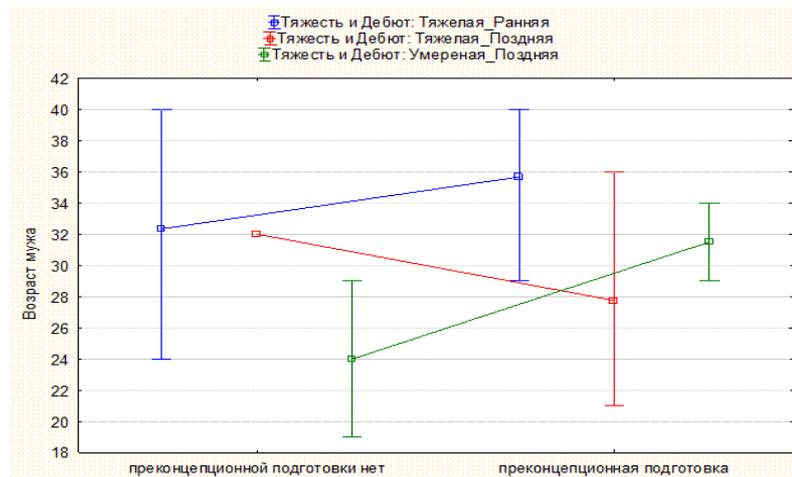


Рисунок 2.7. – Возраст мужа женщин групп сравнения в зависимости от проведения прекоцепционной подготовки

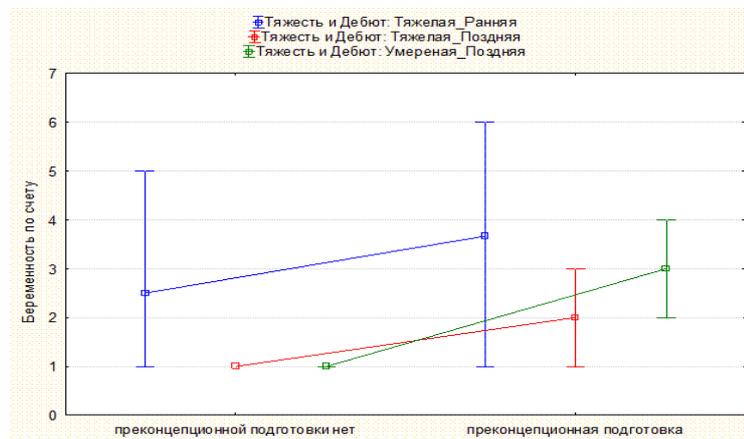


Рисунок 2.8. – Число беременностей в анамнезе, включая настоящую, в зависимости от проведения прекоцепционной подготовки

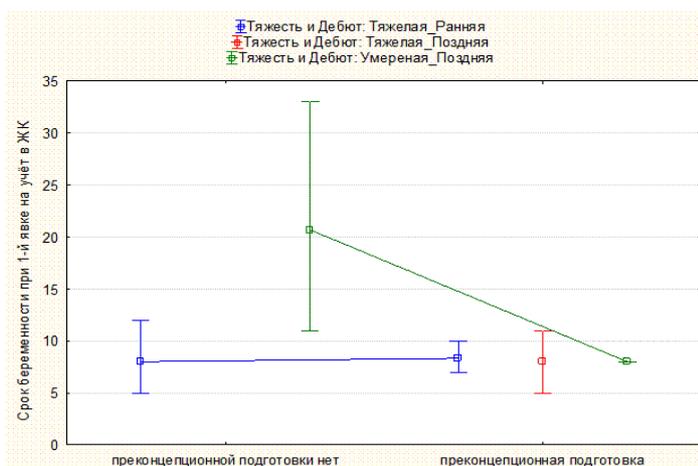


Рисунок 2.9. – Срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию в зависимости от проведения прекоцепционной подготовки

Клинико-социальные характеристики женщин групп исследования представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. - Клинико-социальные характеристики пациенток групп исследования

Тяжесть и Дебют ПЭ	Семейное положение	Место жительства	ПП	Возраст	ИМТ	Возраст мужа	Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК
				М±SD	М±SD	М±SD	М±SD
Тяжелая_Поздняя	Зарегистрирован	Жительница Краснодара	ПП «+»	24,5±2,12	27,45±2,47	24±4,24	6,50±2,12
			ПП «-»	29	32,03	32	
		Жительница КК	ПП «+»	29,5±3,54	31,10±9,76	31,50±6,36	9,5±2,12
Тяжелая_Ранняя	Зарегистрирован	Жительница Краснодара	ПП «-»	27	36,55±2,05	28,5±6,36	8,5±4,95
			ПП «+»	37	28,9	38	7,00
		Жительница КК	ПП «-»	34	28,00	40,00	8,00
			ПП «+»	31±7,07	30,85±1,63	34,50±7,78	9±1,41
	Не в браке	Жительница КК	ПП «-»	37	31,20		7,00
Умеренная_Поздняя	Не в браке	Жительница КК	ПП «+»	30	37,5	29	8
		Жительница КК	ПП «-»	17	41,2		33
	Зарегистрирован	Иногородняя	ПП «-»	28	25,2	29	11
		Жительница КК	ПП «+»	34	32,4	34	8
			ПП «-»	16	27,4	19	18
Все				28,59	31,51	30,53	10,44

Примечание: ПП - Преконцепционная подготовка, ИМТ – индекс массы тела, КК – краснодарский край

2.2. Методы обследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Лечебно-диагностические подходы соответствовали федеральным клиническим рекомендациям (протоколу лечения): «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2014; 2016). Для выкопировки данных анализировались карта стационарного больного беременных и послеродовых пациенток (форма № 003–у), история родов (форма № 096/у), амбулаторная карта и индивидуальная карта беременных.

2.2.2. Допплерометрия маточной, почечной и ретинальной артерий

Использовали ультразвуковые методики исследования с применением аппарата экспертного класса General Electric «Voluson E8» и двумя видами датчиков - линейного (5-15МГц) и конвексного (2-7,5 МГц), при помощи которых оценивали размеры плода, выполняли доплерометрию маточно-плодово-плацентарного кровотока, определяли в динамике индекс резистентности (ИР) в правых (D) и левых (S) маточных артериях, почечных артериях и центральной артерии сетчатки (Рисунок 2.10). (заведующий центра перинатальной диагностики – к.м.н. Корчагина Е.Е.)

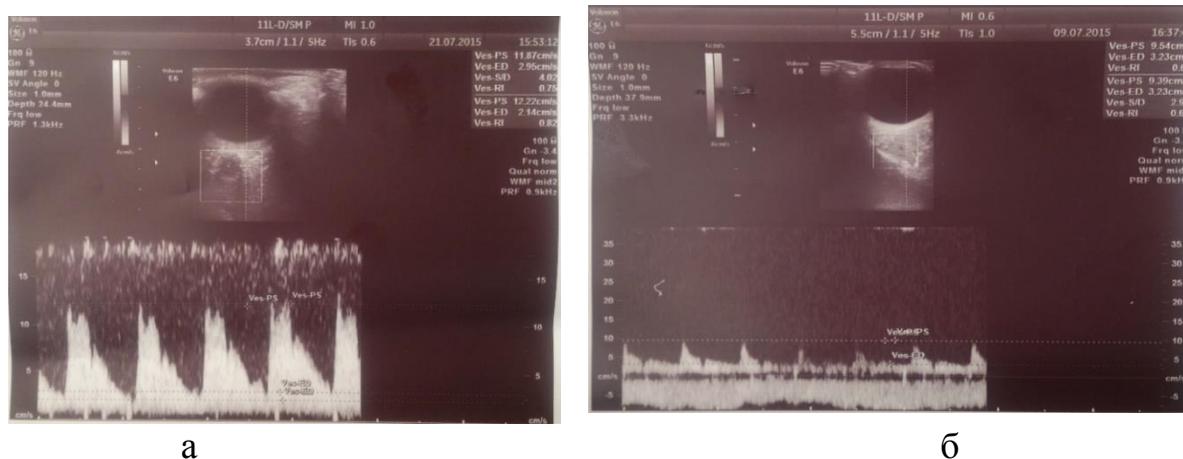


Рисунок 2.10. - Допплерометрия сосудов артерии сетчатки: а – при беременности (39 недель); б – после родов (3 сутки)

2.2.3. Определение уровня ангиогенных факторов

Проводили иммунологический тест Elecsys, с помощью которого определяли уровень плацентарного фактора роста (PIGF), рецептора сосудисто-эндотелиального факторов роста (VEGF, VEGF-A). Тест производился в клинике «Евромед» (директор – к.м.н. Пенжоян И.Л.)

2.3. Статистический метод анализа данных

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили при помощи компьютерных программ Statistica v12.0, Microsoft Excel 2013. Определялись параметры: n - число женщин; M – среднее значение, Me – медиана; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; $Q25$ и $Q75$ - 25-я и 75-я квартили; достоверность различия (p); минимальные (Min) и максимальные (Max) значения. Данные описательной статистики представлены следующим образом: $M \pm SD$ или $M \pm SD (Me; Q25-Q75)$. Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска рассчитывался критерий хи-квадрат (χ^2), при $n < 10$ - хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Оценка значимости различий между количеством исходов или качественных характеристик выборки, выполнялась на основании критерия согласия Пирсона (Хи-квадрат, χ^2).

Оценивали относительный риск (ОР) с 95%-е (верхним и нижним) доверительным интервалом (ДИ) – отношение частоты исходов среди исследуемых (пациенток с ПЭ), на которых оказывал влияние изучаемый фактор (ранний дебют; тяжелое течение), к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора (поздний дебют; умеренное течение).

Для прогнозирования вероятности развития бинарного исхода (ранний или поздний дебют ПЭ; тяжелое или умеренное течение ПЭ) исхода с учетом изучаемого параметра (предиктора) применяли метод бинарной логистической регрессии (модель бинарного выбора, logit–модель) – статистическую модель, основанную на логистической функции, принимающую значения от 0

до 1. Значимость модели в бинарном исходе при отобранном предикторе оценивали по значению уровня построенной модели (p) менее 0,05.

Для классификации групп на основании отобранных предикторов использовали дискриминантный анализ (ДА). Качество различий (качество дискриминации) оценивали по показателю лямбда Уилкса (Wilk`s Lambda) и его значимости (p). Производили расчёт линейных уравнений (прогностических моделей ДА, уравнений дискриминантной функции), классификационного балла (N), наибольший показатель которого определял вероятный прогноз исхода (принадлежность показателя к анализируемой группе). Классификационный балл определялся по формуле: $N = k_1 * \text{параметр}_1 + k_2 * \text{параметр}_2 + \dots + k_3 * \text{параметр}_3 - \text{Константа}$. Вероятным считался прогноз для группы с наибольшим значением N. Так же рассчитывалась точность прогноза (%) для каждой группы. Наличие нескольких дискриминирующих функций между группами, характер дискриминации отражали путем графической демонстрации канонических корней.

Для прогноза исхода в связи с определенными факторами использовали анализ сенситивности (sensitivity analysis) модуля Automated Neural Networks (SANN) пакета Statistica 12.0, демонстрирующий их взаимосвязь. Производилось обучение нейронных сетей типа RBF (радиальная базисная функция) и MLP (многослойный персептрон), содержащая конкретное число нейронов внутреннего слоя с различной функцией активации. Рассчитывалась доля (%) верных ответов при обучении, тестировании и валидации, в анализ принималась точность ответов более 80%.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-anamнестические особенности пациенток групп сравнения

С позиций поиска дифференцирующих маркеров ПЭ различной тяжести, раннего или позднего дебюта был проведен анализ анамнестических и общеклинических факторов. Оказалось, что пациентки групп исследования были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, возрасту мужа, сроку беременности при 1-й явке в женскую консультацию (ЖК) (Таблица 3.1). Отличий в зависимости от раннего и позднего дебюта ПЭ выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица – 3.1. Клинико-anamнестические характеристики женщин групп исследования

Параметр	Все	ПЭ тяжелой ранняя	ПЭ тяжелой поздняя	ПЭ умеренная	p
		1	2	3	
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	
Возраст женщины	28,59±6,2	32,0±5,1	27,4±3,36	25,0±8,06	p1-2=0,11 p1-3=0,09 p2-3=0,56
ИМТ женщины	31,51±5,0	31,84±3,58	29,83±5,49	32,74±6,7	p1-2=0,46 p1-3=0,77 p2-3=0,47
Возраст мужа	30,53±6,46	34,00±6,54	28,6±5,68	27,75±6,29	p1-2=0,18 p1-3=0,17 p2-3=0,84
Беременность по счету	3,09±1,65	3,00±2,08	1,8±1,10	1,80±1,30	p1-2=0,27 p1-3=0,28 p2-3=1,0
Срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию	10,44±6,77	8,14±2,27	12,22±8,6	13,29±9,48	p1-2=0,92 p1-3=0,095 p2-3=0,21

При оценке социального статуса (Рисунок 3.1) отмечено, что доля жительниц г. Краснодара среди пациенток с тяжелой ПЭ составила 50%, что значительно отличалось от пациенток с умеренной ПЭ ($\chi^2=49,29$, $p<0,0001$), которые были только жительницами Краснодарского края, но не г. Краснодара. Вероятность развития ранней ПЭ в сравнение с поздней у жительниц Краснодара была сопоставимой (ОШ=1,75 (95% ДИ 0,23-13,16)).

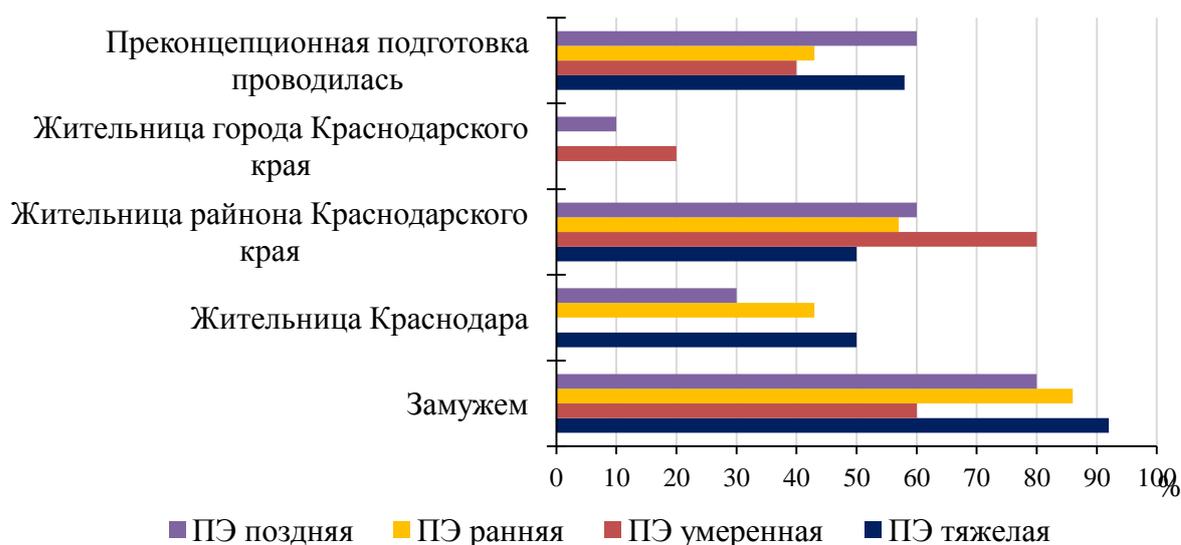


Рисунок 3.1. – Социально-анамнестические особенности пациенток групп исследования

47% пациенток групп исследования были повторнородящими. Несмотря на то, что у 18% женщин настоящая беременность была третья, у 12% четвертая, у 6% – вторая, у 6% – пятая и у 6% – шестая, у 41% женщин предстояли вторые роды, у 6% - третьи, ПЭ в анамнезе имела только у 9,38% (трех) женщин с ранней ПЭ, прекоцепционная подготовка - у 53% (n=90) от всех женщин: у 80% (n=40) с с поздней тяжелой ПЭ, у 43% (n=30) женщин с ранней ПЭ и у 40% (n=20). Однако, отсутствие прекоцепционной подготовки не влияло на вероятность развития тяжести или дебюта ПЭ (Таблица 3.2).

При анализе семейного положения отмечено, что у замужних пациенток вероятность развития тяжелой ПЭ была выше в сравнение с умеренной (ОШ=16,5 (95% ДИ 1,09-250,19)).

Таблица 3.2 – Связь между социальными характеристиками пациенток групп исследования и вероятным риском развитием ПЭ различной тяжести и дебюта

Критерий	Для ранней ПЭ в сравнении с поздней	Для тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной
Семейное положение (замужем)	ОШ=1,5 (95% ДИ 0,11-20,68)	ОШ=16,5 (95% ДИ 1,09-250,19)
Место жительства (жительница Краснодара)	ОШ=1,75 (95% ДИ 0,23-13,16)	-
Отсутствие преконцепционной подготовки	ОШ=2,0 (95% ДИ 0,28-14,2)	ОШ=0,48 (95% ДИ 0,06-3,99)

Таким образом, каждый изученный клинико-anamнестический критерий оказался неинформативными для дифференцировки пациенток с ПЭ различной тяжести и дебюта. Единственным значимым отличием явилось повышение вероятного риска развития тяжелой ПЭ у замужних пациенток в сравнение с умеренной (ОШ=16,5 (95% ДИ 1,09-250,19), что в рамках настоящего исследования не может быть патогенетически обосновано и требует последующего изучения.

3.2 Особенности течения беременности

Беременность у всех женщин наступила спонтанно в естественном менструальном цикле. I триместр характеризовался осложнениями (угроза невынашивания, железодефицитная анемия (ЖДА) легкой степени, острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), частота которых была сопоставима между группами сравнения (Таблица 3.3).

У пациенток с последующим развитием тяжелой ПЭ во II триместре беременности была диагностирована ЖДА легкой степени у 46,88% пациенток с ранним дебютом ПЭ и у 25% - с поздним ($p=0,03$). Таким образом, у пациенток с ПЭ, II триместр беременности, которых осложнился ЖДА, повышен риск ранней ПЭ в сравнение с поздней (ОР=1,88, 95% ДИ 1,08-3,26).

Таблица 3.3. – Особенности осложнений настоящей беременности по триместрам у пациенток групп сравнения

Осложнение	Все (n=170)	ПЭ тяжелая (n=100)			ПЭ умеренная (n=70)	p
		Ранняя (n=32)	Поздняя (n=68)	Все (n=100)		
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>		
I триместр беременности						
Угроза невынашивания, n (%)	130	22 (68,75)	51 (76,47)	73 (73)	57 (81,43)	p1-2=0,41 p3-4=0,20
Прием гестагенов	90 (52,94)	14 (43,75)	54 (79,41)	68 (68)	28 (40)	p1-2= 0,0004 p3-4= 0,0003
ЖДА, n (%)	37	7 (21,88)	12 (17,65)	19 (19)	18 (25,71)	p1-2=0,62 p3-4=0,3
ОРВИ	33	8 (25)	11 (16,18)	19 (19)	14 (20)	p1-2=0,3 p3-4=0,87
II триместр беременности						
Угроза невынашивания, n (%)	35	11 (34,38)	14 (20,59)	25 (25)	10 (14,29)	p1-2=0,14 p3-4=0,09 p1-3=
Прием гестагенов	90 (52,94)	14 (43,75)	54 (79,41)	68 (68)	28 (40)	p1-2= 0,0004 p3-4= 0,0003
ЖДА, n (%)	60	15 (46,88) *	17 (25)	32 (32)	25 (35,71)	p1-2=0,03 p3-4=0,62

При оценке частоты угрозы невынашивания значимых различий как в первом, так и во втором триместре выявлено не было. Однако установлено, что при тяжелой ПЭ угроза невынашивания потребовала приема гестагенов в комплексе сохраняющей терапии у значительно большего количества пациенток с последующим развитием тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной (68% и 40% соответственно, $p=0,003$), поздней ПЭ в сравнении с ранней (79,41% и 43,75% соответственно, $p=0,0004$). Срок отмены гестагенов (Рисунок 3.2) составил в среднем $20,0 \pm 4,8$ недель, был сопоставим для пациенток с ранней и тяжелой поздней ПЭ (соответственно $18,67 \pm 2,31$ и $23,0 \pm 5,77$ недель, $p=0,28$), с ранней и умеренной ПЭ (соответственно $18,67 \pm 2,31$ и $16,0 \pm 3,22$ недель,

$p=0,22$), с умеренной и тяжелой поздней ПЭ (соответственно $16,0\pm 3,22$ и $23,0\pm 5,77$ недель, $p=0,18$).

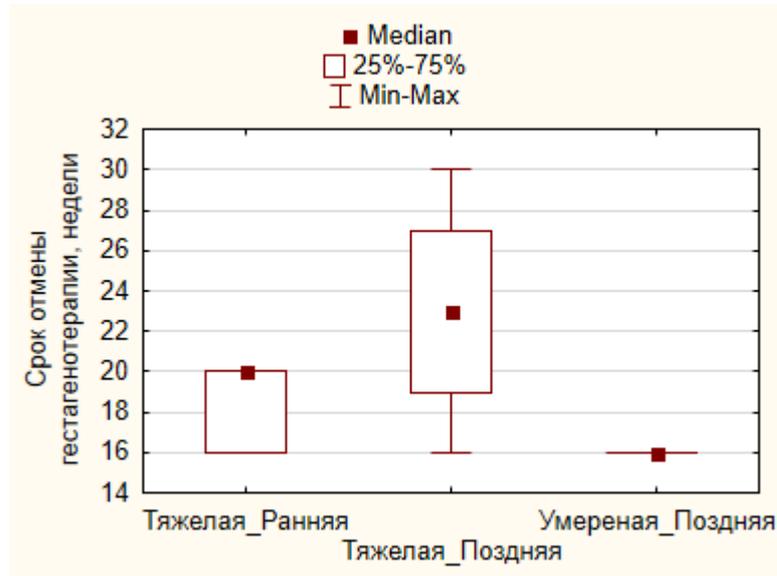


Рисунок 3.2– Срок отмены гестагенов в комплексе терапии угрозы невынашивания в I-II триместрах беременности у пациенток с последующим развитием ПЭ различными дебютом и степенью тяжести

Не установлено значимых различий в сроке отмены гестагенов у пациенток с последующим развитием ПЭ различной тяжести (тяжелой и умеренной) (соответственно $21,14\pm 4,88$ и $16,0\pm 3,22$ недель, $p=0,2$), дебюта (раннего и позднего) (соответственно $18,67\pm 2,31$ и $20,67\pm 5,75$ недель, $p=0,59$). Тем не менее, угроза невынашивания беременности, требующая длительного применения гестагенотерапии в комплексе сохраняющей терапии, была сопряжена с риском последующего развития тяжелой ПЭ в сравнение с умеренной (OR=1,7 (95% ДИ 1,24-2,33), поздней тяжелой ПЭ в сравнение с ранней (OR=1,82 (95% ДИ 1,20-2,74).

3.3 Уровень плацентарного и ангиогенных факторов

В перспективе поиска предикторов дебюта ПЭ исследовались ангиогенные факторы, широко и рутинно применяемые в научных исследованиях и

клинической практике для прогноза и диагностики ПЭ. В настоящем исследовании были получены результаты, соответствующие референсным значениям каждого маркера в соответствии с гестационным сроком (Таблица 3.4).

Таблица 3.4. – Диапазон уровня ангиогенных факторов у женщин с ПЭ.

Маркер	М	Ме	Q25-Q75	Min- Max
PIGF, пг/мл	153,59	134,7	17,93-274,59	2,34-391,8
Рецепторы VEGF, нг/мл	1,89	0,7	0,48-2,92	0,28-6,5
VEGF-A, нг/мл	79,32	14,4	4,0-28,1	0,61-707,4

Уровень плацентарного PIGF, рецепторов VEGF и VEGF-A у пациенток с ПЭ разной степени и тяжести представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Уровень плацентарного PIGF и ангиогенных факторов у пациенток групп сравнения

Тяжесть и дебют ПЭ	PIGF	Рецепторы VEGF	VEGF-A
	Ме (Q25- Q75)	Ме (Q25- Q75)	Ме (Q25- Q75)
ПЭ ранняя	160 (17,93-351)	0,59 (0,34-1,2)	16,4 (12,5-28,1)
ПЭ поздняя	130,15 (13,9-248,2)	1,5 (0,67-3,5)	8,51 (3,69-19)
ПЭ тяжелая поздняя	134,7 (72,09-248,2)	0,67 (0,48-0,7)	3,8 (3,69-19)
ПЭ умеренная поздняя	125,6 (13,9-171,05)	2,92 (2,29-4,6)	11,7 (5,32-401,4)

Межгруппового отличия в уровнях PIGF, VEGF-A у пациенток всех групп и рецепторов VEGF у пациенток с ранней и поздней ПЭ установлено не было (Таблица 3.6).

Таблица 3.6. – Уровней ангиогенных факторов до и после 34 недель беременности у женщин с ПЭ

Маркер	Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ	K-W тест (H), p
	Ме (Q25-Q75)	Ме (Q25-Q75)	
PIGF, пг/мл	160 (17,93-351,0)	130,15 (13,9-248,2)	H=0,61, p=0,44

Рецептор VEGF, нг/мл	0,59 (0,34-1,2)	1,5 (0,67-3,5)	H=0,95, p=0,33
VEGF-A, нг/мл	16,4 (12,5-28,1)	8,51 (3,69-38,35)	H=0,77, p =0,38

Установлено, что уровень рецепторов VEGF (Рисунок 3.3) у женщин с тяжелой ПЭ был значительно ниже, чем при умеренной (Me=0,63 (Q25-75 0,38-0,98) и Me=2,92 (2,29-4,6) соответственно, p=0,045). При ранней и поздней ПЭ уровни PIGF (p=0,46), рецептора VEGF (p=0,35) и VEGF-A (p=0,41) были сопоставимы.

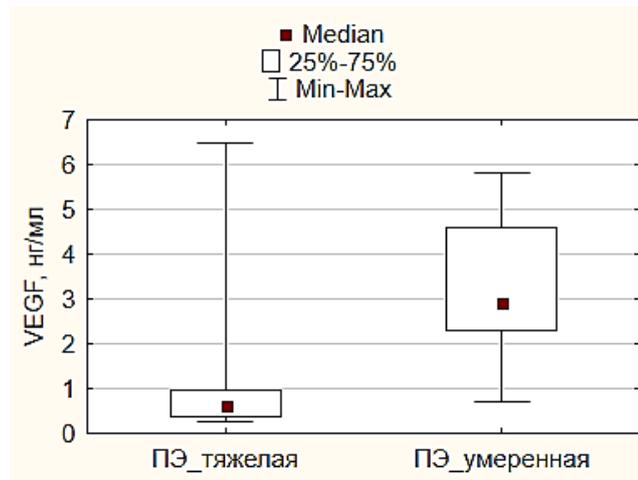
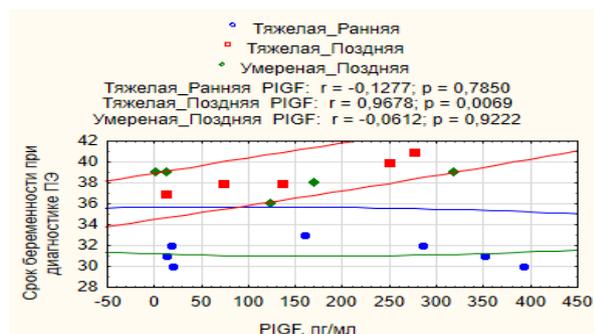


Рисунок 3.3 - Уровень рецепторов VEGF при различной степени тяжести ПЭ

Были рассчитаны линейные корреляционные связи между уровнем маркеров ангиогенеза и сроком беременности при развитии ПЭ. У женщин с ПЭ в целом значимой оказалась связь для уровней PIGF ($r=0,62$) и рецепторов VEGF ($r=-0,45$), но не для VEGF-A ($r=-0,06$). Значимой корреляционная связь оказалась только для PIGF у пациенток с тяжелой поздней ПЭ (Рисунок 3.4, а)



а)

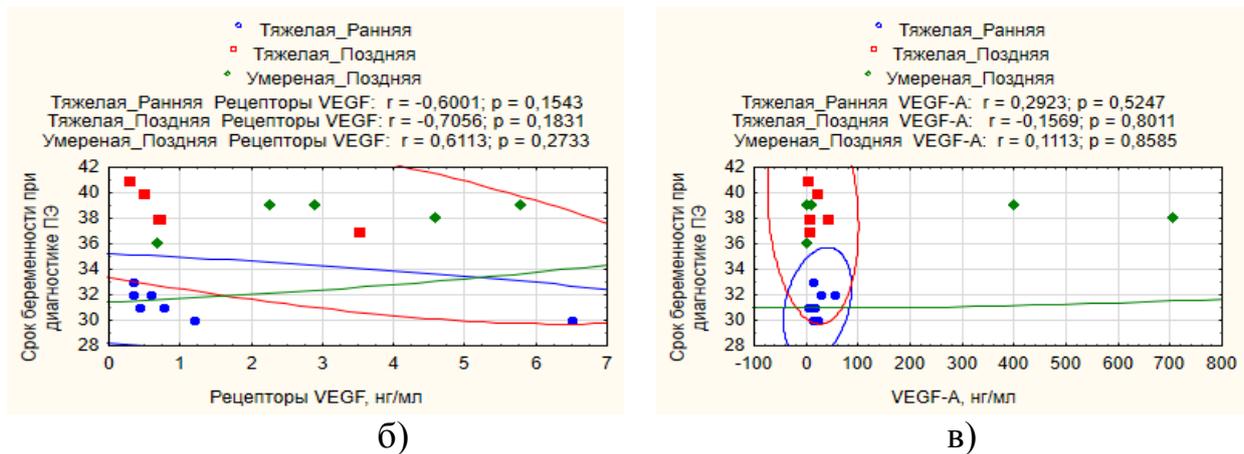


Рисунок 3.4. Корреляционная связь между гестационным сроком и уровнем плацентарного фактора роста (PIGF) (а), рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) (б), сосудисто-эндотелиального фактора роста - А (VEGF - А) (в)

Таким образом, у пациенток с развившейся поздней ПЭ в дифференцирующим критерием тяжести ПЭ явился уровень рецепторов VEGF, который при тяжелом течении ПЭ был значительно ниже, чем при умеренной ($p=0,045$). Для тяжелой преэклампсии с ранним и поздним дебютом уровни PIGF, рецепторов VEGF и VEGF-A оказались неинформативными дифференцирующими критериями. Однако, при увеличении срока беременности отмечена прямая корреляция с уровнем PIGF при тяжелой ПЭ с поздним дебютом ($r=0,97$) и обратная корреляция с уровнем рецепторов VEGF при тяжелой ПЭ с ранним ($r=-0,6$) и поздним ($r=-0,71$) дебютом.

3.4 Клиническая дифференцировка пациенток с ПЭ различной тяжести и дебюта

При клинической оценке тяжести ПЭ нами были получены данные, позволяющие составить представление о длительности клинической манифестации ПЭ, диапазоне ее основных клиничко-лабораторных маркеров, их динамике после родоразрешения. Временные характеристики, некоторые ультразвуковые, лабораторные данные представлены в Таблице 3.7, интерпретация которых будет изложена ниже.

Таблица 3.7. – Клинические характеристики ПЭ в зависимости от тяжести и срока беременности при дебюте

Параметр (M±SD, Me, Min-Max)	Все (n=170)	ПЭ тяжелая (n=100)			ПЭ умеренная (n=70)
		Ранняя (n=32)	Поздняя (n=68)	Все (n=100)	
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	
ИАЖ, см	11,53±4,07 (11,5; 6-19)	11,22±3,52 (10,5; 8-17,5)	14±4,36 (11,5; 6-19)	13,21±1,37 (12; 9-19) * <i>p</i> ₃₋₄ =0,036	7,6±1,44 (8; 6-8,8)
АДсист (max)	139,33±19,07 (130; 120-180)	136,67±8,17 (135; 130-150)	141,11±24,21 (130; 120-180)	132,5±10,35 (130; 120-150)	147,14±24,3 (140; 120-180)
АДдиаст (max)	88,67±11,87 (90; 70-120)	88,33±7,53 (90; 80-90)	88,89±14,53 (90; 70-120)	83,75±7,44 (85; 70-90)	94,29±13,97 (90; 80-120)
АДсист исх.	115,33±7,43 (110; 110-130)	116,67±8,17 (115; 110-130)	114,44±7,26 (110; 110-130)	113,75±5,18 (110; 110-120)	117,14±9,51 (110; 110-130)
АДдиаст исх.	72,67±7,04 (70; 60-90)	73,33±10,33 (70; 60-90)	72,22±4,41 (70; 70-80)	71,25±3,54 (70; 70-80)	74,29±9,76 (70; 60-90)
Суточная протеинурия (max) до родоразрешения	3,39±4,10 (2,5; 0-9,94)	5,12±4,98 (5,42; 0-9,94)	1,67±2,89 (0; 0-5)	6,79±2,74 (5,42; 5-9,94)	0
Суточная протеинурия после родоразрешения 3 сутки	4,21±4,24 (3,38; 0-9,6)	7,52±2,24 (8,11; 4,35-9,5)	2±3,85 (0; 0-9,6)	4,91±4,3 (4,35±4,3 (0-9,6)	2,57±4,45 (0; 0-7,7)
Протеинурия (max) в однократной порции до родоразрешения	10,69±15,94 (6,27; 0-39,5)	6,19±2,54 (6,27; 3,2-9)	15,2±23,07 (5,65; 0-39,5)	13,72±17,63 (7,44; 3,8-39,5)	1,6±2,26 (1,6; 0-3,2)
Протеинурия (max) в однократной порции после родоразрешения	1,18±1,36 (1,15; 0-4,1)	1,98±1,43 (1,41; 1-4,1)	0,375±0,75 (0; 0-1,5)	1,4±1,5 (1,4; 0-4,1)	0,5±0,71 (0,5; 0-1)
Срок беременности при поступлении в ПЦ	35,53±3,88 (37; 30-41)	31,29±1,11 (31; 30-33)	38,5±1,43 (38,5; 36-41)	35,3±3,89 (35; 30-41)	36,86±4,14(38; 36-39)

Параметр (M±SD, Me, Min-Max)	Все (n=170)	ПЭ тяжелая (n=100)			ПЭ умеренная (n=70)
		Ранняя (n=32)	Поздняя (n=68)	Все (n=100)	
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	
Длительность ПЭ от диагностики до поступления в ПЦ, сутки	5,88±8,76 (3; 0-35)	4,86±4,53 (3; 1-14)	6,6±11,02 (3; 0-35)	3,5±4,2 (2,5; 0-14)	9,29±12,46; 4; 0-30
Длительность пребывания пациентки в ПЦ до родоразрешения, сутки	2,53±2,35 (2; 0-6)	3,43±2,3 (4; 0-6)	1,9±2,28 (1; 0-6)	2,0±2,31 (1; 0-6)	3,29±2,36 (4; 0-6)
Зрелость шейки матки перед родоразрешением					
Послеродовая кровопотеря, мл	483,33±190,55 (500; 250-850)	533,333±51,64 (500; 500-600)	450±242,38 (300; 250-850)	456,25±105 (500; 300-600)	514,29±264,13 (500; 250-850)
Послеродовая кровопотеря, мл/кг	6,07±3,24 (6,05; 2,1-14,0)	7,14±1,11 (7,38; 5-8,1)	5,26±4,11 (4,05; 2,1-14)	5,73±2,18 (5,95; 2,4-8,1)	6,52±4,49 (6,15±2,0)
Длительность пребывания в АРО после родоразрешения	1,94±1,82 (2; 0-7)	2,57±0,98 (3; 1-4)	1,5±2,17 (1; 0-7)	2,6±1,84 (2; 1-7)	1,0±1,41 (0; 0-3)
Длительность пребывания в ПЦ после родоразрешения, сутки	7,65±2,34 (7; 5-13)	9±2,24 (9; 7-13)	6,7±2,0 (6; 5-12)	8,7±2,54 (8,5; 6-13)	6,14±0,69 (6; 5-7)
Примечание: АД-артериальное давление; АРО – отделение анестезиологии и реанимации; ВА – вакуум-аспирация содержимого полости матки; ЖК – женская консультация; ИАЖ – индекс амниотической жидкости; ПЦ – перинатальный центр					

Для объективной оценки выраженности хронической плацентарной недостаточности исследовали количественный параметр амниотической жидкости – индекс амниотической жидкости (ИАЖ). ИАЖ отличался при различной тяжести ПЭ, но не дебюте (Таблица 3.5, рис. 3.5). ИАЖ варьировал от 6 до 19 см, при умеренной ПЭ был значительно ниже, чем при тяжелой (соответственно $7,6 \pm 1,44$ и $13,21 \pm 1,37$, $p=0,036$), при тяжелой ранней и поздней ПЭ был сопоставим (соответственно $11,22 \pm 3,52$ и $14 \pm 4,36$ см, $p=0,33$).

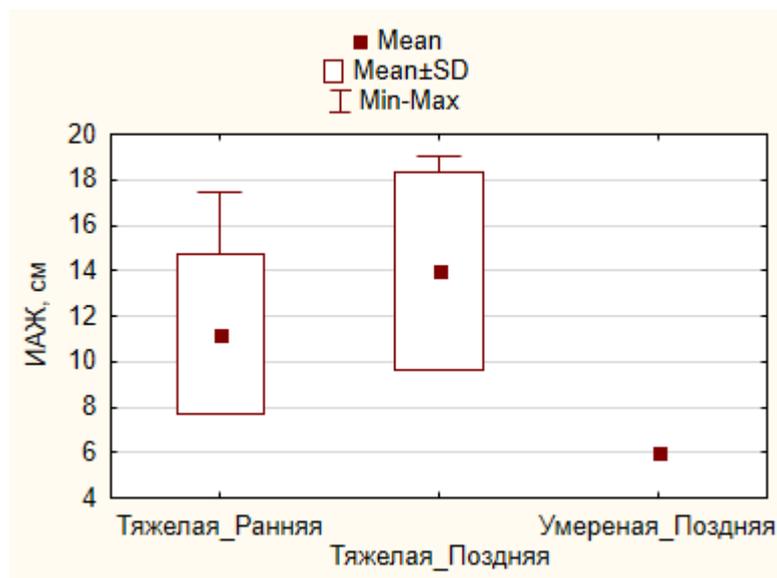


Рисунок 3.5 – ИАЖ у пациенток групп исследования

Маловодие было выявлено у 16,47% ($n=28$) пациенток групп сравнения. Частота маловодия при тяжелой ранней ПЭ составила 43,75% ($n=14$), при умеренной – 20% ($n=14$). При тяжелой ПЭ ни у одной пациентки не было выявлено маловодие. Таким образом маловодие не было значимым фактором, отличающим умеренную и тяжелую ПЭ.

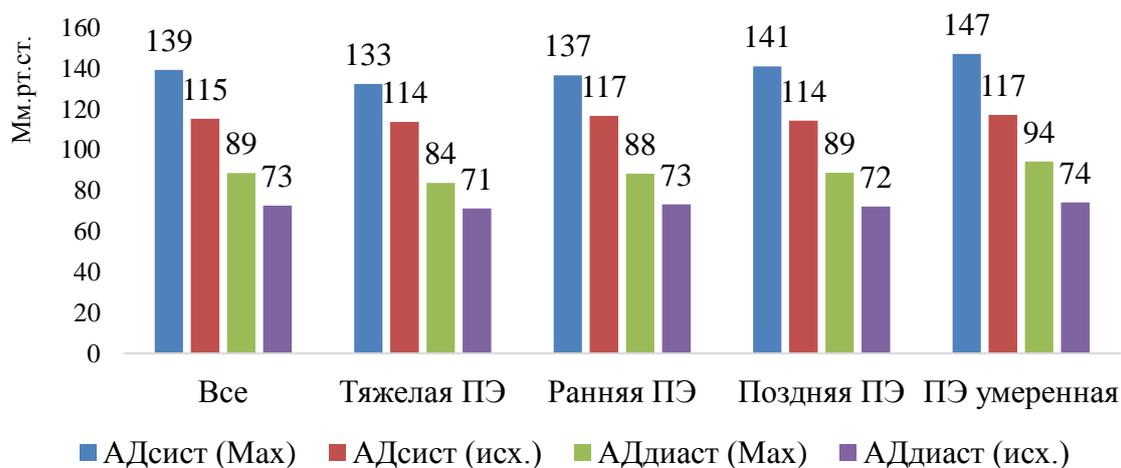
Для оценки выраженности хронической плацентарной недостаточности оценивалась частота выявления и степень задержки роста плода (ЗРП) (Таблица 3.8). ЗРП при умеренной ПЭ отсутствовала, при тяжелой ПЭ составила 24% ($\chi^2=19,56$, $p<0,001$). При тяжелой ПЭ ЗРП 1 ст. выявлялась с сопоставимой частотой при раннем и позднем дебюте ($\chi^2=0,35$, $p=0,56$), ЗРП 2 ст. – только у пациенток с ранней ПЭ ($\chi^2=11,18$, $p<0,001$).

Таблица 3.8 – Доля пациенток с тяжелой ПЭ и ЗРП.

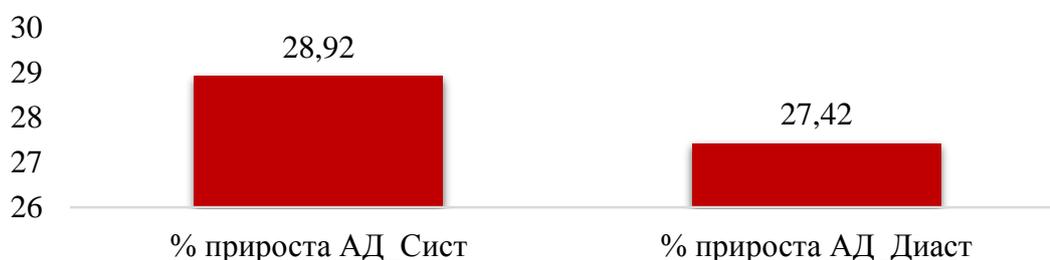
Степень ЗРП	ПЭ ранняя		ПЭ поздняя		Достоверность различий
	%	n	%	n	
1 ст.	15,63	5	20,59	14	$\chi^2=0,35, p=0,56$
2 ст.	15,63	5	0	0	$\chi^2=11,18, p<0,001$

Таким образом, ИАЖ оказался неинформативным самостоятельным дифференцирующим критерием для дебюта ПЭ с тяжелым течением. Отличительным маркером ранней тяжелой ПЭ явилась ЗРП 2 ст. ($\chi^2=11,18, p<0,001$).

Проведена оценка клинических симптомов ПЭ, определяющих тяжесть ПЭ. У женщин всех клинических групп отмечен прирост уровня систолического АД на 28,92% и диастолического АД на 27,42% в сравнении с прегестационными (исходными) данными (Рисунок 3.6).



а)



б)

Рисунок 3.6. Динамика показателей артериальное давления относительно прегестационных значений (а). Относительный прирост АД, обусловленный ПЭ (б)

Уровень протеинурии у женщин с тяжелой ПЭ, независимо от срока ее дебюта, мог достигать 39,5 граммов/л (Рисунок 3.7).

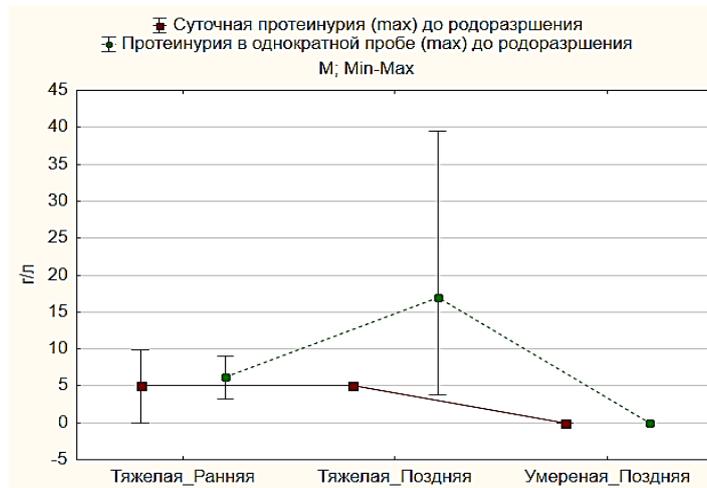


Рисунок 3.7. - Максимальный уровень протеинурии у женщин с ПЭ

При сравнении гематологических маркеров ПЭ (Рисунок 3.8): уровень фибриногена, АЧТВ, РФМК, креатинина, мочевины, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, АЛТ, АСТ, количество тромбоцитов, не установлено различий между пациентками с ранней и поздней тяжелой ПЭ, умеренной и тяжелой поздней ПЭ ($p > 0,05$).

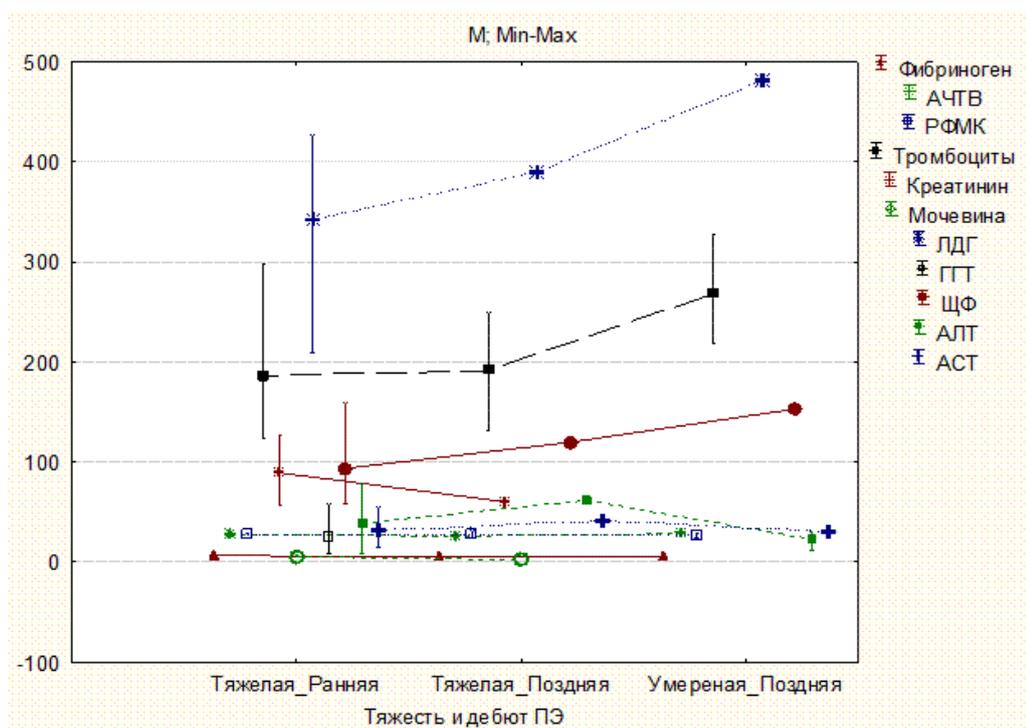


Рисунок 3.8 – Гематологические маркеры ПЭ различной степени тяжести

Установлены значимые отличия при поздней умеренной и ранней ПЭ в показателях фибриногена крови ($4,8 \pm 0,57$ и $6,67 \pm 0,72$ г/л соответственно, $p=0,02$) и количестве тромбоцитов ($268,2 \pm 49,39$ и $185,83 \pm 61,71$ тыс./мл соответственно, $p=0,04$); при умеренной и тяжелой ПЭ в показателях фибриногена крови ($4,8 \pm 0,57$ и $6,44 \pm 0,88$ г/л соответственно, $p=0,046$) и количестве тромбоцитов ($268,2 \pm 49,39$ и $188,1 \pm 56,73$ тыс./мл соответственно, $p=0,02$); при ранней и поздней ПЭ в показателях фибриногена крови ($6,67 \pm 0,72$ г/л и $4,9 \pm 0,44$ соответственно, $p=0,006$). Таким образом, уровень фибриногена и количество тромбоцитов крови явились маркерами, значимо различающие тяжелую и умеренную ПЭ, позднюю умеренную и раннюю ПЭ; уровень фибриногена крови – различающим раннюю и позднюю тяжелую ПЭ.

Для оценки клинической значимости ПЭ совместно со смежными специалистами (неврологом и окулистом) оценивались обусловленная ею неврологическая дисфункция (дисциркуляторная энцефалопатия I-III степени) и изменения на глазном дне (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Частота выявления неврологической дисфункции (дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ) I-III степени) и изменений на глазном дне, обусловленных ПЭ

Осложнение	ПЭ ранняя		ПЭ поздняя тяжелая		ПЭ умеренная		Достоверность различий
	п	%	п	%	п	%	
	1		2		3		
ДЦЭ в III ст.	3	9,38	0	0	0	0	$\chi^2_{1-2}=6,51, p=0,01$ $\chi^2_{1-3}=6,7, p=0,0096$
ДЦЭ II ст.	26	81,25	9	13,24	0	0	$\chi^2_{1-2}=43,8, p<0,0001$ $\chi^2_{1-3}=75,58, p<0,0001$ $\chi^2_{2-3}=9,84, p=0,002$
ДЦЭ I ст.	4	12,5	14	20,59	10	14,29	$\chi^2_{1-2}=0,89, p=0,34$ $\chi^2_{1-3}=0,06, p=0,81$ $\chi^2_{2-3}=0,95, p=0,33$
Ангиопатия сетчатки 1А ст.	12	37,5	35	51,47	14	20	$\chi^2_{1-2}=1,69, p=0,19$ $\chi^2_{1-3}=3,51, p=0,06$

Осложне- ние	ПЭ ранняя		ПЭ поздняя тяжелая		ПЭ умеренная		Достоверность различий
	п	%	п	%	п	%	
	1		2		3		
							$\chi_{22-3}=14,81$, $p=0,0001$
Ангиопатия сетчатки 1Б ст.	10	31,25	9	13,24	0	0	$\chi_{21-2}=4,54$, $p=0,03$ $\chi_{21-3}=24,02$, $p<0,0001$ $\chi_{22-3}=9,84$, $p=0,002$
Ретинопа- тия бере- менных	11	34,38	7	10,29	0	0	$\chi_{21-2}=8,47$, $p=0,004$ $\chi_{21-3}=26,71$, $p<0,0001$ $\chi_{22-3}=7,53$, $p=0,006$

Для поздней умеренной ПЭ было характерно наличие ДЦЭ только I степени и ангиопатии сетчатки IA степени. Только у женщин с ранней ПЭ ДЦЭ соответствовала III степени. Установлено, что при ранней ПЭ в сравнение с поздней тяжелой ПЭ значимо повышался риск развития ДЦЭ II ст. (OR=6,14 (95% ДИ (3,27-11,54), ангиопатии сетчатки 1Б ст. (OR=2,59 (95% ДИ (1,17-5,73) и ретинопатия беременных (OR=3,34 (95% ДИ (1,43-7,81).

При оценке частоты критических полиорганных нарушений и их значимости для прогнозирования ПЭ установлено, что только у женщин с тяжелой ПЭ имелись критические (неотложные) нарушения функции органа (-ов), подтвержденные неинвазивными инструментальными методами (Таблица 3.10). Были установлены различия в связи между тяжелыми нарушениями функции органов и тяжестью ПЭ, независимо от того, была она ранняя или поздняя. Несмотря на то, что со статистической точки зрения значимость риска для некоторых параметров оказалась невысока (например, для умеренно выраженной гидроцефалии $\chi^2=0,0757$, $p>0,05$), с клинической – она крайне неблагоприятна, требующей индивидуальных подходов к ведению беременности, родоразрешению и последующей кратко- и долгосрочной реабилитации. У пациенток с тяжелой ПЭ систолическое АД составляло $132,5\pm 10,35$ мм.рт.ст., при поздней ПЭ - $141,11\pm 24,21$ мм.рт.ст. с максимумом – 180 мм.рт.ст., диастолическое - $83,75\pm 7,44$ мм.рт.ст., при поздней ПЭ - $88,89\pm 14,53$

мм.рт.ст. и максимумом 120 мм.рт.ст. АД при различном нарушении органов в сочетании с протеинурией могло различаться (Таблица 3.11, 3.12).

Полученные данные демонстрируют роль ПЭ в повышении общего периферического сосудистого сопротивления, которое может быть как мерой адаптации объема сосудистого русла к дефициту ОЦК, и обеспечения перфузии ткани в условиях микроциркуляторного спазма. Значения систолического артериального давления выше 160 мм.рт.ст и диастолического – выше 100 мм.рт.ст. представляют сомнения об эффективности перфузии органов у беременных с ПЭ, что находит подтверждение в полученных УЗ-, МРТ- и КТ-данных сердца, почек, органов брюшной полости, глаза и головного мозга. К сожалению, не представляется возможным оценить длительность значительной артериальной гипертензии до поступления в ПЦ. Так же в рутинной клинической практике невозможно оценить толерантность тканей (головного мозга, почек, печени и др.) каждой женщины к гипоксии и ишемии. Выявленные на основании неинвазивной диагностики маркеры значительных, критических нарушений функции жизненно важных органов (гидроперикард, паранефральный выпот, дилатация левого предсердия, легочная гипертензия, гидроцефалия и др.), потребовали ургентного родоразрешения женщины, независимо от срока беременности.

Таблица 3.10. - Значимость тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной в риске критического нарушения функции органов

УЗ-признаки	Частота, %	УЗ-признаки	Частота, %
УЗИ сердца			
Гидроперикард	41 ($\chi^2= 37.822$, $p<0,01$)	Ускоренный систолический поток на АК	3 ($\chi^2= 0.757$, $p>0,05$)
Дилятация ЛП	6 ($\chi^2= 2.770$, $p>0,05$)	Признаки умеренной ЛГ	3 ($\chi^2= 0.757$, $p>0,05$)
УЗИ органов брюшной полости			
Признаки гидроперитонеума	12 ($\chi^2= 9,038$, $p<0,01$)	Диффузные изменения печени, поджелудочной железы	6 ($\chi^2= 2.770$, $p>0,05$)
УЗИ почек			
Пиелюктазия слева	3 ($\chi^2= 0.757$, $p>0,05$)	Диффузные изменения в паренхима почек	6 ($\chi^2= 2.770$, $p>0,05$)
Пиелюктазия справа	12 ($\chi^2= 9,038$, $p<0,01$)	Паранефральный выпот	9 ($\chi^2= 4,978$, $p<0,05$)
МРТ головного мозга			
МР- умеренно выраженной гидроцефалии			3 ($\chi^2= 0.757$, $p>0,05$)
КТ-органов грудной клетки			
КТ-признаки начальных проявлений интерстициального отека легких, малого гидроторакса			3 ($\chi^2= 0.757$, $p>0,05$)
КТ-признаки малого двустороннего гидроторакса	15 ($\chi^2= 11.516$, $p<0,01$)	КТ-признаки двустороннего гидроторакса, гидроперикарда	3 ($\chi^2= 0.757$, $p>0,05$)
КТ-признаки умеренно выраженных застойных явлений	6 ($\chi^2= 2.770$, $p>0,05$)	КТ-признаки застойных явлений обоих легких	3 ($\chi^2= 0.757$, $p>0,05$)
Ангиопатия сетчатки 1Бст.	9 ($\chi^2= 4,978$, $p<0,05$)		
Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$			
ЛГ – легочная гипертензия, ЛП – левое предсердие, КТ – компьютерная томография. МР – магнитно-резонансные			

Таблица 3.11 – Диапазон клинических маркеров ПЭ функциональным нарушениям в органах до родоразрешения

Обследуемый орган	АД сист. (max)		АД диаст. (max)		Суточная протеинурия (max)		Суточная протеинурия (min)		Протеинурия в одной пробе (max)		Протеинурия в одной пробе (min)		Фибриноген (max) до	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Все	120	180	70	120	0	10	0	5	0	50	0	3	4	7
Эхо-КГ														
Патологи нет	120	180	70	120	0	5	0	5	0	50	0	2	4	7
Снижение глобальной сократимости миокарда	140	140	80	80	5	5	1	1	5	5	3	3	5	5
Умеренная легочная гипертензия	140	140	90	90	10	10	3	3	9	9	1	1	7	7
УЗИ органов брюшной полости														
Патологи нет	120	150	70	90	0	10	0	5	3	9	0	3	4	7
Диффузные изменения поджелудочной железы	130	180	90	120	0	0	0	0	7	7	0	1	4	4
Гепатоспленомегалия	130	130	80	80					50	50				
Гепатомегалия	150	180	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
УЗИ почек														
Патологи нет	120	180	70	120	0	10	0	5	0	9	0	3	4	7
Пиелозктазия	120	120	80	80			2	2	8	8				
Диффузные изменения паренхимы	130	150	80	100					50	50				
Неврологическая патология до родоразрешения														
Патологи нет	120	140	80	90	0	10	0	3	3	9	0	3	5	7

ДЭ I ст.	120	180	70	100	0	5	0	5	0	50	0	2	4	7
ДЭ II ст.	180	180	120	120	0	0	0	0			0	0		
ДЭ III ст.	180	180	120	120	0	3	0	0	3	3	0	0	3,4	5,1
Глазное дно														
Ангиопатия сетчатки Ia ст.	130	180	80	120	0	5	0	5	3	4	0	2	7	7
Патологи нет	120	180	70	100	0	10	0	3	0	50	0	3	4	7
Отеки														
I ст.	120	180	80	120	0	0	0	0	0	50	0	0	5	5
I ст	130	150	80	90	0	10	0	5	3	9	0	2	4	7
нет	120	140	70	90	5	5	1	2	5	8	0	3	4	5
III ст.	130	130	90	90										

Таблица 3.12 – Средние значения клинических маркеров ПЭ функциональным нарушениям в органах до родоразрешения

Обследуемый орган	АД сист. (max)		АД диаст. (max)		Суточная протеинурия (max)		Суточная протеинурия (min)		Протеинурия в одной пробе (max)		Протеинурия в одной пробе (min)		Фибриноген (max) до	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
Все	139,33	19,07	88,67	11,87	3,39	4,10	1,53	1,87	10,69	15,94	0,78	0,99	5,64	1,21
Эхо-КГ														
Патологи нет	139,23	20,6	89,23	12,56	1,25	2,50	1,36	2,18	11,90	18,64	0,5	0,73	5,5	1,31
Снижение глобальной сократимости миокарда	140,0		80,0		5,42		1,1		5,16		2,71		5,1	
Умеренная легочная гипертензия	140,0		90,0		9,94		2,78		9,0		0,52		6,9	
УЗИ органов брюшной полости														
Патологи не выявлено	132,0	10,33	84,0	6,99	5,09	4,06	2,14	1,90	5,73	2,46	1,07	1,15	6,02	1,21

Диффузные изменения поджелудочной железы	155,0	35,36	105,0	21,21					7,38		0,45	0,63	4,20	
Гепатоспленомегалия	130,0		80,0						49,5					
Гепатомегалия	165,0	21,21	100,0										5,2	
УЗИ почек														
Патологи нет	141,82	20,89	89,09	13,00	3,39	4,10	1,48	2,04	4,76	3,19	0,78	0,99	5,64	1,21
Пиелозктазия	120,0		80,0				1,80		7,5					
Диффузные изменения паренхимы почек	136,67	11,55	90,0	10,0					49,5					
Неврологическая патология до родоразрешения														
Патологи нет	132,50	9,57	82,50	5,00	5,12	4,98	1,29	1,40	5,79	2,95	1,18	1,33	6,17	0,95
ДЭ I ст.	138,89	19,00	87,78	9,72	2,5	3,54	2,27	2,53	13,64	20,28	0,90	0,90	5,53	1,53
ДЭ II ст.	180,0		120,0											
ДЭ III ст.	180,0		120,0						3,0	0,67	0	0	3,4	0,91
Глазное дно														
Ангиопатия сетчатки Ia ст.	146,67	18,62	95,00	13,78	1,67	2,89	1,67	2,89	3,50	0,42	0,70	0,96	6,85	0,49
Патологи нет	137,14	20,59	84,29	9,76	5,12	4,98	1,29	1,4	15,92	22,69	0,81	1,29	5,4	1,06
Отеки														
I ст.	150,0	25,3	95,0	15,17					24,75	35,0			5,2	
II ст.	137,5	9,57	87,5	5,0	4,98	4,97	2,59	2,51	5,85	2,8	0,88	0,66	6,2	1,36
нет	127,5	9,57	80,0	8,16	5,42		1,45	0,49	6,33	1,65	1,36	1,92	4,75	0,49

Представляет интерес временной интервал от подозрения на ПЭ до ее клинической верификации и родоразрешения. Согласно медицинской документации, атипичное течение ПЭ объясняло длительность наблюдения 35 дней, в среднем $5,88 \pm 8,76$ дней, до перевода в перинатальный центр. Для женщин с ранней ПЭ длительность наблюдения составляла $4,86 \pm 4,53$ дней (1-14), с тяжелой поздней ПЭ $6,6 \pm 11,02$ дней, что было значительно меньше, чем при умеренной ПЭ - $9,29 \pm 12,46$ дней.

Для принятия решения о тактике ведения беременности, выбора времени и метода родоразрешения потребовалось не более 6 суток ($2,53 \pm 2,35$). Длительность пребывания в ПЦ до родоразрешения была сопоставима во всех группах и составляла $3,43 \pm 2,3$ суток для ранней ПЭ, $1,9 \pm 2,28$ суток для тяжелой поздней ПЭ и $3,29 \pm 2,36$ суток для умеренной ПЭ. Значит, несмотря на срок беременности $31,29 \pm 1,11$ недель у женщин с ранней ПЭ, тяжесть ПЭ не позволила пролонгировать беременность и потребовала родоразрешения при недоношенном плоде.

3.5. Особенности родоразрешения

Зрелость шейки матки перед родоразрешением у женщин групп исследования варьировала от 0 до 9 баллов (рисунок 3.9).

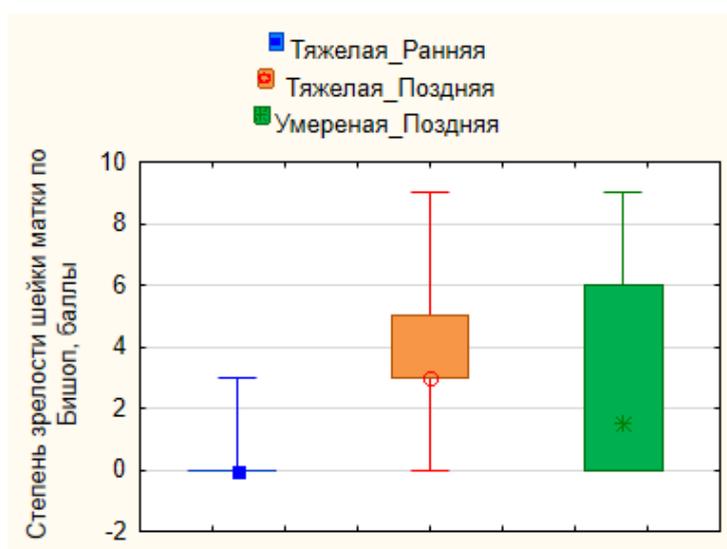


Рисунок 3.9 – Степень зрелости шейки матки перед родоразрешением у пациенток групп исследования

По шкале Бишоп зрелость шейки матки при ранней ПЭ, несмотря на тяжелое течение, варьировала от 0 до 3,0 баллов ($Me=0$, $Q25-Q75$ 0-0), при тяжелой поздней ПЭ - от 0 до 9,0 баллов ($Me=0$, $Q25-Q75$ 3-5), при умеренной ПЭ - от 0 до 9,0 баллов ($Me=0$, $Q25-Q75$ 0-6). Зрелость шейки матки при тяжелой и умеренной ПЭ была сопоставима ($p=0,74$), но значительно отличалась при ранней и поздней умеренной ПЭ ($p=0,028$). Установлена значимая ранговая корреляционная связь между сроком беременности при развитии ПЭ и зрелостью ШМ ($r=0,71$, $p<0,05$).

У 100% ($n=32$) женщин с ранней ПЭ незрелость родовых путей обусловила экстренное досрочное родоразрешение путем операции корпорального кесарева сечения, учитывая срок беременности менее 34 недель (Рисунок 3.10). У женщин с тяжелой поздней ПЭ более зрелая шейка матки, чем у женщин с ранней ПЭ, позволила в 60% осуществить родоразрешение через естественные родовые пути.

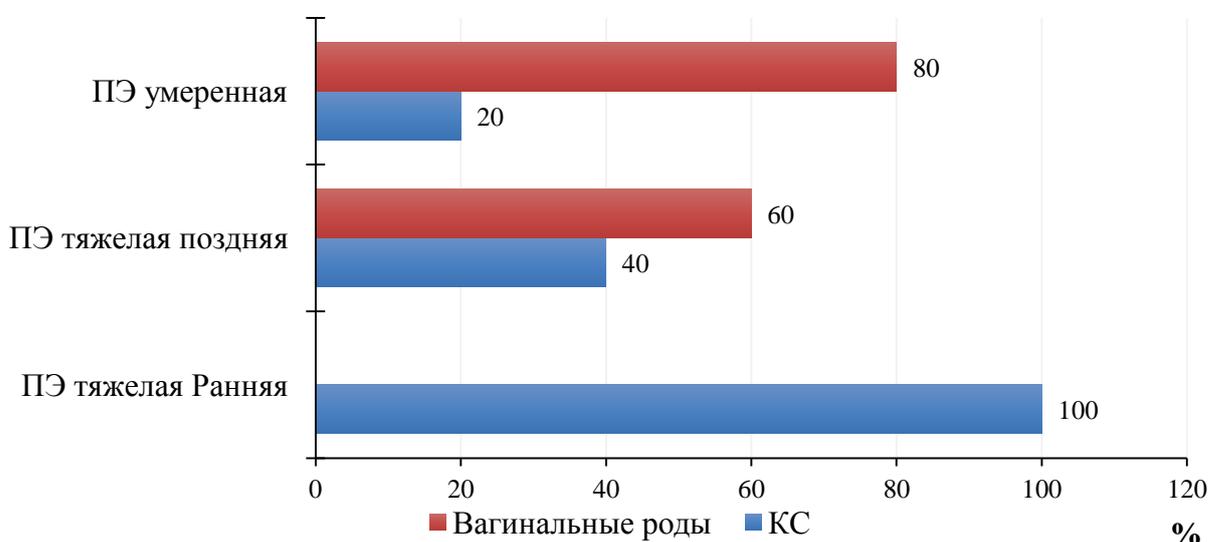


Рисунок 3.10 – Доля пациенток групп исследована с различным методом родоразрешения

При анализе срока беременности, в котором потребовалось родоразрешение всех женщин, выяснилось, что срок беременности был недоношенным

у 41,18% (n=70) женщин. При тяжелой ПЭ родоразрешение при недоношенном сроке беременности потребовалось у 58% женщин (Рисунок 3.11).

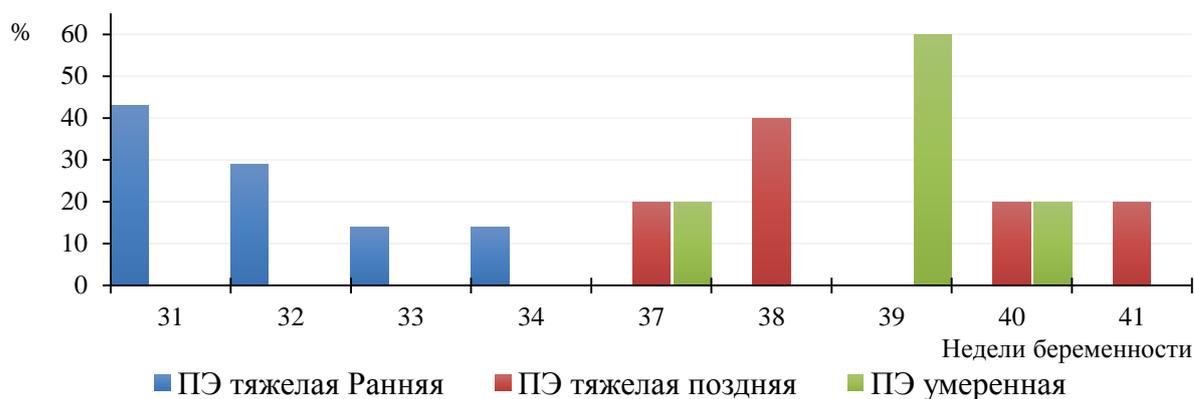


Рисунок 3.11 – Доля женщин групп исследования с различным сроком беременности при родоразрешении

Кровопотеря при родоразрешении путем операции кесарева сечения при ранней ПЭ была достоверно больше, чем при тяжелой поздней ПЭ ($p=0,02$): $533,33 \pm 51,34$ мл ($7,14 \pm 1,14$ мл/кг) vs. $387,5 \pm 103,08$ мл ($3,83 \pm 1,08$ мл/кг).

3.6. Состояние новорожденного

Состояние новорожденного, оцененное по шкале Апгар, при поздней умеренной ПЭ было значительно лучше, как на 1-й, так и на 5-й минуте, при сравнении с тяжелой ПЭ (Рисунок 3.12).

С учетом срока беременности $32 \pm 1,15$ недель при ранней ПЭ и $38,8 \pm 1,64$ при тяжелой поздней ПЭ, тяжесть новорожденного при ранней ПЭ была обусловлена не только тяжестью ПЭ, но и недоношенностью.

Таким образом, ранняя ПЭ была сопряжена со значительно более низкой оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар, чем при тяжелой ПЭ, но с поздним дебютом, что была обусловлено и недоношенностью в том числе: на 1-й минуте соответственно $5,29 \pm 0,76$ и $7,4 \pm 0,55$ баллов ($p=0,0003$), на 5-й минуте - соответственно $5,86 \pm 0,38$ и $8,2 \pm 0,84$ баллов ($p=0,00006$) (Таблица 3.13).

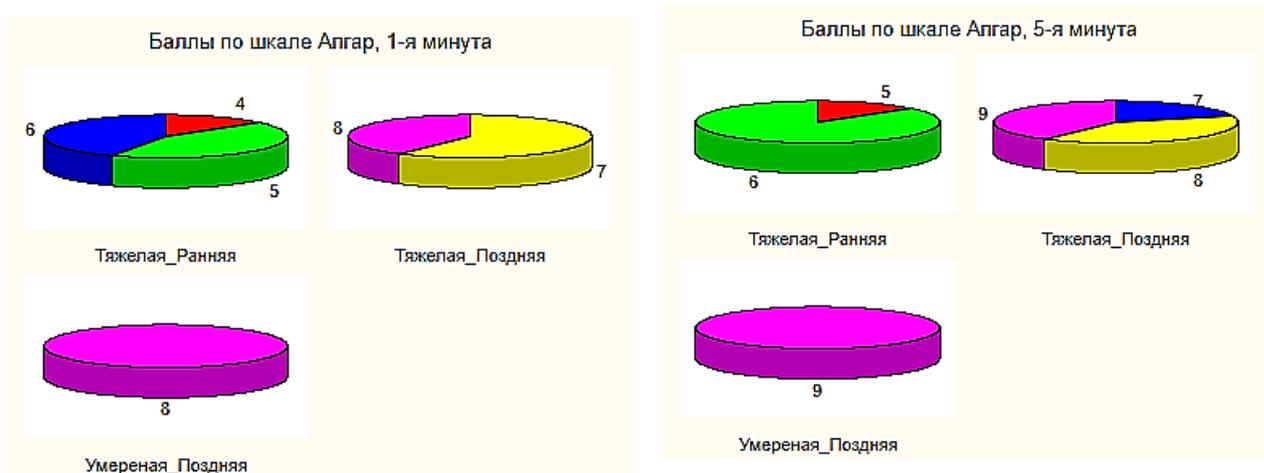


Рисунок 3.12 – Доля новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар (баллы) на 1-й и 5-й минутах после рождения от матерей с ПЭ различной тяжести и дебюта

Таблица 3.13 - Состояние новорожденного у пациенток групп исследования

Баллы по шкале Апгар	ПЭ тяжелая ранняя		ПЭ тяжелая поздняя		ПЭ умеренная поздняя		p
	М	SD	М	SD	М	SD	
	1		2		3		
1-я минута	5,29	0,76	7,4	0,55	8,0	0,51	p1-2=0,0003 p2-3=0,04 p1-3=0,00001
5-я минута	5,86	0,38	8,2	0,84	9,0	0,63	p1-2=0,00006 p2-3=0,07 p1-3<0,00001
Срок беременности при родоразрешении, недели	32	1,15	38,8	1,64	38,8	1,1	p1-2=0,000007 p2-3=1,0 p1-3=0,000001

Полученные результаты требовали поиска маркеров ПЭ, являющихся информативным предикторами исхода родоразрешения для новорожденного, которые могли бы своевременно во взаимодействии с неонатологами определить тактику ведения раннего послеродового наблюдения и лечения новорожденного, при необходимости превентивно организовать интенсивную терапию в условиях родильного блока.

3.7. Особенности послеродового периода

Критические полиорганные нарушения, обусловленные ПЭ, в совокупности с родоразрешением путем операции кесарева сечения потребовали после родоразрешения пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (АРО) в течение $2,6 \pm 1,84$ суток при тяжелой ПЭ и $1,0 \pm 1,41$ суток при умеренной ПЭ ($p > 0,05$). У женщин с ранней ПЭ длительность пребывания в АРО была значительно больше, чем при поздней тяжелой ПЭ - $2,57 \pm 0,98$ vs. $1,5 \pm 2,17$ суток. Более того, ранняя ПЭ потребовала наибольшее время пребывания в послеродовом отделении - $9 \pm 2,24$ суток в сравнении с $6,7 \pm 2,0$ при поздней тяжелой ПЭ ($p = 0,04$) и $6,14 \pm 0,69$ ($p = 0,01$) при умеренной ПЭ.

В отличие от умеренной ПЭ, у 24% пациенток с тяжелой ПЭ после родоразрешения вследствие одной или совокупности причин (сохраняющаяся гестационная артериальная гипертензией, протеинурия более 1 г/л, отсутствие положительной динамики в неврологическом статусе) потребовалось инструментальное (вакуум-аспирация) опорожнение полости матки (под контролем УЗИ). Таким образом, выявлена связь между тяжелой ПЭ и необходимостью инструментального опорожнения полости матки в послеродовом периоде ($\chi^2 = 19,45$, $p < 0,0001$).

Максимальное время пребывания в перинатальном центре после родоразрешения составило в среднем для всех женщин $7,65 \pm 2,34$ суток, варьировало от 5 до 13 суток максимум, но при тяжелой ПЭ было значительно больше, чем при умеренной ($8,7 \pm 2,54$ и $6,14 \pm 0,69$, соответственно, $p = 0,02$), при ранней больше, чем при тяжелой поздней ПЭ ($9 \pm 2,24$ и $6,7 \pm 2,0$, $p = 0,04$).

3.8. Неврологическая дисфункция и состояние глазного дна после родоразрешения

Неврологическая дисфункция и состояние глазного дна после родоразрешения после родоразрешения являлись отражением реконвалесценции из-

менений, обусловленных ПЭ (Рисунок 3.13). В 1-е сутки после родоразрешения ДЦЭ I ст. сохранялась у пациенток всех групп с сопоставимой частотой. ДЦЭ II степени диагностирована только при ранней ПЭ у 15,63% пациенток, что значительно отличалось в сравнении с поздней тяжелой ПЭ ($\chi=11,08$, $p=0,0009$) и с умеренной ПЭ ($\chi^2=11,39$, $p=0,0007$). На 3-и сутки после родоразрешения только при ранней ПЭ сохранялись признаки ДЦЭ I ст. (у 25%), что достоверно отличалось в сравнении с поздней тяжелой ПЭ ($\chi=18,29$, $p<0,0001$) и с умеренной ПЭ ($\chi^2=18,8$, $p<0,0001$).

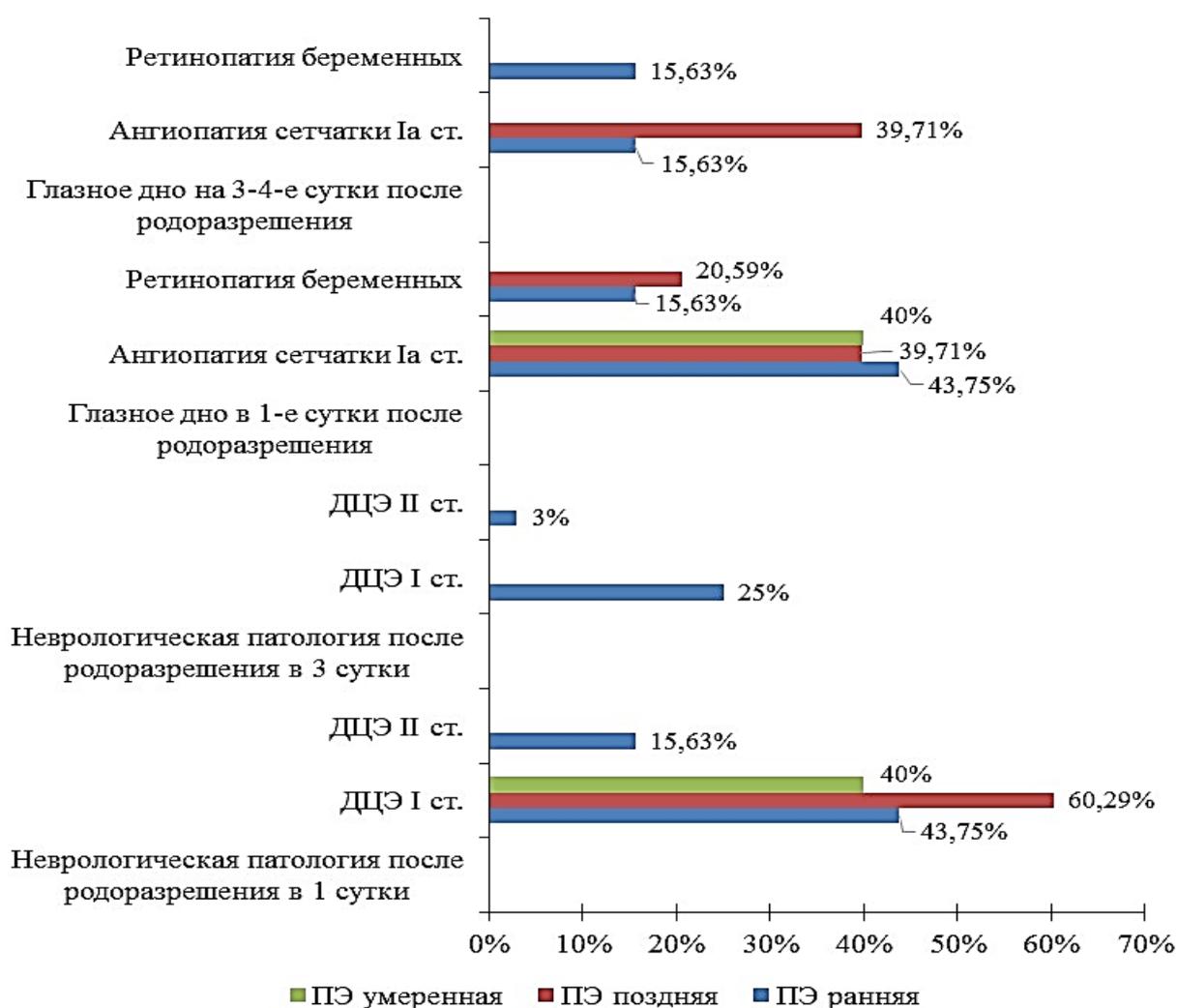


Рисунок 3.13 - Неврологическая дисфункция и состояние глазного дна после родоразрешения, обусловленные ПЭ

Несмотря на то, что частота ДЦЭ II ст. выявлялась на 3-и сутки после родоразрешения только у пациенток с ранней ПЭ, но с частотой 3%, сопоставимой с поздней тяжелой ПЭ ($\chi^2=2,04$, $p=0,15$) и с умеренной ПЭ ($\chi^2=2,1$, $p=0,15$), данный результат отражает риск длительного сохранения значительных неврологических нарушений, обусловленных ПЭ, несмотря на родоразрешение. Следовательно, тяжелая ПЭ с ранним дебютом в сравнении с поздним сопряжена с сохранением признаков неврологической дисфункции в виде ДЦЭ II ст. вплоть до 3-х суток после родоразрешения ($\chi^2=2,04$, $p=0,15$).

При оценке глазного дна в 1-е сутки так же выявлена сопоставимая частота ангиопатии сетчатки Ia ст. для пациенток всех групп исследования ($p>0,05$). Ретинопатия беременных выявлена только при тяжелой ранней и поздней ПЭ с сопоставимой частотой ($\chi^2=0,34$, $p=0,56$). На 3-и сутки после родоразрешения при умеренной ПЭ отсутствовали изменения не глазном дне, при тяжелой ПЭ признаки ангиопатии сетчатки Ia ст. значительно чаще выявлялись при тяжелой ПЭ, чем при ранней ($\chi^2=5,74$, $p=0,02$). Только при ранней ПЭ на 3-и сутки после родоразрешения имелись признаки ретинопатии, что было достоверно больше, чем при тяжелой поздней ($\chi^2=11,08$, $p=0,0009$). Значит, тяжелая ПЭ с ранним дебютом в сравнении с поздним сопряжена с сохранением признаков ретинопатии беременных вплоть до 3-х суток после родоразрешения ($\chi^2=11,08$, $p=0,0009$).

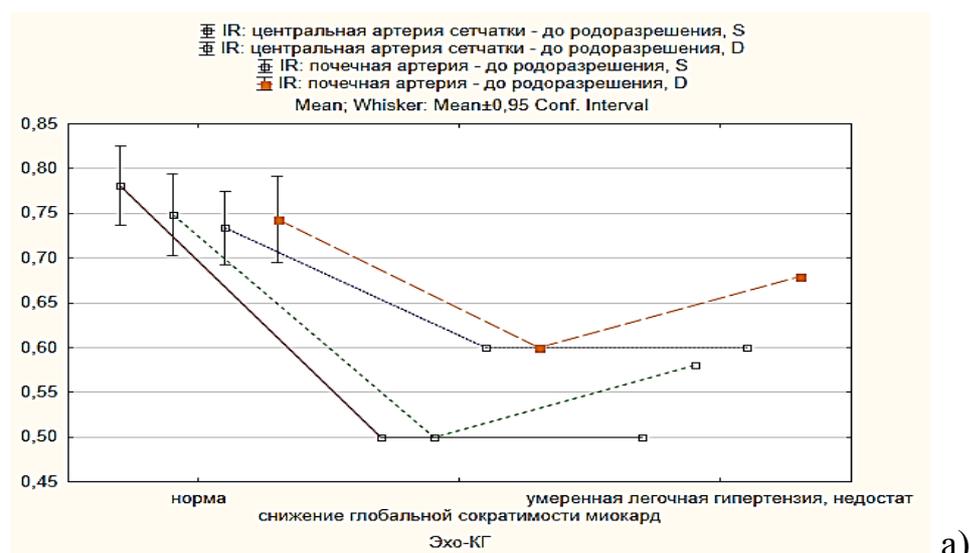
3.9. Допплерометрия артерий глаза, почек, матки

Допплерометрия артерий сетчатки, почек, матки позволяла составить представление о повышении общего периферического сосудистого сопротивления у пациенток с ПЭ в зависимости от тяжести и срока ее дебюта (Таблица 3.14).

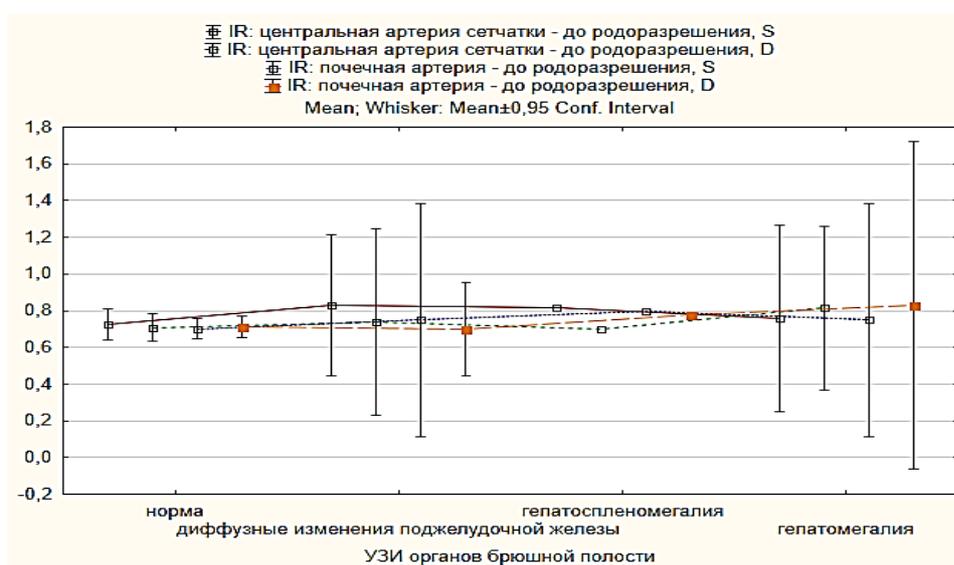
Таблица 3.14 – Сравнение показателей доплерометрии артерий почек, глаза и орбиты, матки до и после родоразрешения

Показатель доплерометрии	Тяжелая ранняя		Тяжелая поздняя		Умеренная поздняя		p1-2	p1-3	p2-3
	М	SD	М	SD	М	SD			
	1		2		3				
IR: центральная артерия сетчатки - до родоразрешения, S	0,69	0,15	0,78	0,11	0,79	0,07	0,30	0,19	0,79
IR: центральная артерия сетчатки - до родоразрешения, D	0,71	0,12	0,75	0,09	0,72	0,11	0,49	0,88	0,58
IR: центральная артерия сетчатки - 3 сутки после родоразрешения, S	0,62	0,14	0,70	0,08	0,68	0,16	0,27	0,55	0,78
IR: центральная артерия сетчатки - 3 сутки после родоразрешения, D	0,62	0,15	0,67	0,11	0,66	0,19	0,51	0,68	0,91
IR: почечная артерия - до родоразрешения, S	0,69	0,09	0,73	0,10	0,75	0,05	0,39	0,19	0,78
IR: почечная артерия - до родоразрешения, D	0,73	0,11	0,72	0,09	0,75	0,04	0,92	0,79	0,65
IR: почечная артерия - после родоразрешения, S	0,59	0,04	0,58	0,08	0,58	0,07	0,87	0,91	0,97
IR: почечная артерия - после родоразрешения, D	0,59	0,05	0,61	0,11	0,55	0,05	0,63	0,28	0,34
IP маточных артерий (до родоразрешения), S	0,63	0,08	0,66	0,09	0,57	0,11	0,66	0,31	0,21
IP маточных артерий (до родоразрешения), D	0,69	0,04	0,62	0,09	0,57	0,10	0,15	0,03	0,46
IP маточных артерий на 3-4 сутки после родоразрешения, S	0,63	0,05	0,64	0,12	0,62	0,04	0,86	0,97	0,85
IP маточных артерий на 3-4 сутки после родоразрешения, D	0,64	0,09	0,61	0,04	0,67	0,12	0,59	0,65	0,45

Несмотря на то, что имелись отличия в показателях ИР центральной артерии сетчатки и почечных артерий при различном дебюте и тяжести ПЭ, достоверные отличия установлены только для ИР правых маточных артерий (до родоразрешения) при сравнении ранней и умеренной ПЭ: $0,69 \pm 0,04$ и $0,57 \pm 0,1$ соответственно, $p=0,03$ (Таблица 3.9). Настоящее исследование не подразумевало анализ доплерометрии артерий почек, глаза и орбиты при различном функциональном состоянии органов и систем, обусловленном ПЭ. Однако, полученные сведения представляют интерес для последующего изучения имеющих особенностей ИР артерий глаза и орбиты, почек при наличии или отсутствии изменений Эхо-КГ, УЗИ брюшной полости, почек (Рисунок 3.14).



а)



б)

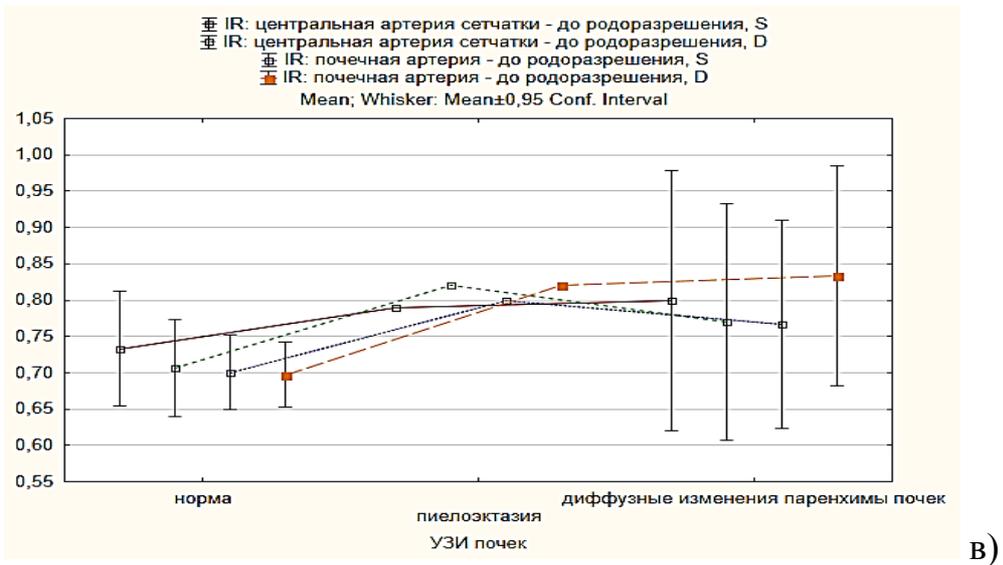


Рисунок 3.14 - ИР артерий сетчатки и глаза, почек при различном функциональном УЗИ сердца (а), органов брюшной полости (б), почек (в)

Отметим, что доплерометрия артерий почек и сетчатки отличалась в зависимости от выраженности отеков вследствие ПЭ (Рисунок 3.15), что является предметом нашего дальнейшего изучения с учетом дискуссий по поводу информационной значимости оценки отечного синдрома при ПЭ.

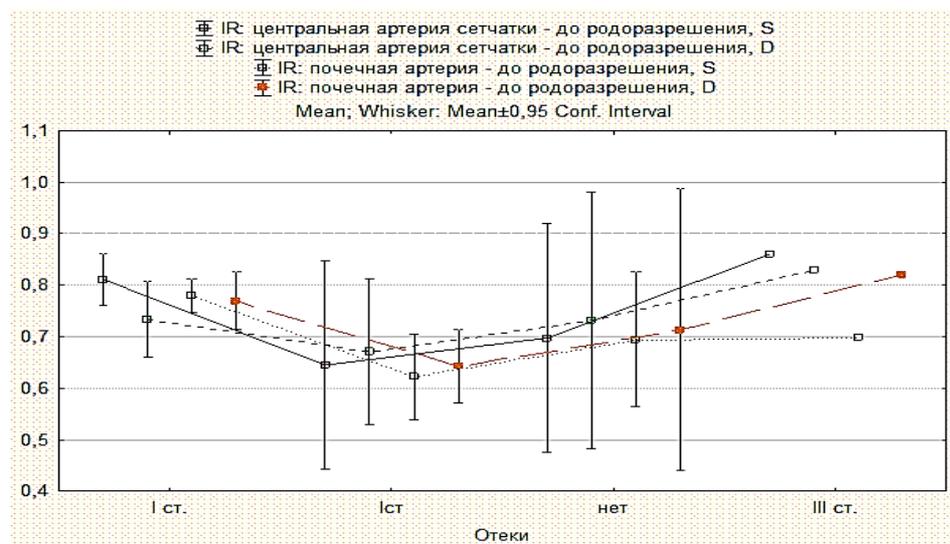
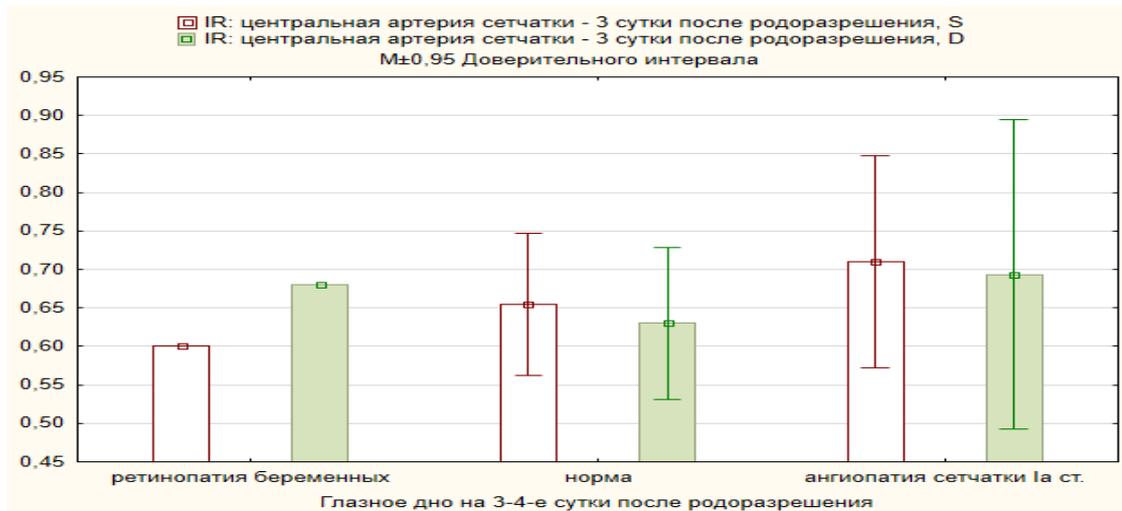
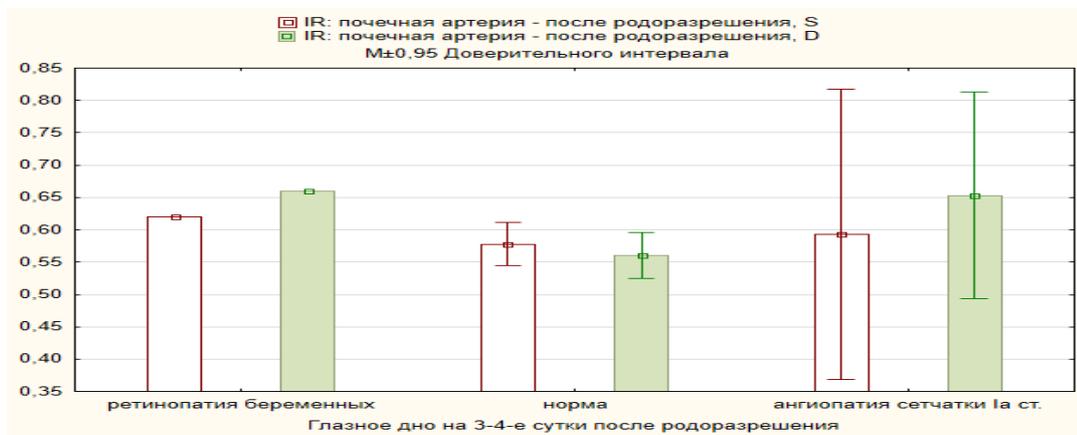


Рисунок – 3.15. Допплерометрия артерий почек и сетчатки в зависимости от отечного синдрома у женщин с ПЭ

Не ИР артерий глаза и орбиты был сопряжен с наличием ангиопатии сетчатки, ретинопатии на 3-и сутки послеродового периода, представляя интерес как маркер объективной оценки особенностей реконвалесценции пациенток, перенесших ПЭ различной степени тяжести и с ранним или поздним дебютом (Рисунок 3.16). ИР почечных артерий так же отличался при наличии ангиопатии сетчатки или ретинопатии, что требует последующего изучения.



а)



б)

Рисунок 3.16 – ИР после родоразрешения центральной артерии сетчатки (а) и почечных артерий (б) при обусловленной ПЭ ангиопатии сетчатки или ретинопатии

Установлены отличия в показателях ИР центральной артерии сетчатки и почечных артерий, в зависимости от их локализации правой (D) или левой (S)

при сохраняющейся неврологической патологии, обусловленной перенесенной ПЭ (Рисунок 3.17).

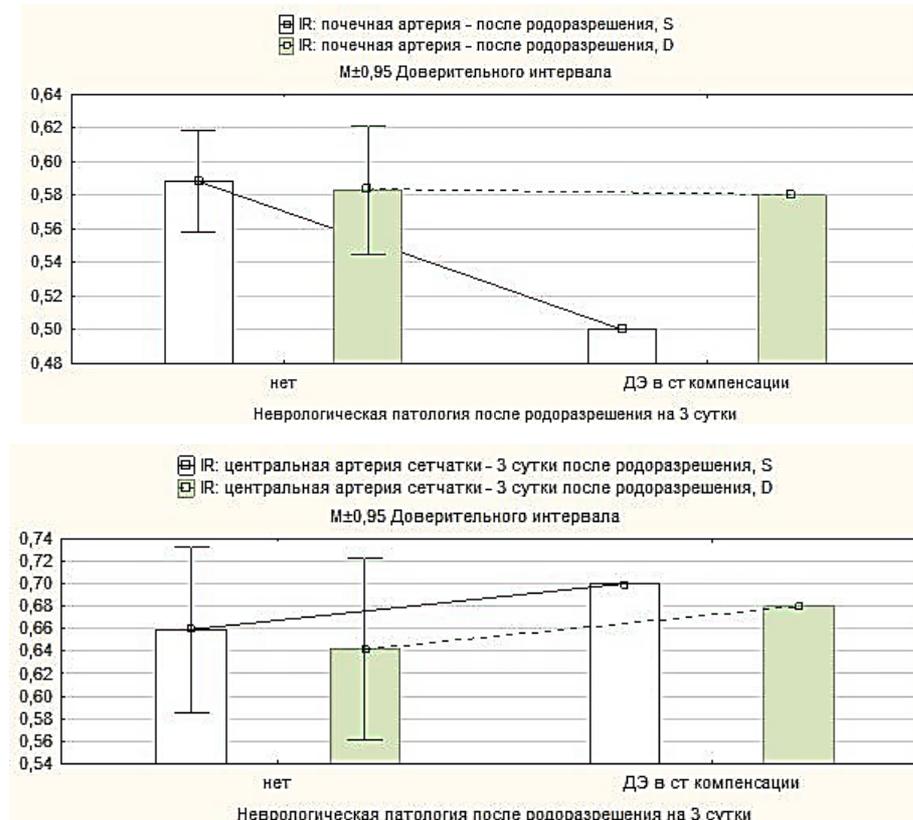


Рисунок – 3.17. ИР центральной артерии сетчатки и почечных артерий при сохраняющейся после родоразрешения неврологической патологии, обусловленной перенесенной ПЭ

Были установлены линейные корреляционные связи между ИР артерий сетчатки, почек, матки и различными клиническими маркерами ПЭ.

Для женщин с умеренной ПЭ была установлена положительная линейная связь между ИР центральной артерии сетчатки до родоразрешения (S) и максимальным уровнем систолического АД ($r=0,92$) и диастолического АД ($r=0,90578946$), между ИР центральной артерии сетчатки на 3 сутки после родоразрешения и максимальным уровнем систолического АД ($r=0,89$ (S), $r=0,86$ (D)).

Для женщин с тяжелой ПЭ установлена отрицательная линейная корреляция между максимальным уровнем систолического АД и ИР центральной артерии сетчатки до родоразрешения ($r=-0,74$ (S), $r=-0,8$ (D)), на 3 сутки после

родоразрешения ($r=-0,74$ (D), IR почечной артерии до родоразрешения ($r=-0,76$ (S, D).

Для женщин с ранней ПЭ была установлена положительная линейная связь между максимальным уровнем диастолического АД и IR почечной артерии до родоразрешения, ($r=0,87$ (S), $r=0,89$ (D). Значимых корреляционных связей для поздней ПЭ выявлено не было.

Была установлена положительная линейная связь между IR почечной артерии (S) до родоразрешения и максимальным уровнем протеинурии в одной порции мочи до родоразрешения ($r=0,988262$), максимальным уровнем суточной протеинурии до родоразрешения ($r=0,999693$) и максимальным уровнем суточной протеинурии после родоразрешения 3 суток ($r=0,976845$).

Установлена значимость оценке доплерометрии маточных артерий до родоразрешения для прогноза тяжести ПЭ, но не гестационного срока при дебюте (Рисунок 3.18).

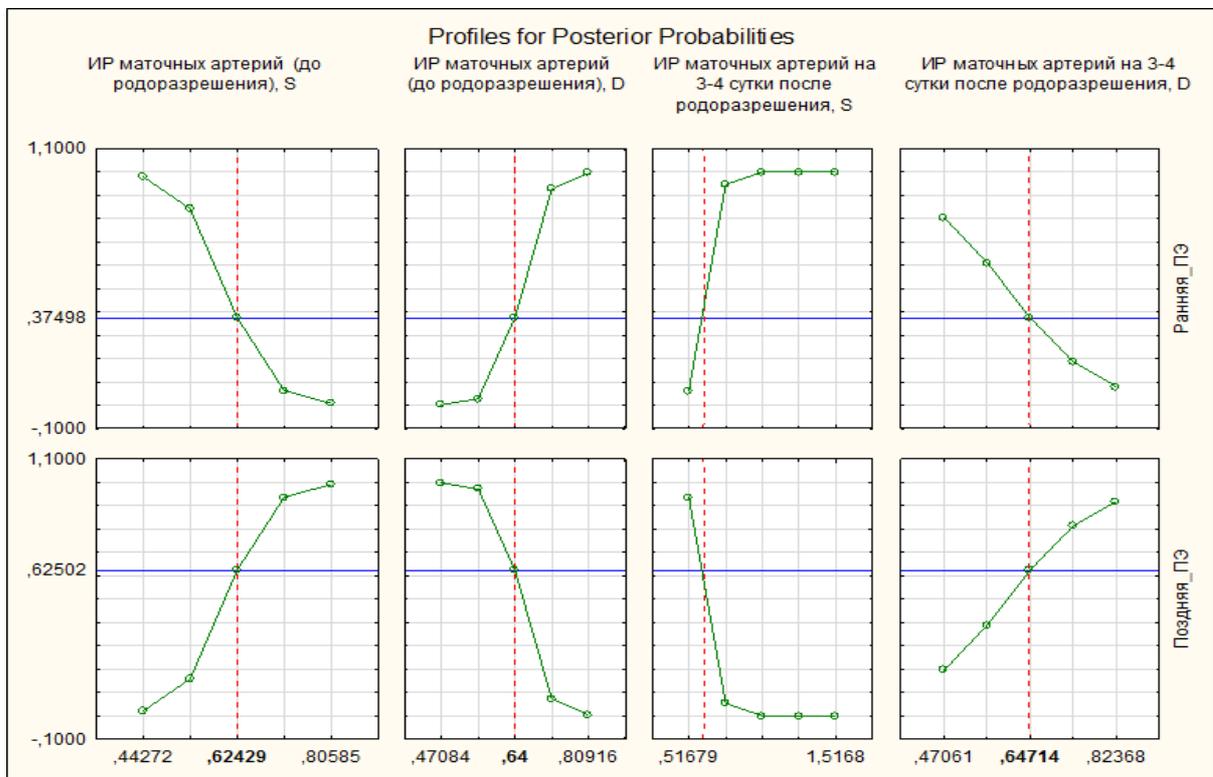


Рисунок 3.18 – Профилей апостериорной вероятности и желательности доплерометрии маточной артерии в зависимости от тяжести ПЭ и срока ее дебюта

При создании профилей апостериорной вероятности были рассчитаны вероятные минимальные, максимальные или седловые точки (критические значения) для доплерометрии маточных артерий в зависимости от тяжести ПЭ и срока беременности при ее дебюте.

Достоверно отличались уровни индекса резистентности маточных артерий до родоразрешения у женщин с ранней ПЭ и умеренной: $0,69 \pm 0,04$ у.е. и $0,57 \pm 0,10$ у.е. соответственно ($p=0,03$) (Таблица 3.8). После родоразрешения различий не выявлено.

3.10 Особенности реконвалесценции после родов

В настоящем исследовании представилось возможным провести динамическую оценку реконвалесценции пациенток, перенесших тяжелую ПЭ. После родоразрешения самая ранняя явка в женскую консультацию после родов была на 7-й неделе после родоразрешения. Большая часть женщин посетила акушера-гинеколога в женской консультации через 2 месяца после родов, что объясняет тревогу и беспокойство, исходя из перенесенной полифункциональной и полиорганной недостаточности, обусловленной ПЭ (Рисунок 3.19).

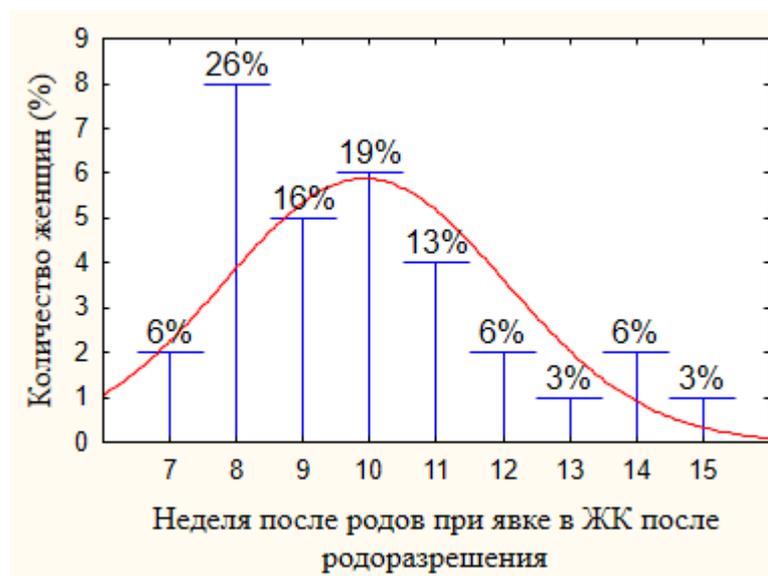


Рисунок 3.19 - Доля женщин исходя из недели при явке в женскую консультацию после родов

Выяснилось, что вследствие перенесенной тяжелой ПЭ у 26% женщин сохранялись изменения на глазном дне (ретинопатия, ангиопатия сетчатки) и у 35% - неврологическая симптоматика (дисциркуляторная энцефалопатия) различной тяжести. Помимо того, что вследствие ПЭ при беременности прирост систолического давления составил 28,92%, диастолического АД – 27,42%, после родоразрешения вплоть до 14-й недели у 16% женщин сохранялась артериальная гипертензия со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. (Рисунок 3.20, 3.21).

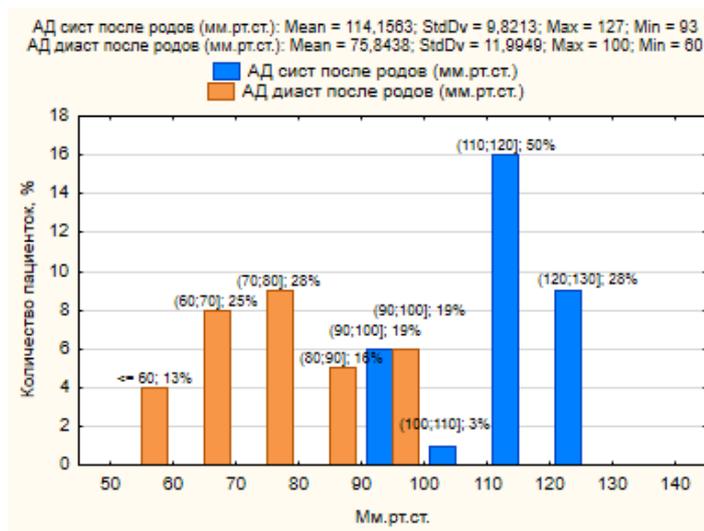


Рисунок 3. 20 - Доля женщин с различными значениями артериального давления после родов

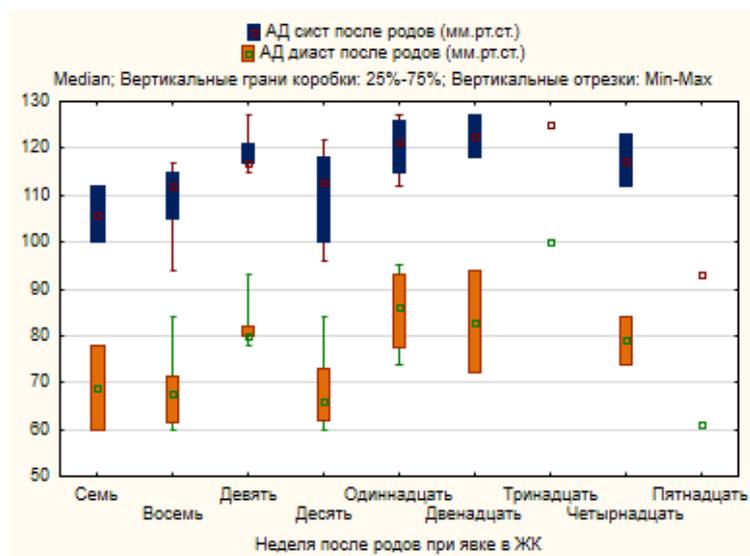


Рисунок 3. 21 - Средние значения артериального давления в зависимости от недели после родов

Несмотря на то, что после родоразрешения прошло $9,9 \pm 2,1$ (10; 7-15) недель, у части женщин сохранялись изменения на глазном дне и неврологическая симптоматика, обусловленная перенесенной тяжелой ПЭ (Рисунок 3.22, табл. 3.15).

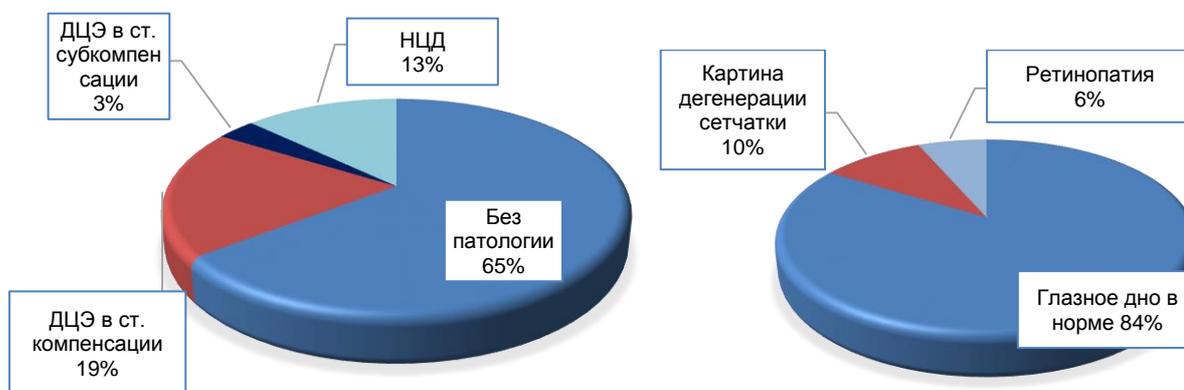


Рисунок 3.22 – Частота выявления изменений на глазном дне и неврологической симптоматики, обусловленной перенесенной тяжелой ПЭ, у пациенток при первой явке в женскую консультацию после родоразрешения

Таблица 3.15 – Показатели артериального давления и протеинурии в зависимости от изменений на глазном дне и неврологической симптоматики, обусловленной перенесенной тяжелой ПЭ, у женщин при первой явке в женскую консультацию после родоразрешения

Параметр	Неделя после родов при явке в ЖК	Белок мочи после родов (г/л)	АД сист после родов (мм.рт.ст.)	АД диаст после родов (мм.рт.ст.)
Глазное дно				
Все	$9,9 \pm 2,1$ (10; 7-15)	$0,17 \pm 0,12$ (0,13; 0,014-0,34)	$113,74 \pm 9,7$ (115; 93-127)	$75,23 \pm 11,72$ (74; 60-100)
Глазное дно в норме (n=26)	$9, \pm 92$ (9,5; 7-15)	$0,17 \pm 0,12$ (0,13; 0,033-0,34)	$111,67 \pm 9,87$ (112; 93-127)	$73,29 \pm 11,67$ (72,5; 60-100)
Картина дегенерации сетчатки (n=3)	$10,33 \pm 1,52$ (10; 9-12)	$0,2 \pm 0,16$ (0,25; 0,014-0,33)	$124 \pm 11,85$ (93; 73-94)	$86,67 \pm 11,84$ (93; 73-94)
Нейроретинопатия (n=1)	11	0,1	118	81
Ретинопатия (N=1)	6		117	82
Неврологическая дисфункция				

Без патологии (n=20)	9,21±2,15 (8; 7-15)	0,15±0,07 (0,13; 0,1-0,25)	108,68±8,61 (112; 93-121)	69,58±8,06 (70; 60-84)
ДЦЭ в ст. компенса- ции (n=6)	11±1,67 (11; 9-14)	0,16±0,16 (0,1; 0,033-0,34)	120,67±5,09 (120,5; 114-127)	82,5±11,4 (83; 62-95)
ДЦЭ в ст. субкомпен- сации (n=1)	12	0,33	127	94
НЦД (n=4)	10,67±2,08 (10; 9-13)	0,13±0,17 (0,13; 0,01-0,25)	123,33±4,73 (125; 118-127)	88,67±14,01 (93; 73-100)

Таким образом, прогнозирование дебюта и клинического течения ПЭ остается крайне сложным, зачастую, не реальным. Отсутствие полных представлений об этиопатогенезе ПЭ являются причиной несвоевременной диагностики и, соответственно, лечения. Крайне сложно оценить временной интервал, в течение которого организм женщины подвергался воздействиям, обусловленными ПЭ. Если рассматривать наиболее продолжительные сроки, то ПЭ с учетом до- и послеродового воздействия могла негативно влиять на функцию органов и систем женщины до 24 недель. Исходя из отсутствия представлений об индивидуальной толерантности женщины к данным нарушениям, невозможно определенно прогнозировать исходы в кратко- и долгосрочных перспективах.

Считаем, что необходимо учитывать “контрольные точки» ПЭ, тем более тяжелой. ПЭ может быть не только тяжелой, но и ранней, что определяет ее риски и необходимость выбора тактики лечения: 1) пролонгирования беременности в интересах зрелости плода и увеличения заведомо известных рисков критического нарушения функций матери вследствие обусловленного ПЭ микроциркуляторного кризиса, или 2) родоразрешение женщины с рисками незрелости плода.

Очевидно, что своевременная диагностика ПЭ и ее тяжести, выбор оптимального срока и метода родоразрешения позволяют избежать "точку невозврата" в плане обратимости нарушений, обусловленных ПЭ. Необходимо обеспечение реабилитации женщин, перенесших ПЭ, не только после родоразрешения в условиях перинатального центра, но и далее на амбулаторном этапе

совместно со смежными специалистами. При наличии фертильных планов, обязательна индивидуализированная прегравидарная и прекоцепционная подготовка с учетом характера рубца на матке, перенесенного инструментального опорожнения матки, консультированием у профильных смежных специалистов.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования в перспективе поиска высокоинформативных маркеров прогноза тяжелой ПЭ были проанализированы клинико-анамнестические особенности пациенток групп сравнения, оценены особенности течения беременности, проведено сравнение уровня плацентарного и ангиогенных факторов, клинической характеристики ПЭ в зависимости от тяжести и срока беременности при ее дебюте, родоразрешения, состояния новорожденного, особенностей послеродового периода, наличия и степени выраженности неврологической дисфункции и изменений глазного дна после родоразрешения, доплерометрии артерий глаза, почек как демонстрации общего периферического сосудистого сопротивления, в динамике прослежены особенности реконвалесценции после родов изменений, обусловленных ПЭ.

В результате полученных данных были получены следующие особенности, отличающие пациенток с тяжелой ПЭ от умеренной.

4.1. Предиктивная значимость прегестационных факторов в вероятных рисках развития ПЭ различного дебюта и тяжести

Доля жительниц мегаполиса (Краснодара) с тяжелой ПЭ была достоверно выше, чем умеренной (50% и 0% соответственно, $\chi^2=49,29$, $p<0,0001$). Выявлена связь между семейным положением пациенток и риском тяжелой ПЭ (ОШ=16,5(95% ДИ 1,09-250,19). Для женщин с тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной отмечена более ранняя явка в женскую консультацию на учет ($8,09\pm 2,21$ и $15,6\pm 10,55$ недель соответственно, $p=0,03$).

С помощью обучения нейронных сетей установлена значимая нелинейная связь между совокупностью анамнестических данных (возраст женщины, ее ИМТ, возраст мужа, число беременностей в анамнезе, включая настоящую,

срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию) и дебютом ПЭ (ранним или поздним), которые по отдельности при межгрупповом сравнении были сопоставимы. Правильность получения правильных ответов для поздней ПЭ составила 100%, для ранней – 75% для сети RBF 5-5-2 и 100% для сетей MLP 5-4-2 и RBF 5-5-2 (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Правильность обучения нейронных сетей для прогноза дебюта ПЭ по анамнестическим данным

Название сети	Точность обучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации Output activation
RBF 5-5-2	90,9091	50,000	100,00	RBFT	SOS	Gaussian	Identity
MLP 5-4-2	100,000	100,00	100,00	BFGS 21	SOS	Exponential	Identity
RBF 5-5-2	100,000	50,00	100,00	RBFT	SOS	Gaussian	Identity

При помощи оценки профилей апостериорной вероятности и желательности (Рисунок 4.1) установлены значения, соответствующие минимальной, максимальной или седловой точке вероятных данных (критические значения).

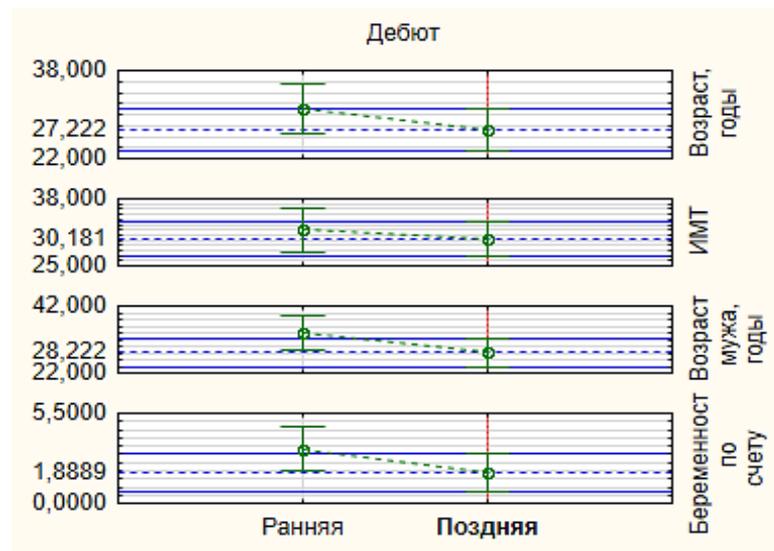


Рисунок 4.1 – Профили апостериорной вероятности для анамнестических пациенток м ранней и поздней ПЭ

Дискриминантный анализ показал, что достоверными предикторами тяжести или дебюта ПЭ является сочетание анамнестических факторов – возраст пациентки и ее мужа, число беременностей в анамнезе, включая настоящую, срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Дискриминация пациенток с ПЭ с различной тяжестью и дебютом по анамнестическим данным. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	По тяжести		По дебюту		
	ПЭ тяжелая	ПЭ умеренная	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя тяжелая	ПЭ поздняя умеренная
к для возраста пациентки	12,1555	14,652	10,9178	11,1975	13,370
к для возраста мужа	-8,2924	-10,218	-7,3057	-7,6735	-9,287
к для срока беременности при 1-й явке в ЖК	9,5945	11,666	8,6924	8,8200	10,666
Константа	-88,3627	-122,898	-83,0044	-81,2278	-112,892
Точность прогноза, %	100	100	83,33	75	100

С учетом различий возраста и ИМТ пациенток, возраста мужа и паритета при различном месте жительства, семейном положении и ПП, указанных во II главе, на основании дискриминантного анализа была оценена возможность прогноза ПЭ различной степени тяжести и дебюта. Выявлено, что комбинация данных параметров была не информативна в дифференцировке ПЭ различной степени тяжести и дебюта (точность прогноза ранней ПЭ 66,67%, поздней тяжелой - 60%, умеренной – 0%), однако с учетом семейного положения (зарегистрированный брак), точность прогноза поздней тяжелой ПЭ составила 80%, с учетом места жительства (Краснодарский край) точность прогноза поздней тяжелой и умеренной ПЭ составила 100%, с учетом преконцепцион-

ной подготовки (проводилась) точность прогноза поздней тяжелой и умеренной ПЭ составила так же составила 100% (Таблица 4.3). Таким образом, было подтверждено представление о том, что поздняя ПЭ в своем патогенезе имеет конституционные и анамнестические предпосылки, отличающие ее от ранней.

Таблица 4.3 – Классификация пациенток с ПЭ с различной тяжестью и дебютом по анамнестическим данным. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр дискриминантного уравнения	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя тяжелая	ПЭ поздняя умеренная
Для всех			
к для возраста пациентки	0,6193	0,6975	0,7439
к для ИМТ	1,3877	1,3599	1,3844
к для возраста мужа	0,6116	0,4701	0,3828
к для число беременностей в анамнезе	-2,6861	-3,0474	-2,8843
Константа	-38,6544	-34,9141	-34,9896
Точность прогноза, %	66	60	0
Для состоящих в зарегистрированном браке			
к для возраста пациентки	0,9645	0,9862	0,8841
к для ИМТ	1,5144	1,4584	1,3925
к для возраста мужа	0,1084	0,0357	0,1205
к для число беременностей в анамнезе	-1,5379	-1,9855	-2,1730
Константа	-39,3505	-35,0138	-32,9591
Точность прогноза, %	66,67	80	33,33
Для жительниц Краснодарского края			
к для возраста пациентки	-0,5377	0,0204	0,3690
к для ИМТ	0,6609	0,8486	1,0288
к для возраста мужа	1,1309	0,4136	-0,0664
к для число беременностей в анамнезе	-1,0258	-1,1446	-1,3615
Константа	-21,0933	-19,6803	-20,0869
Точность прогноза, %	66,67	100	100
Для получавших преконцепционную подготовку			
к для возраста пациентки	7,0999	7,3448	9,2938
к для ИМТ	2,1135	2,2730	2,8169
к для возраста мужа	-4,1227	-4,5748	-6,0069
к для число беременностей в анамнезе	-4,8145	-4,9962	-5,6639
Константа	-67,8120	-64,7648	-96,3263

Параметр дискриминантного уравнения	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя тяжелая	ПЭ поздняя умеренная
Точность прогноза, %	66,67	100	100

Таким образом, клинико-anamnestические факторы в различной комбинации могут по-разному влиять на риски развития ПЭ, являются крайне важными для составления прогноза ее тяжести и дебюта, требующих учета при планировании, ведении беременности и своевременной диагностики вероятных осложнений.

4.2. Предиктивная значимость гестационных факторов в вероятных рисках развития ПЭ различного дебюта и тяжести

При оценке течения настоящей беременности показано, что фактором риска ранней ПЭ в сравнении с поздней тяжелой является наличие ЖДА во II триместре беременности (OR = 1,88 (95% ДИ 1,08-3,26)).

Анализ частоты угрозы невынашивания беременности у пациенток групп сравнения не представил достоверных различий в I-II триместрах беременности. Установлено, что гестагенотерапия в комплексе сохраняющей терапии ассоциирована с повышением вероятного риска тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной (OR=1,7 (95% ДИ 1,24-2,33)), с поздней тяжелой ПЭ в сравнение с ранней (OR=1,82 (95% ДИ 1,20-2,74)).

Несмотря на то, что количество пациенток групп исследования с угрозой невынашивания беременности в I-II триместре была сопоставима, и срок отмены гестагенов значимо не отличался при межгрупповом сравнении, получена модель математического прогноза тяжести ПЭ по сроку беременности при отмене гестагенов, независимо от дебюта (значимость модели $\chi^2=3,99$, $p=0,0458$):

$$y = \exp(-42,23263447968 + (2,6395453987767) * x) / (1 + \exp(-42,23263447968 + (2,6395453987767) * x)),$$

где x - срок беременности при отмене гестагенов; точность прогноза тяжелой ПЭ 100% (Рисунок 4.2).

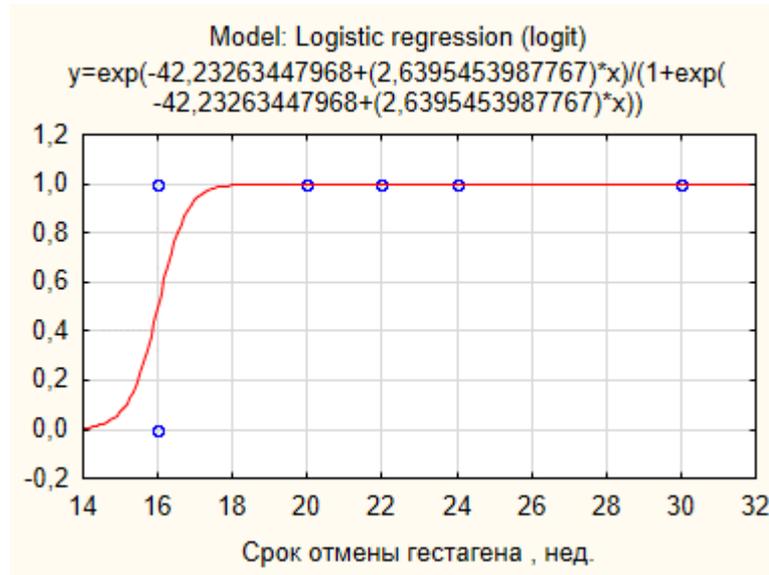


Рисунок 4.2 – Модель математического прогноза тяжести ПЭ по сроку беременности при отмене гестагенов, при $y > 0,5$ – вероятен риск тяжелой ПЭ, при $y < 0,5$ – умеренной ПЭ. Точка отсечения 16 недель

Аналогичная модель прогноза для дебюта ПЭ в целом оказалась незначимой ($\chi^2 = 0,42$, $p = 0,52$), но точность прогноза для поздней ПЭ составила 100% (срок беременности при отмене гестагенов 14 недель и более), но 0% для ранней.

Данный результат свидетельствует о наличии у пациенток с последующим развитием ПЭ длительной и выраженной симптоматики угрожающего выкидыша или преждевременных родов, требующих продолжительного назначения гестагенов в комплексе сохраняющей терапии. В подтверждение данного предположения установлена прямая корреляционная связь между степенью зрелости шейки матки (по Бишоп) при развитии ПЭ и сроком отмены гестагена (недели) ($r = 0,59$) (Рисунок 4.3). Однако данная связь была сопряжена с тяжелой ПЭ, но не с умеренной.

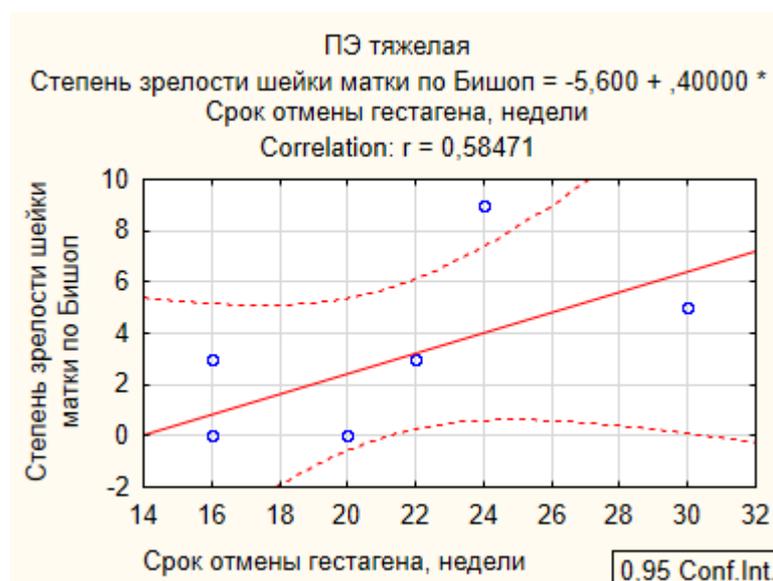


Рисунок 4.3 – Линейная корреляционная связь между зрелостью шейки матки и сроком беременности при отмене гестагенотерапии

Данный результат дальнейшего изучения патогенеза угрожающего самопроизвольного выкидыша или ранних преждевременных родов у пациенток с последующим развитием ПЭ различной степени тяжести и дебюта.

При оценке плацентарных и ангиогенных факторов роста (PIGF, VEGF-A и рецепторов VEGF) у пациенток с диагностированной тяжелой или умеренной ПЭ установлено достоверное различие только между уровнем рецепторов VEGF ($p=0,045$). Показана значимая линейная корреляционная связь между уровнем PIGF и сроком беременности при тяжелой поздней ПЭ: срок беременности при поступлении = $36,711 + ,01411 * \text{PIGF}$; $r = 0,9678$; $p = 0,0069$; $r^2 = 0,9367$.

Модель математического прогноза тяжести ПЭ по значению уровню рецепторов VEGF оказалась в целом не достоверной ($\chi^2=3,25$, $p=0,072$), однако значимость прогноза тяжелой ПЭ составила 91,67%, умеренной ПЭ – 40%, в целом – 76,47%, что требует последующего изучения. Уравнение выглядит следующим образом:

$$y = \exp(1,9215719177132 + (-,4868167023437) * x) / (1 + \exp(1,9215719177132 + (-,4868167023437) * x)), \quad \text{при } y > 0,5 - \text{вероятно тяжелое течение ПЭ (Рисунок 4.4).}$$

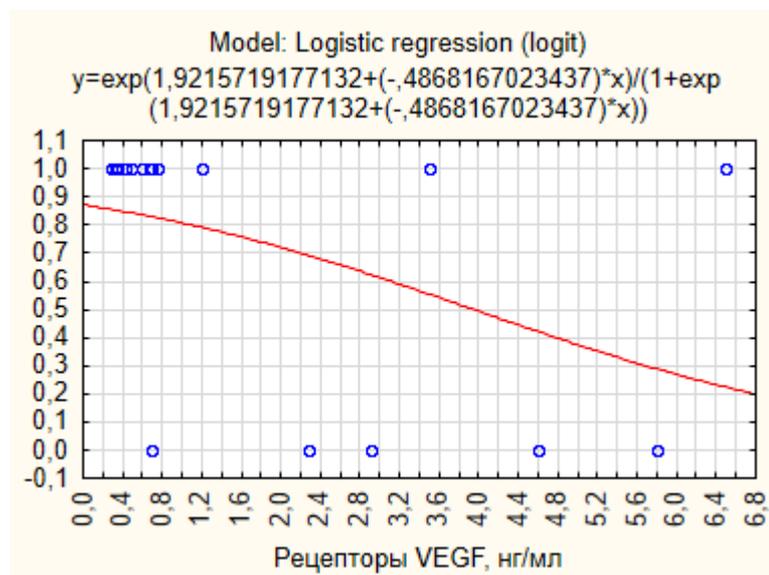


Рисунок 4.4 – Модель математического прогноза тяжести ПЭ по уровню рецепторов VEGF. Точка отсечения 4,0 нг/мл

Аналогичные модели прогноза дебюта ПЭ оказались неинформативными ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что уровни PIGF, рецепторов VEGF и VEGF-A оказались неинформативными индивидуальными предикторами дебюта ПЭ, а уровни PIGF и VEGF-A – тяжести ПЭ, на основании дискриминантного анализа были получены модели классификации тяжести ПЭ с точностью прогноза тяжелой ПЭ 91,67% и дебюта ПЭ с точностью прогноза поздней ПЭ 80% (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Классификация пациенток с ПЭ с различной тяжестью и дебютом по уровню PIGF, рецепторов VEGF и VEGF-A. Уравнения дискриминантной функции

Параметр уравнения	По тяжести		По дебюту	
	ПЭ тяжелая	ПЭ умеренная	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя
к для PIGF	0,01399	0,01080	0,01547	0,01230
к для рецепторов VEGF	0,78519	1,13901	0,84660	0,84741
к для VEGF-A	-0,00440	0,00338	-0,00520	-0,00183
Константа	-1,97722	-4,14715	-2,81111	-2,19529

Параметр уравнения	По тяжести		По дебюту	
	ПЭ тяжелая	ПЭ умеренная	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя
Точность прогноза, %	91,67	40	42,86	80

Таким образом, при развившейся поздней ПЭ на основании трех маркеров (плацентарного и ангиогенного) представилось возможным прогнозировать ее тяжесть с высокой точностью прогноза (91,67%). При развившейся тяжелой ПЭ данные маркеры оказались сопоставимыми при раннем и позднем дебюте.

ИАЖ явился неинформативным предиктором дебюта ПЭ (значимость модели $\chi^2=0,098$, $p=0,75$), но позволил с точностью прогноза 100%, как для тяжелой, так и для умеренной ПЭ, создать модель математического прогноза тяжести ПЭ ($\chi^2=6,23$ $p=0,012$) (рис 4.5) на основании уравнения бинарной логистической регрессии, где x – ИАЖ: $y=\exp(-22,65095359425+(3,144486426153)*x)/(1+\exp(-22,65095359425+(3,144486426153)*x))$.

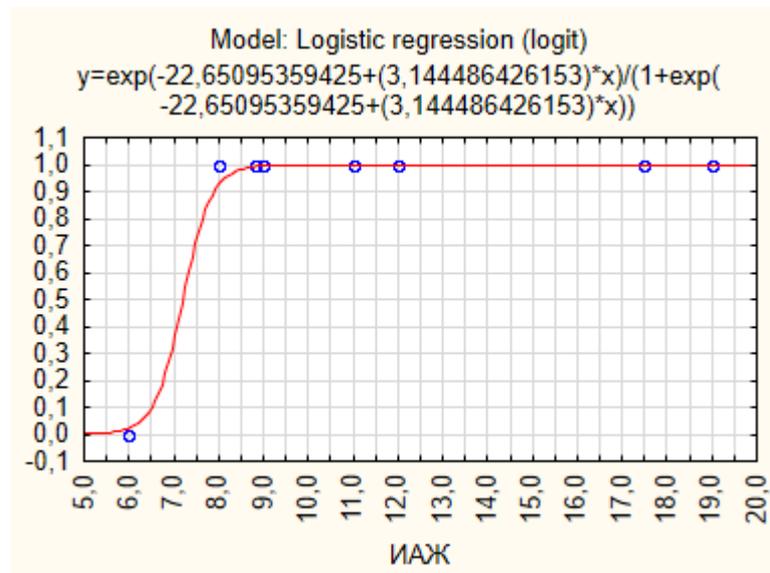


Рисунок 4.5 – Модель математического прогноза тяжелой или умеренной ПЭ по ИАЖ, при $y<0,5$ вероятен риск тяжелой ПЭ, при $y>0,5$ – умеренной. Точка отсечения 7,0 см

Наличие маловодия не явилось значимым фактором при дифференцировке рисков тяжелой и умеренной ПЭ, но сопряжено с ранним дебютом при тяжелом течении ПЭ ($\chi^2=34,59$, $p<0,001$).

ЗРП 2 ст. оказалась сопряженной с тяжелой ПЭ в отличие от умеренной ($\chi^2=19,56$, $p<0,001$), в большей степени - при ранней ПЭ в сравнении с поздней ($\chi^2=11,18$, $p<0,001$). Срок беременности при впервые выявленной ЗРП позволил создать информативную модель математического прогноза дебюта ПЭ ($\chi^2=3,82$, $p=0,05$) с точностью прогноза, как для ранней ПЭ, так и для поздней ПЭ 100%, основанную на уравнении логистической регрессии, где x – срок беременности при впервые выявленной ЗРП: $y=\exp(-960,451722+(30,228235032847)*x)/(1+\exp(-960,451722+(30,228235032847)*x))$ (Рисунок 4.6).

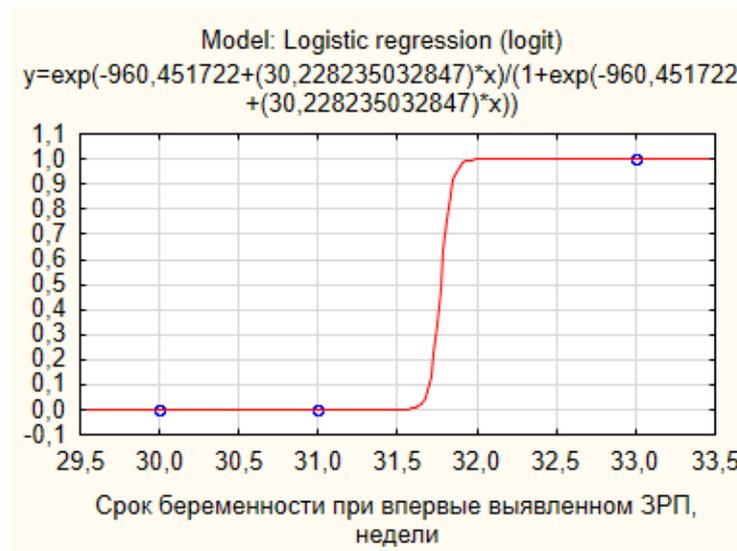


Рисунок 4.6 – Модель математического прогноза дебюта ПЭ по сроку беременности при впервые выявленной ЗРП, при $y<0,5$ вероятен риск ранней ПЭ, при $y>0,5$ – поздней. Точка отсечения 31-32 недель

Только при тяжелой ПЭ выявлена ДЦЭ III ст. ($\chi^2=2,14$, $p=0,144$), ДЦЭ II ст. ($\chi^2=53,91$, $p<0,001$) и ретинопатия беременных ($\chi^2=14,09$, $p<0,001$). ДЦЭ III ст. была выявлена только при ранней ПЭ в сравнении с поздней ($\chi^2=6,7$, $p=0,0096$). Ранняя ПЭ в сравнении с поздней тяжелой ПЭ сопряжена с повы-

шенным риском ДЦЭ II ст. (OR=6,14 (95% ДИ (3,27-11,54), ангиопатии сетчатки 1Б ст. (OR=2,59 (95% ДИ (1,17-5,73) и ретинопатия беременных (OR=3,34 (95% ДИ (1,43-7,81).

Тяжелая ПЭ, в отличие от умеренной ПЭ, сопряжена со значимым риском развития выраженных полиорганных нарушений ($p < 0,05$): диффузных изменений печени ($\chi^2=53,91$), гидроперикарда ($\chi^2=37,82$), пиелозктазии ($\chi^2=24,48$), двустороннего гидроторакса ($\chi^2=11,52$), гидроперитонеума ($\chi^2=9,04$), паранефрального выпота ($\chi^2=4,98$).

Зрелость шейки матки, сопоставимая при тяжелой и умеренной ПЭ ($p=0,74$), но значительно отличается при ранней и умеренной ПЭ ($p=0,028$) (Рисунок 4.7).

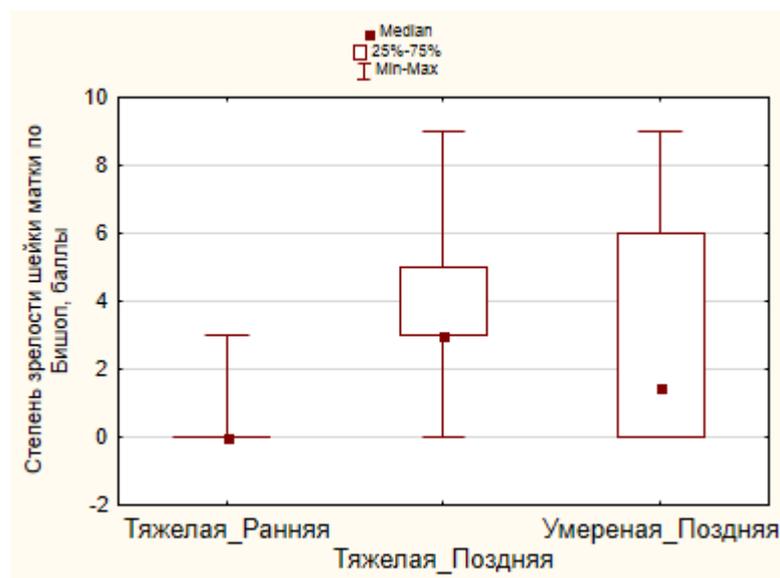


Рисунок 4.7 - Сравнительная оценка зрелости шейки матки при ПЭ различной степени тяжести и сроке дебюта

Степень зрелости шейки маки позволила при помощи бинарной логистической регрессии создать информативную модель прогноза дебюта ПЭ, независимо от тяжести ($\chi^2=5,79$, $p=0,016$): $y = \exp(,72510192764546 + (-,6732386150597) * x) / (1 + \exp(,72510192764546 + (-,6732386150597) * x))$ (Рисунок 4.8). Однако точность модели в целом составила 75%, для ранней ПЭ – 85,71%, для поздней – 66,67%.

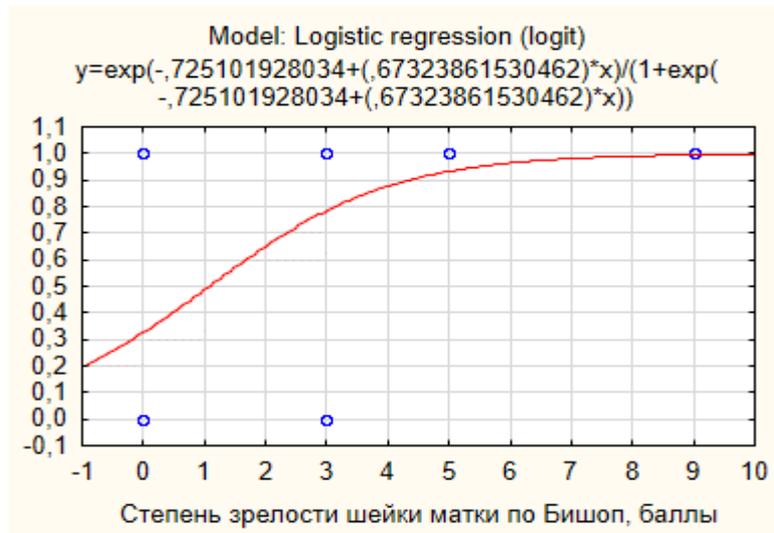


Рисунок 4.8 – Модель математического прогноза ранней или поздней ПЭ по зрелости шейки матки, при $y < 0,5$ – вероятен риск ранней ПЭ, при $y > 0,5$ – поздней. Точка отсечения 1,0 балл

Степень зрелости шейки матки позволила создать информативную математическую модель прогноза вероятного риска дебюта тяжелой ПЭ - раннего или позднего ($\chi^2=6,68$, $p=0,01$): $y = \frac{\exp(1,8471651813075 + (-,9049103224043) \cdot x)}{1 + \exp(1,8471651813075 + (-,9049103224043) \cdot x)}$ (Рисунок 4.9). Точность модели в целом составила 83,33%, для ранней тяжелой ПЭ – 85,71%, для поздней тяжелой ПЭ – 80,0%.

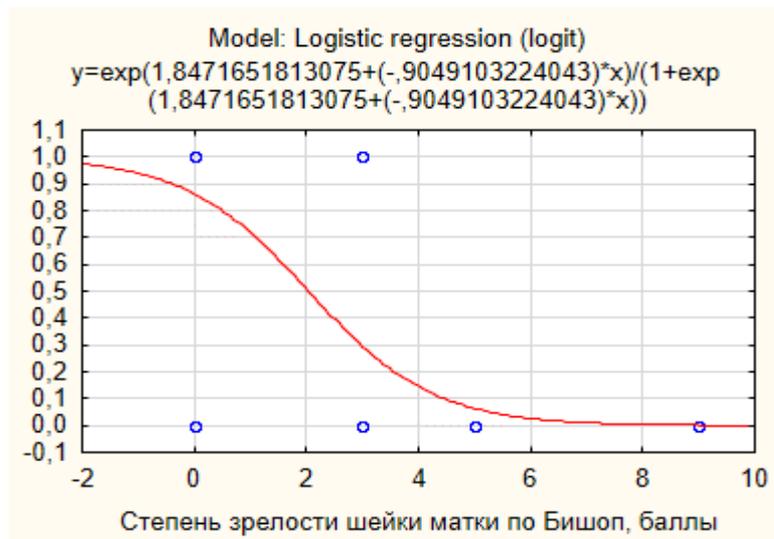


Рисунок 4.9 – Модель математического прогноза ранней или поздней ПЭ по зрелости шейки матки, при $y < 0,5$ – вероятен риск поздней тяжелой ПЭ, при $y > 0,5$ – ранней тяжелой ПЭ. Точка отсечения 2,0 балла

Систолическое и диастолическое давления оказались неинформативны при построении моделей математического прогноза дебюта и тяжести ПЭ как при использовании бинарной логистической регрессии, несмотря на то, что показатели систолического АД при ранней ПЭ могли достигать 200 мм.рт.ст. (Рисунок 4.10), ($\chi^2=0,07$, $p=0,97$), так и при дискриминантном анализе (Wilks' Lambda=0,73, $p=0,37$).

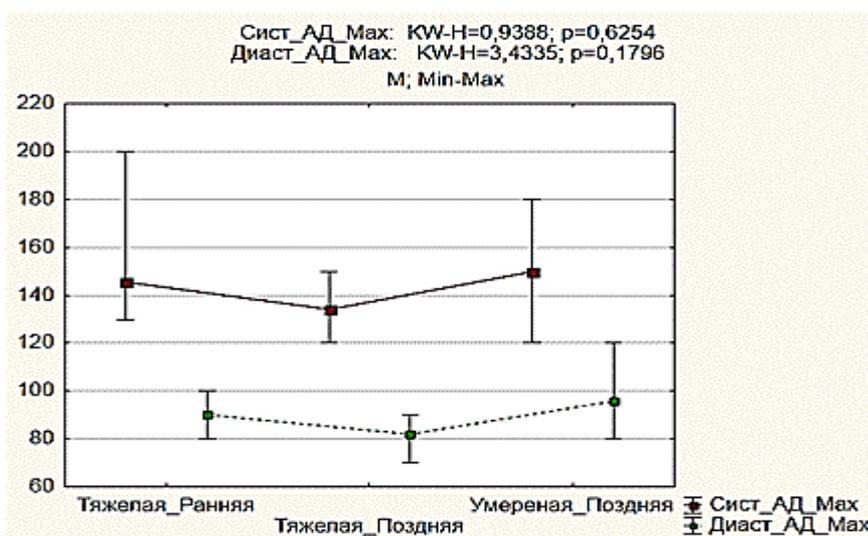


Рисунок 4.10 - Сравнительная оценка артериального давления при ПЭ различной степени тяжести и сроке дебюта

Установлено, что артериальное давление при тяжелой ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта, варьировало в зависимости от перенесенной транспортировки женщины (Таблица 4.5). Значения систолического и диастолического АД были сопоставимы для женщин, доставленных медицинской эвакуацией, направленных врачом ЖК или обратившихся самостоятельно. Для женщин, доставленных БСМП, было характерно наибольшее значение систолического АД, которое достоверно превышало значения при самообращении ($p=0,011$) и при направлении врачом ЖК ($p=0,01$), и диастолического АД, достоверно превышающего значения при самообращении ($p=0,034$). Данный результат доказывает известные сведения о том, что транспортировка женщины с тяжелой ПЭ оказывает влияние на артериальную гипертензию, что

обосновывает необходимость более ранней диагностики ПЭ и своевременного направления в перинатальный центр соответствующего уровня для дальнейшего наблюдения, лечения и, если необходимо, родоразрешения.

Таблица 4.5 - Артериальное давление в зависимости от перенесенной транспортировки женщины

Способ обращения в ПЦ	Систолическое АД	Диастолическое АД
	М± SD (Min- Max)	М± SD (Min- Max)
БСМП	176,25±5,18 (170-180)	103,75±5,18 (100-110)
Медицинская эвакуация	167,07±21,42 (140-205)	101,46±9,63 (90-120)
Направлена врачом ЖК	160±16 (140-190)	97,22±9,43 (80-115)
Самообращение	157,5±18,03 (130-180)	95,83±8,75 (80-105)

Примечание: АД – артериальное давление; БСМП – бригада скорой медицинской помощи; ЖК – женская консультация ПЦ – перинатальный центр

Протеинурия явилась значимым дифференцирующим фактором для ПЭ с различным дебютом и тяжестью (Wilks' Lambda=0,446, p=0,028). Были получены профили апостериорной вероятности развития ПЭ с различной тяжестью и дебютом в зависимости от количества белка в суточном объеме или однократной порции мочи (Рисунок 4.11).

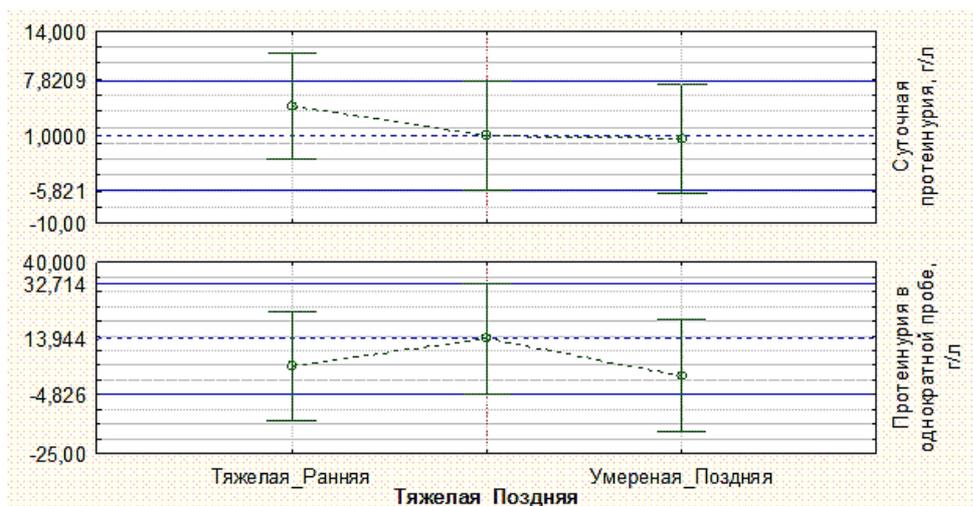


Рисунок 4.11 - Профили апостериорной вероятности развития ПЭ с различной тяжестью и дебютом в зависимости от протеинурии суточной или в однократной пробе

При помощи уравнения дискриминантной функции представилось возможным прогнозировать вероятный риск ПЭ с различной тяжестью и дебютом на основании протеинурии в суточном объеме и в однократной пробе (Таблица 4.6, рис. 4.12). Точность прогноза для тяжелой ПЭ оказалась низкой: для ранней ПЭ составила 71,43%, для тяжелой поздней – 60%.

Таблица 4.6 – Параметры уравнения дискриминантной функции для ПЭ различной тяжести и дебюта на основании протеинурии в суточном объеме и в однократной пробе

Параметр	Ранняя	Поздняя	
		Тяжелая	Умеренная
Суточная протеинурия	0,58073	0,18023	0,07367
Протеинурия в однократной пробе	0,09299	0,22499	0,02642
Константа	-2,45989	-2,8825	-1,26443
Точность прогноза, %	71,43	60	100

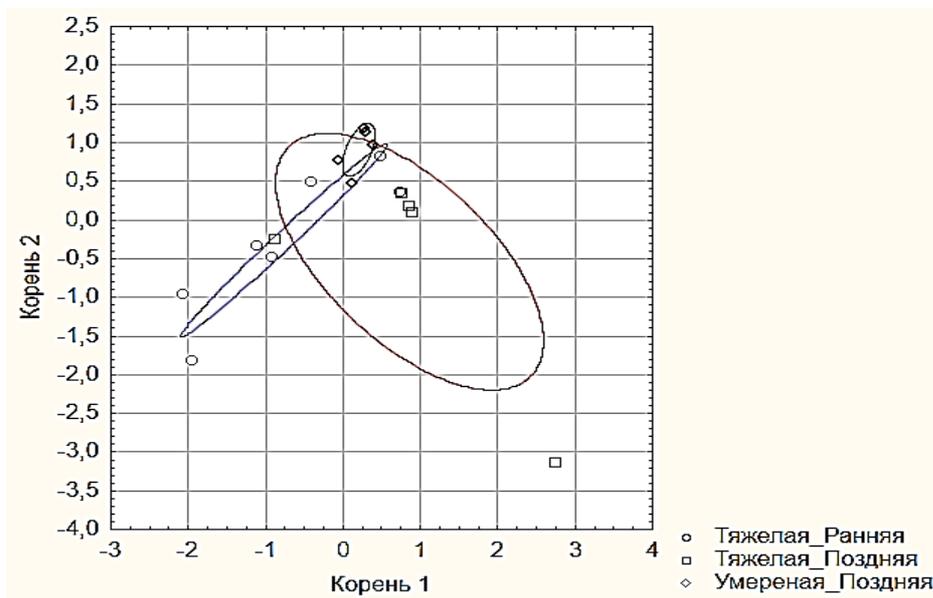


Рисунок 4.12 – Дискриминантный анализ тяжести и дебюта ПЭ по значениям протеинурии в суточном объеме и в однократной пробе. Канонические корни дискриминантной функции

Точность прогноза ПЭ в целом составляет 76%, и для тяжелой поздней ПЭ – 60%, тяжелой ранней ПЭ – 71,23%, для умеренной ПЭ – 100%. Таким образом, наличие протеинурии оказалось менее значимым фактором прогноза тяжелого течения ПЭ, тем более с поздним дебютом, чем отсутствие протеинурии для прогноза умеренной ПЭ.

Высокоинформативными маркерами прогноза тяжести ПЭ явились уровень фибриногена и количество тромбоцитов в крови (Wilks' Lambda=0,24, p=0,014) (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Дискриминация пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	ПЭ тяжелая	ПЭ умеренная
	Лямбда Уилкса=0,24, p=0,014	
к для фибриногена крови, г/л	10,3341	5,3859
к для количества тромбоцитов в крови, тыс./мл	-0,0335	0,0326
Константа	-30,5600	-18,8607
Точность прогноза, %	100	100

При помощи логистической регрессии были получены значимые модели математического прогноза вероятного риска тяжести ПЭ по значениям фибриногена ($\chi^2=5,98$ p=0,02) и количества тромбоцитов крови ($\chi^2=6,03$, p=0,014):

$y = \exp(-26,79346715716 + (5,2264394101016) * x) / (1 + \exp(-26,79346715716 + (5,2264394101016) * x))$, где x – уровень фибриногена крови (Рисунок 4.13, а),

$y = \exp(6,8108140757408 + (-0,0268295209792) * x) / (1 + \exp(6,8108140757408 + (-0,0268295209792) * x))$, где x – количество тромбоцитов крови (Рисунок 4.13, б);

и дебюта ПЭ по уровню фибриногена крови ($\chi^2=11,46$, p=0,0007):

$y = \exp(202,70530952272 + (-37,61646355085) * x) / (1 + \exp(202,70530952272 + (-37,61646355085) * x))$, где x – уровень фибриногена крови (Рисунок 4.13, в).

Точность прогноза для тяжелой и умеренной, ранней и поздней ПЭ составила 100%.

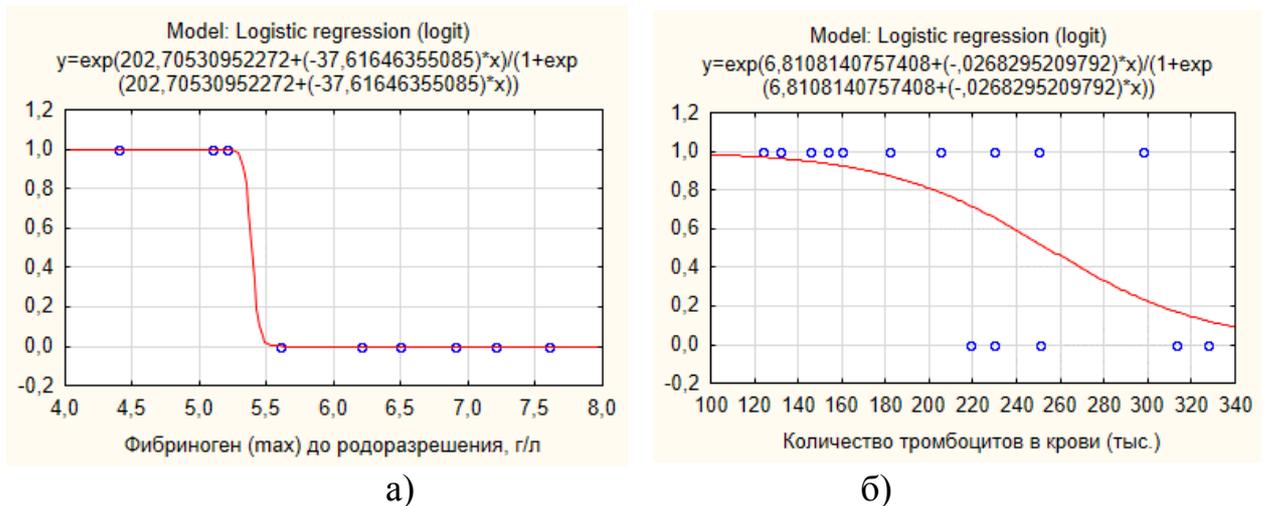


Рисунок 4.13 – Модель математического прогноза тяжести ПЭ по максимальному уровню фибриногена (точка отсечения 5,1 г/л) (а) и количества тромбоцитов (точка отсечения 250 тыс./мл) (б) крови, при $y > 0,5$ – вероятен риск тяжелой ПЭ, при $y < 0,5$ – умеренной ПЭ; дебюта ПЭ по уровню фибриногена (точка отсечения 5,1 г/л), при $y > 0,5$ – вероятен риск поздней ПЭ, при $y < 0,5$ – ранней

Несмотря на то, что такие параметры, как максимальное систолическое АД и диастолическое АД, ИР центральных артерий сетчатки, почечных и маточных артерий, до родоразрешения были сопоставимы у пациенток с ранней и поздней ПЭ, и самостоятельно не представляли предиктивной значимости, их комбинация позволила при помощи уравнения дискриминантной функции прогнозировать дебют ПЭ с точностью 100% (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании маркеров АД и ИР артерий сетчатки, почек и матки до родоразрешения

Параметр уравнения	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя
	Лямбда Уилкса=0,23, p=0,25	
к для систолического АД (max)	0,397	0,746
к для диастолического АД (max)	0,461	-0,173
к для ИР центральной артерии сетчатки, S	273,681	256,558
к для ИР центральной артерии сетчатки, D	-299,557	-273,031
к для ИР почечной артерии, S	-16,860	64,220
к для ИР почечной артерии, D	133,475	86,245
к для ИР маточных артерий, S	27,160	46,364
к для ИР маточных артерий, D	439,301	376,699
Константа	-238,888	-231,610
Точность прогноза, %	100	100

Недоношенный срок беременности требовал взвешенной оценки всех рисков при досрочном родоразрешении для новорождённого и при пролонгировании беременности для матери и плода (Рисунок 4.14).

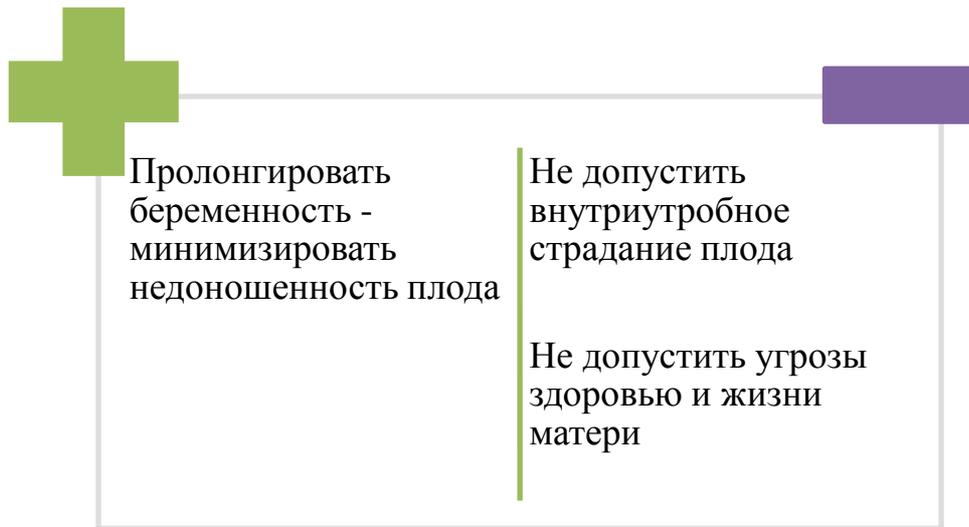


Рисунок 4.14 – «За» и «против» принятия решения о выжидательной тактике при тяжелой ПЭ

Новорожденные у 70% пациенток с тяжелой ПЭ были переведены в палату реанимационной терапии (ПРТ), 26% (у 3% срок беременности составил 38 недель и более) - интенсивной терапии (ПИТ), 4% - в физиологическое отделение. Срок беременности соответствовал тяжести состояния новорожденного после рождения, требующего перевода в соответствующее отделение (Таблица 4.9). При выжидательной тактике в интересах плода отмечалась обратная умеренная корреляционная связь между сроком беременности и временным интервалом от момента поступления в ПЦ до родоразрешения: $r = -0,048$, $p = 0,00001$ (Рисунок 4.15).

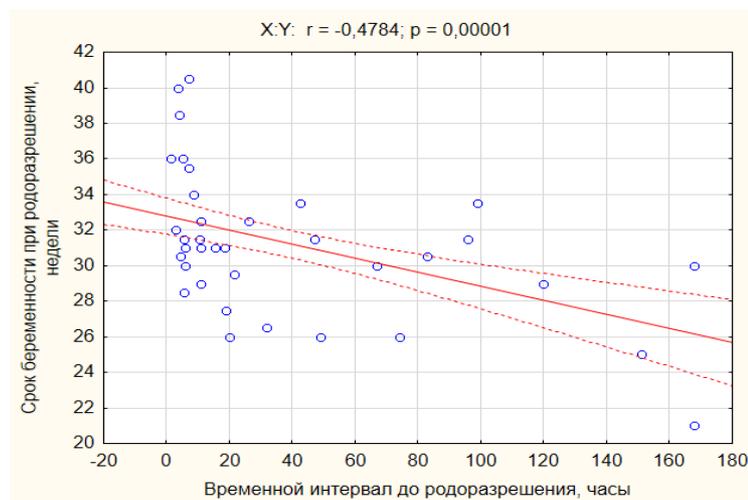


Рисунок 4.15 - Линейная связь между сроком беременности и временным интервалом от момента поступления в ПЦ до родоразрешения

Таблица 4.9 - Срок беременности, сопряженный с отделением для перевода новорожденного после рождения

Показатель (количество женщин - доля (%), число (n))	Срок беременности M±SD (Min-Max)
Отделение для перевода новорожденного после рождения	
ПРТ	30,48±2,6 (30-35,5)
ПИТ	36,83±1,29 (36-38,5)
Физиологическое отделение	40,25±0,29 (40-40,5)

Примечание: ПИТ – палата интенсивной терапии; ПРТ – палата респираторной терапии

При оценке состояния новорожденного на 1-й и 5-й минутах жизни по шкале Апгар только при тяжелой ПЭ, в отличие от умеренной, была установлена линейная корреляционная связь с ИР правой маточной артерии до родоразрешения. Отметим, что эта связь при ранней и поздней ПЭ была не только разной силы, но и разнонаправленной (Рисунок 4.16).

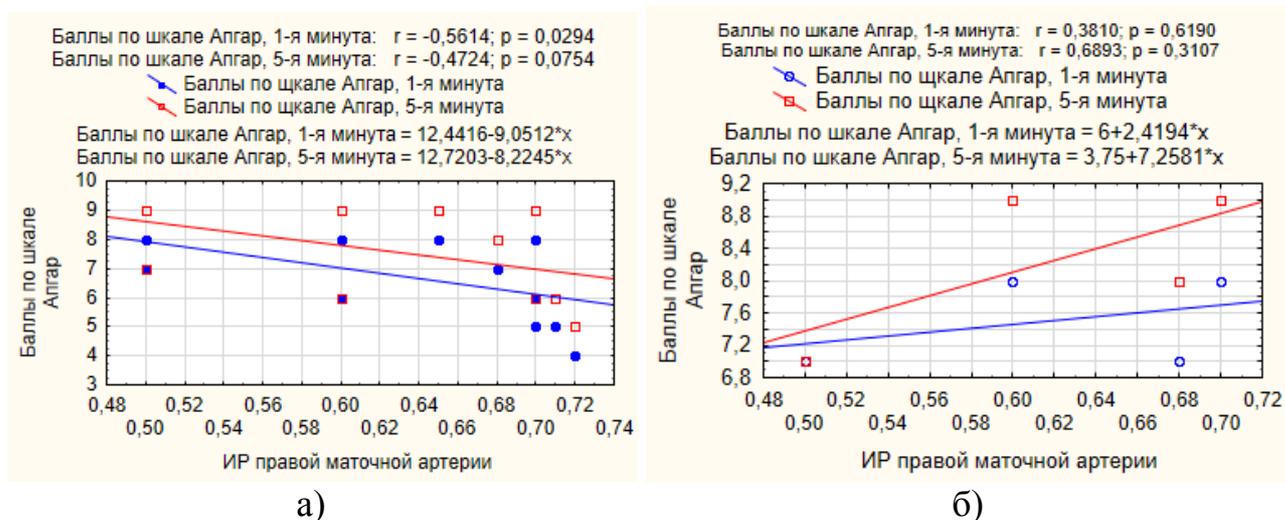


Рисунок 4.16 - Корреляционная связь между состоянием новорожденного на 1-й и 5-й минутах жизни по шкале Апгар и ИР правой маточной артерии до родоразрешения при тяжелой ранней (а) поздней (б) ПЭ

Так же, только при ранней ПЭ установлена отрицательная линейная корреляционная связь ($r=0,52$) между максимальным систолическим АД и оцен-

кой состояния новорожденного на 1-й минуте жизни (Рисунок 4.17). При тяжелой поздней ПЭ установлена не только несущественная связь ($r = ,06$), но и противоположной направленности. При умеренной ПЭ подобная связь отсутствовала вообще.

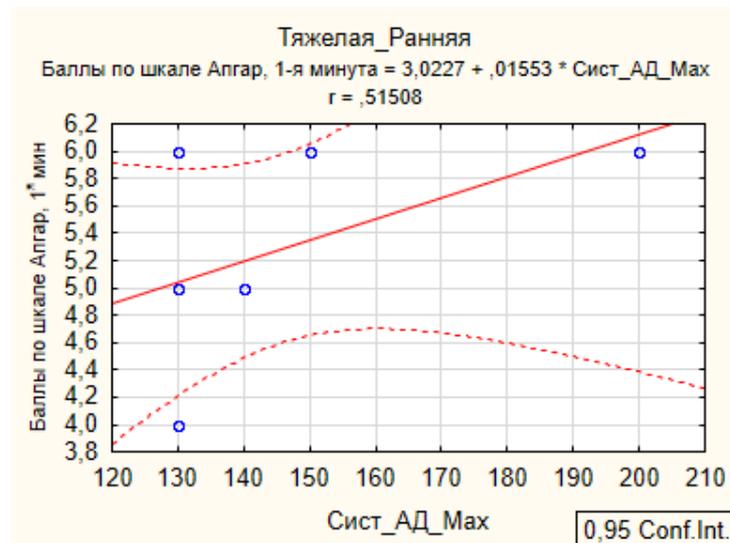


Рисунок 4.17 – Линейная корреляционная связь между максимальным систолическим АД и оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте жизни при ранней ПЭ

Значимая обратная линейная корреляционная связь была установлена между балльной оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и максимальным уровнем фибриногена сыворотки крови матери до родоразрешения (соответственно $r = -0,73$ и $r = -0,77$) (Рисунок 4.18). Зависимости от тяжести ПЭ или ее дебюта установлено не было.

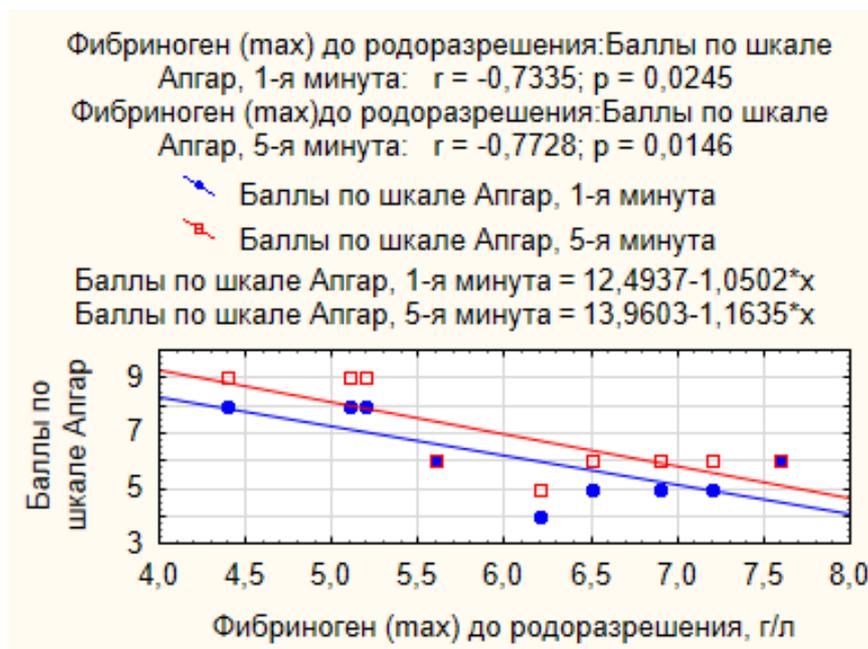


Рисунок 4.18 - Линейная корреляционная связь между состоянием новорожденного (баллы по шкале Апгар) на 1-й и 5-й минутах жизни и максимальным уровнем фибриногена сыворотки крови матери с ПЭ до родоразрешения

Аналогичных связей с другими маркерами ПЭ установлено не было.

Таким образом, было показано, что ПЭ вследствие гемодинамических нарушений (артериальной гипертензии и повышения ОПСС, отражающегося в повышении ИР сосудов матки в том числе) сопряжено с состоянием новорожденного на первых минутах жизни. Однако разный дебют тяжелой ПЭ может характеризоваться различающимися гемодинамическими изменениями. Согласно полученным данным, при ранней ПЭ в отличие от поздней повышение систолического АД и ИР правой маточной артерии сопряжены со снижением балльной оценки новорожденного по шкале Апгар, усугубляя тяжесть состояния, обусловленную недоношенностью. С учетом того, что при тяжелой ПЭ временной интервал выжидательной тактики мог достигать 144 часов (6 суток), крайне важных при недоношенности плода, влияние нарушений материнских кардиоваскулярных нарушений может быть причиной длительной гипоксии плода. При тяжелой ПЭ и выжидательной тактике крайне важно было

сопоставить риски для плода, обусловленные недоношенностью и/или внутриутробным страданием в условиях серьезных нарушений маточно-плацентарной гемодинамики, не допустив развития критических нарушений функции органов и систем матери. В рамках настоящего исследования не представляется возможным обосновать, почему более высокой ИР в правой, а не левой, маточной артерии был сопряжен с более низкими показателями балльной оценки по Апгар при ранней ПЭ и более высокими показателями – при тяжелой ПЭ. Полученный результат заслуживает внимания и требует последующего изучения в содружестве с врачами УЗ-диагностики и неонатологами.

4.3. Предиктивная значимость послеродовых факторов в особенностях реконвалесценции тяжелой ПЭ

Анализ особенностей послеродового периода выявил связь между тяжелой ПЭ и необходимостью инструментального опорожнения полости матки в послеродовом периоде ($\chi^2=19,45$, $p<0,0001$).

Время пребывания в перинатальном центре после родоразрешения, несмотря на значительно более высокие показатели при тяжелой ПЭ, чем при умеренной ($8,7\pm 2,54$ и $6,14\pm 0,69$, соответственно, $p=0,02$), при ранней, чем при тяжелой поздней ПЭ ($9\pm 2,24$ и $6,7\pm 2,0$, $p=0,04$), оказалось неинформативно для дискриминации (классификации) ПЭ в зависимости от тяжести и дебюта.

Время пребывания в перинатальном центре после родоразрешения явилось высокоинформативным параметром, отличающим тяжелую ПЭ от умеренной (Wilks' Lambda=0,725, $p=0,0307$). Получено уравнение дискриминантной функции, позволяющее на основании времени пребывания в перинатальном центре после родоразрешения классифицировать ПЭ с различной тяжестью: для тяжелой ПЭ $N = \text{Количество суток пребывания после родоразрешения в ПЦ} * 1,98143 - 8,68682$; для умеренной ПЭ $N = \text{Количество суток пребывания после родоразрешения в ПЦ} * 1,36542 - 5,18349$. Точность прогноза составляет в целом 76,47%, для тяжелой ПЭ 1000%, для умеренной – 20%.

Неврологическая дисфункция и состояние глазного дна после родоразрешения после родоразрешения являлись отражением реконвалесценции изменений, обусловленных ПЭ. В 1-е сутки после родоразрешения ДЦЭ I ст. сохранялась у пациенток всех групп с сопоставимой частотой. ДЦЭ II степени диагностирована только при ранней ПЭ у 15,63% пациенток, что значительно отличалось в сравнении с поздней тяжелой ПЭ ($\chi^2=11,08$, $p=0,0009$) и с умеренной ПЭ ($\chi^2=11,39$, $p=0,0007$). На 3-и сутки после родоразрешения только при ранней ПЭ сохранялись признаки ДЦЭ I ст. (у 25%), что достоверно отличалось в сравнении с поздней тяжелой ПЭ ($\chi^2=18,29$, $p<0,0001$) и с умеренной ПЭ ($\chi^2=18,8$, $p<0,0001$).

При оценке течения послеродового периода было показано, что тяжелая ПЭ с ранним дебютом в сравнении с поздним сопряжена с сохранением признаков неврологической дисфункции в виде ДЦЭ II ст. на 3-и сутки после родоразрешения ($\chi^2=2,04$, $p=0,15$).

Тяжелая ПЭ сопряжена с сохранением после родоразрешения признаков ретинопатии беременных в 1-е сутки ($\chi^2=14,97$, $p<0,001$) и в 3-и сутки ($\chi^2=3,61$, $p=0,058$). Установлено, что тяжелая ранняя ПЭ в сравнении с поздней ПЭ на 3-и сутки после родоразрешения сопряжена с сохранением признаков ретинопатии беременных ($\chi^2=11,08$, $p=0,0009$).

При оценке значимости доплерометрии артерий глаза, почек и матки были получены данные, подтверждающие повышение общего периферического сосудистого сопротивления у пациенток с ПЭ в зависимости от тяжести и срока ее дебюта. На основании доплерометрии выявлено значительное снижение ИР почечных сосудов после родоразрешения, как левых (с $0,72\pm 0,08$ до $0,58\pm 0,06$ соответственно, $p<0,0001$), так и правых (с $0,73\pm 0,08$ до $0,58\pm 0,07$ соответственно, $p<0,0001$). Следовательно, реконвалесценция после родоразрешения пациенток с ПЭ, независимо от ее тяжести и дебюта, отличается снижением ИР почечных артерий на 19% левой и на 21% правой, может рассматриваться объективным критерием динамики состояния родильницы с ПЭ. Установлена прямая корреляционная связь между ИР почечных сосудов до и

после родоразрешения ($r=0,51$, $p<0,05$). При умеренной ПЭ отмечена сильная обратная корреляционная связь между ИР правой почечной артерии до и после родоразрешения ($r=-0,96$, $p<0,05$). Получено уравнение линейной регрессии, позволяющее при умеренной ПЭ предположить вероятные значения ИР правой почечной артерии после родоразрешения по значениям до родоразрешения: ИР почечной артерии после родоразрешения (D) = 1,4175 - 1,161 * ИР: почечной артерии до родоразрешения (D).

ИР почечных артерий (правой и левой) позволил на основании дискриминантного анализа классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести с точностью прогноза для умеренной ПЭ 75 %, для тяжелой ПЭ 91,67% (Таблица 4.10). Аналогичная классификация по дебюту ПЭ оказалась малоинформативной – точность прогноза для ранней ПЭ составила 57,14%, для поздней – 77,78%.

Таблица 4.10 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании ИР почечных артерий до и после родоразрешения

Параметр уравнения	Тяжесть ПЭ		Дебют ПЭ	
	Тяжелая	Умеренная	Ранний	Поздний
к для ИР почечной артерии до родоразрешения, S	-27,2787	8,1047	-33,2506	1,7427
к для ИР почечной артерии до родоразрешения, D	90,0525	62,0787	92,5406	68,2524
к для ИР маточных артерий после родоразрешения, S	54,2802	84,4034	69,8055	68,4309
к для ИР маточных артерий после родоразрешения, D	90,8563	48,6943	78,5156	66,2410
Константа	-66,2036	-66,2577	-66,5746	-65,6443
Точность прогноза, %	91,67	75	57,14	77,78

Классификация пациенток с ПЭ по тяжести и дебюту на основании ИР почечных артерий до и после родоразрешения оказалась недостаточно информативной (точность прогноза для умеренной поздней ПЭ составила 75%, для тяжелой поздней - 40%, для ранней – 57,14%). Однако наличие нескольких дискриминантных функций и показатели канонических корней (Рисунок 4.19) демонстрируют наличие различий в ИР почечных артерий, зависящих от тяжести и дебюта ПЭ, требующих в перспективе отдельного изучения и обоснования патогенеза этих отличий.

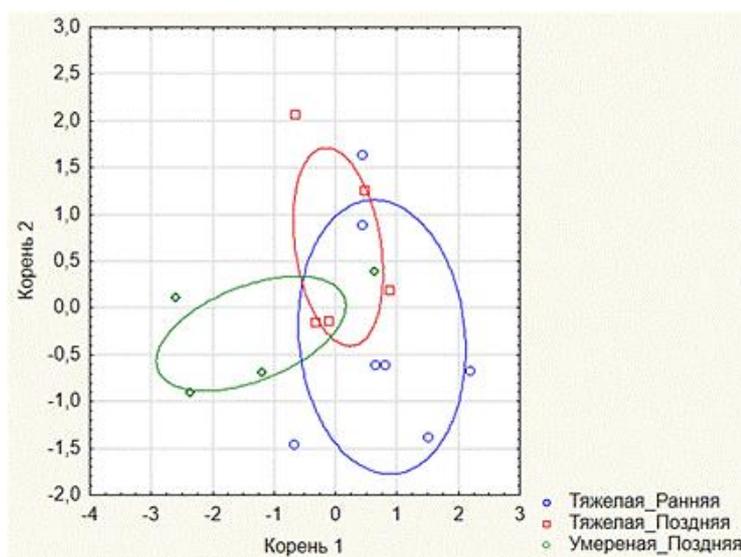


Рисунок 4.19 - Дискриминантный анализ тяжести и дебюта ПЭ по значениям ИР артерий почек. Канонические корни дискриминантной функции

При анализе доплерометрии артерий сетчатки достоверных отличий в показателях до и после родоразрешения, независимо от тяжести и дебюта ПЭ, установлено не было ($p > 0,05$). Однако, при тяжелой ПЭ установлена прямая корреляционная связь между ИР артерий сетчатки до и после родоразрешения, как левых ($r = 0,82$, $p < 0,05$), так и правых ($r = 0,78$, $p < 0,05$). Для умеренной ПЭ установлена связь только для артерии сетчатки левого глаза ($r = 0,998$, $p < 0,05$). ИР артерий сетчатки правого и левого глаза до и после родоразрешения на основании дискриминантного анализа позволили классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести, дебюту (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании ИР центральных артерий сетчатки до и после родоразрешения

Параметр уравнения	Тяжесть ПЭ		Дебют ПЭ	
	Тяжелая	Умеренная	Ранний	Поздний
к для ИР артерии сетчатки до родоразрешения, S	-26,2779	-10,8312	-20,1121	-8,6688
к для ИР артерии сетчатки до родоразрешения, D	97,8473	82,2107	92,5011	84,8125
к для ИР артерии сетчатки после родоразрешения, S	36,2443	22,5424	32,2111	28,3083
к для ИР артерии сетчатки после родоразрешения, D	-30,8866	-16,8973	-26,6070	-21,9184
Константа	-28,2855	-29,7840	-28,3680	-31,4173
Точность прогноза, %	100	50	57,14	88,89

Наличие нескольких дискриминантных функций, отношение канонических корней (рисунок 4.20) требует дальнейшего изучения патогенетической связи между ИР сосудов сетчатки у пациенток с ПЭ различной тяжести или дебюта до и после родоразрешения.

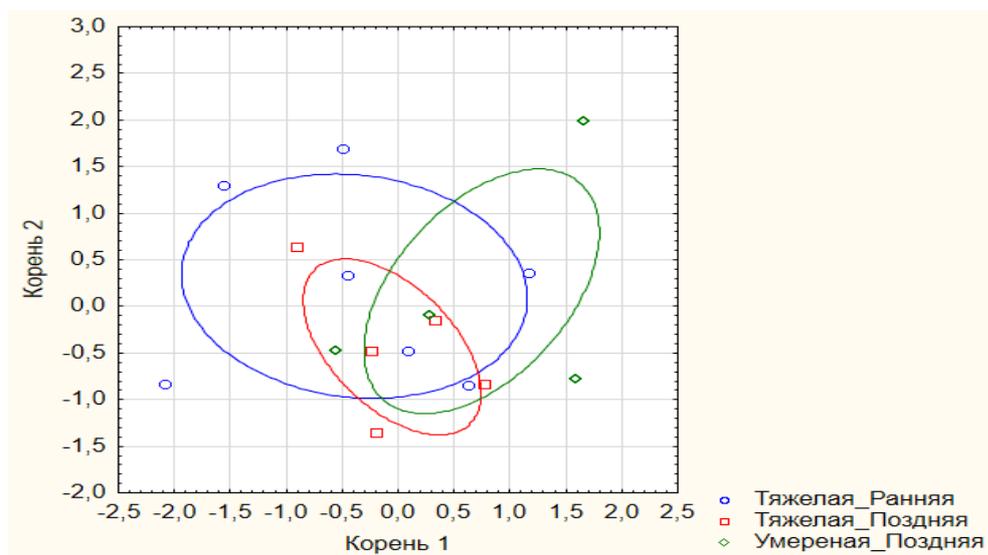


Рисунок 4.20 - Дискриминантный анализ тяжести и дебюта ПЭ по значениям ИР артерий сетчатки. Канонические корни дискриминантной функции

При анализе доплерометрии маточных артерий до родоразрешения при помощи автоматизированных нейронных сетей выявлена нелинейная связь с тяжестью ПЭ. Правильность обучения нейронных сетей составила от 86 % (Таблица 4.12). Правильность получения правильных ответов для тяжелой ПЭ составила 100%, для умеренной – 33%.

Таблица – 4.12. Результаты построения обучающихся нейронных сетей при сравнении доплерометрии маточных артерий до родоразрешения с тяжестью ПЭ

№ сети	Название сети	Точность обучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации Output activation
5	RBF 2-6-2	86	100	50	RBFT	SOS	Gaussian	Identity

Проведение дискриминантного анализа позволило классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту так же с различной точностью прогноза (таблица 4.13). Однако в модели с ИР левой и правой маточных артерий только ИР правой маточной артерии значим (Wilks' Lambda=0,88, p=0,048), и точность прогноза составляет 83,33% для ранней ПЭ, для тяжелой поздней – 50%, умеренной – 60%, что требует дальнейшего более целенаправленного изучения.

Таблица 4.13 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании ИР маточных артерий до и после родоразрешения

Параметр уравнения	Тяжесть ПЭ		Дебют ПЭ	
	Тяжелая	Умеренная	Ранний	Поздний

к для ИР маточной артерии до родоразрешения, S	5,2881	2,6613	-64,199	-40,1400
к для ИР маточной артерии до родоразрешения, D	79,1753	47,9067	147,887	111,8990
к для ИР маточной артерии после родоразрешения, S	184,8028	208,6829	270,523	248,2773
к для ИР маточной артерии после родоразрешения, D	-0,2972	2,7053	-27,647	-16,7238
Константа	-85,3156	-81,4622	-107,061	-91,9249
Точность прогноза, %	100	60	83,33	75

Графическая демонстрацией различий показателей доплерометрии маточных артерий до родоразрешения при умеренной ПЭ в сравнение с тяжелой ранней и поздней ПЭ продемонстрирована на рисунке 4.21.

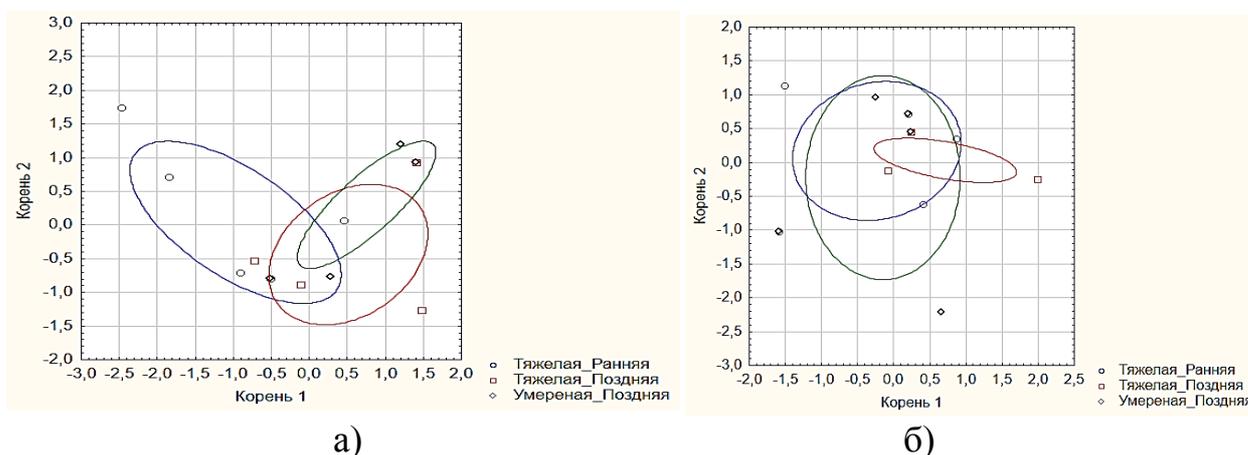


Рисунок 4.21. - Дискриминантный анализ тяжести и дебюта ПЭ по значениям ИР маточных артерий до родоразрешения (а) и после (б). Канонические корни дискриминантной функции

Таким образом, ИР сосудов почек, сетчатки матки, отражающие общее периферическое сосудистое сопротивление, обусловленное ПЭ, представляет перспективу для дальнейшего изучения, поиска и обоснования патогенетической связи между ПЭ различной тяжести или дебюта и данными параметрами, определение референсных значений для прогноза дебюта и тяжести, объективной оценки тяжести ПЭ, динамики ее реконвалесценции после родоразрешения

Чрезвычайно важным этапом настоящего исследования явилась оценка реконвалесценции женщин, перенесших тяжелую ПЭ.

Пациентки, перенесшие тяжелую ПЭ, могли обратиться к врачу ЖК через 7-15 недель после родоразрешения, несмотря на то, могли сохраняться признаки ретинопатии и ангиопатии сетчатки (26%), неврологические нарушения (35%), артериальная гипертензия со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. (16%).

Установлена связь между значениями протеинурии, артериального давления и наличием неврологической патологии (Рисунок 4.22).

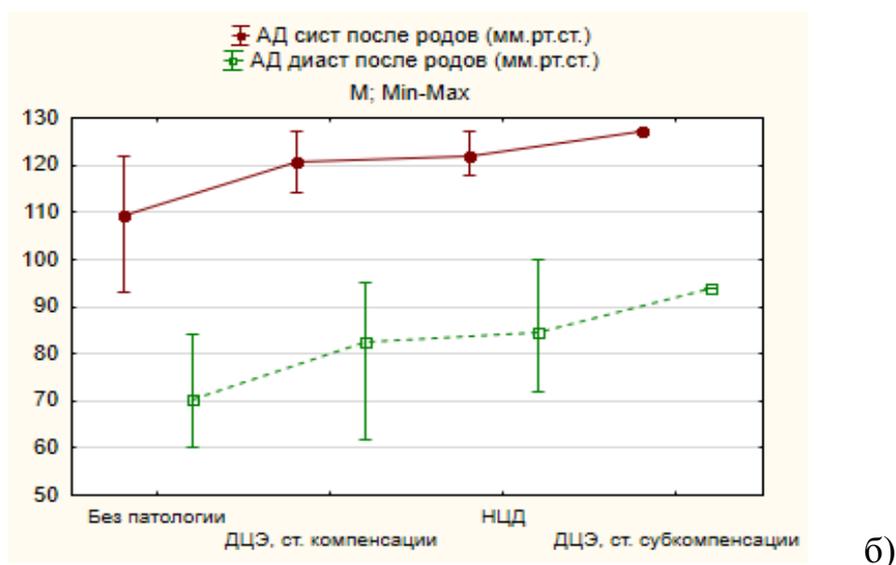
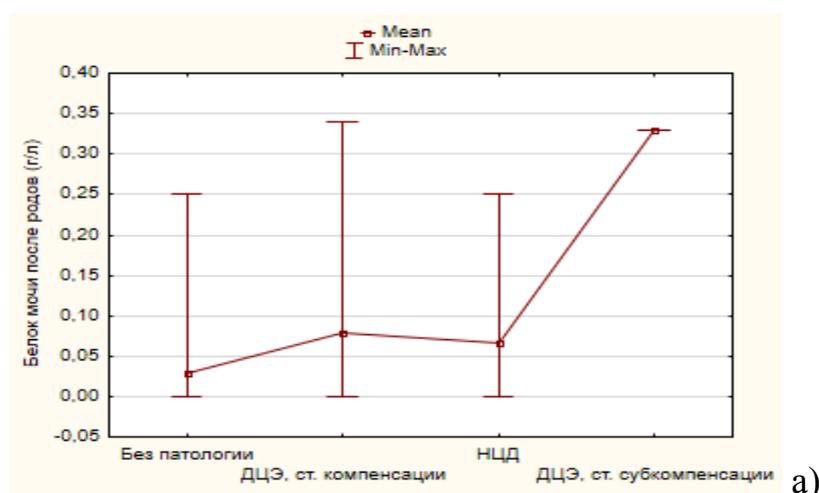


Рисунок 4.22 – Протеинурия (а) и артериальное давление (б) у пациенток, перенесших ПЭ, с сохраняющейся неврологической дисфункцией после 7-15 недель после родов

Получены уравнения дискриминантной функции, позволяющие по значениям протеинурии и артериального давления прогнозировать вероятный риск неврологической дисфункции (Таблица 4.14) через 7-15 недель после родов.

Таблица 4.14 – Дискриминация пациенток у пациенток, перенесших ПЭ, с сохраняющейся неврологической дисфункцией через 7-15 недель после родов. Уравнения дискриминантной функции

Параметр уравнения	Группы сравнения			
	Без патологии	ДЦЭ I ст.	НЦД	ДЦЭ II ст.
Белок мочи после родов (г/л)	Лямбда Уилкса=0,57, p=0,001			
Коэффициент	3,807772	10,02268	8,39108	41,95542
Константа	-0,527025	-2,06904	-2,35635	-9,69523
Точность прогноза, %	95	0	0	100
АД систолическое, мм.рт.ст.	Лямбда Уилкса=0,58, p=0,001			
Коэффициент	1,8033	1,990	2,012	2,094
Константа	-99,0657	-121,733	-124,806	-135,765
Точность прогноза, %	95	50	0	0
АД диастолическое, мм.рт.ст.	Лямбда Уилкса=0,59, p=0,002			
Коэффициент	0,7511	0,8814	0,9028	1,0043
Константа	-26,8711	-38,0335	-40,2233	-49,9752
Точность прогноза, %	100	33,33	0	0

При оценке состояния глазного дна через 7-15 недель после родов были выявлены различия в протеинурии (Рисунок 4.23, табл. 4.15).

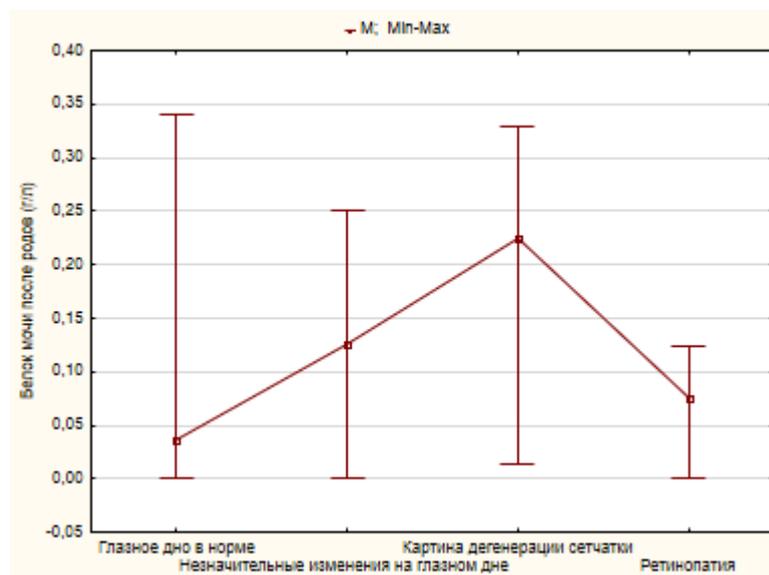


Рисунок 4.23 – Протеинурия у пациенток, перенесших ПЭ, с сохраняющимися изменениями на глазном дне через 7-15 недель после родов

Таблица 4.15 – Дискриминация пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее по протеинурии при оценке состояния глазного через 7-15 недель после родов. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	Группы сравнения			
	Норма	Незначительные изменения	Дегенерация сетчатки	Ретинопатия
Белок мочи после родов (г/л)	Лямбда Уилкса=0,73, p=0,029			
Коэффициент	3,516721	12,44123	22,36104	7,43156
Константа	-0,349811	-3,55017	-4,87901	-2,64457
Точность прогноза, %	91,67	0	66,67	0

Несмотря на то, что артериальное давление оказалось неинформативным в прогнозировании сохраняющихся изменений на глазном дне, обусловленных перенесенной ПЭ (Рисунок 4.24), представляет интерес корреляционная связь между неделями послеродового периода и систолическим ($r=0,21$, $p<0,05$) и диастолическим артериальным давлением ($r=0,33$, $p<0,05$). Несмотря

на то, что данные коэффициенты демонстрируют слабую связь между интервалом от родоразрешения (недели) и систолическим давлением и умеренную с диастолическим, тренд на рост артериального давления через 7-16 недель после родоразрешения у пациенток, перенесших тяжелую ПЭ, требует изучения патогенезе данной связи, динамического контроля, наблюдения со смежными специалистами, возможного прогнозирования при помощи уравнений линейной регрессии: АД систолическое после родов (мм.рт.ст.) = $104,1739 + 1,0014 * \text{неделя после родоразрешения}$; АД диастолическое после родов (мм.рт.ст.) = $57,1504 + 1,8752 * \text{неделя после родоразрешения}$.

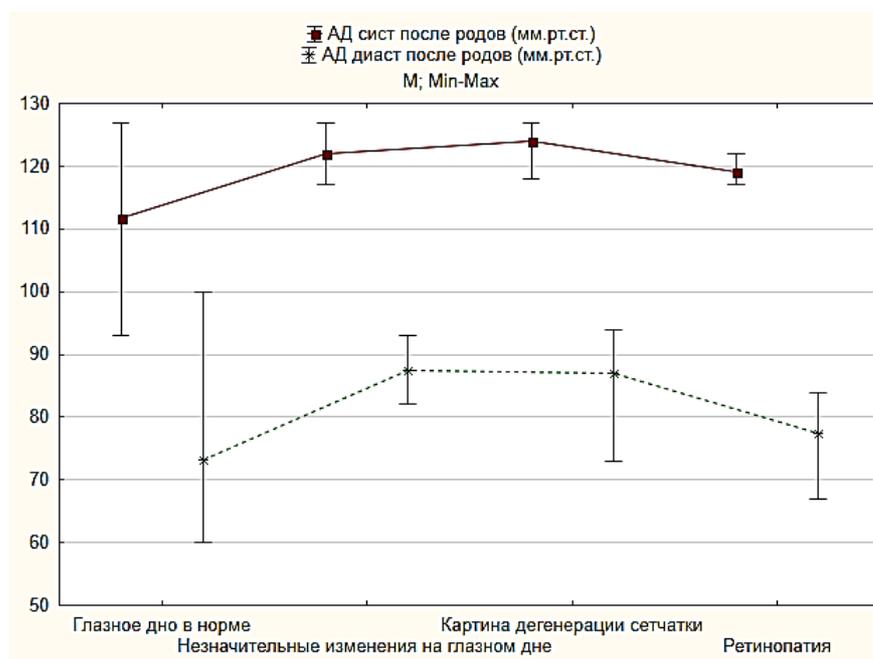


Рисунок 4.24 – Артериальное давление у пациенток, перенесших ПЭ, с сохраняющимися изменениями на глазном дне после 7-15 недель после родов.

Предложенные прогностические модели были внедрены в работу женских консультаций (№3 и №5) Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, и в 2019 году проспективно оценены. Из 201 пациенток с подозрением на риски развития ранней ПЭ

истинно положительный результат получен у 76 пациенток, ложно-положительный у 9, ложно-отрицательный у 12, истинно-отрицательный у 114 пациенток. Таким образом, чувствительность (Se) разработанных моделей математического прогноза тяжелой ПЭ, ранней в том числе, составила 86,36%, специфичность – 92,04%. Предложенные рекомендации по динамическому наблюдению (патронажу) совместно со смежными специалистами после выписки домой на амбулаторном этапе позволили получить истинно-положительный результат у 125 пациенток, ложно-положительный у 12, ложно-отрицательный у 0, истинно-отрицательный - у 64 пациенток. Таким образом, чувствительность (Se) предложенных мероприятий по динамической оценке на амбулаторном этапе реконвалесценции пациенток, перенесших тяжелую ПЭ, раннюю в том числе, составила 100%, специфичность – 84,21%.

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ С РАЗЛИЧНЫМ ДЕБЮТОМ И ТЯЖЕСТЬЮ, ОСОБЕННОСТИ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ПОСЛЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Проведенное исследование показало, что частота ПЭ от общего числа родов может достигать 3,35%, доля тяжелой ПЭ - 1,89%; доля тяжелой ПЭ - от ПЭ в целом - 56,32%. Данная высокая частота ПЭ не может быть сопоставлена с эпидемиологическими данными, так как обусловлена специализацией ПЦ, в котором выполнялось исследование, специализированной маршрутизацией всех беременных Краснодарского края с тяжелыми экстрагентальными заболеваниями и/или акушерской патологией, включая ПЭ, составляющих 76% от родоразрешенных в ПЦ. Доля беременных с ПЭ, родоразрешенных при доношенном сроке беременности составила только 23%.

При оценке прегестационных факторов риска развития ПЭ были получены контраверсионные сведения, как подтверждающие общепринятые сведения, так и вызывающие повод для дискуссии.

В противоречие имеющимся данным, у пациенток с ПЭ в целом не выявлено преобладания пациенток с возрастом менее 18 лет и более 30 лет. Возраст женщин с ПЭ, действительно, варьировал от 16 до 37 лет (Рисунок рис. 5.1) и был сопоставим у пациенток различного дебюта и тяжести ПЭ, но наибольшие значения отмечались у женщин с ранней ПЭ ($32,0 \pm 5,1$ лет). Юные первородящие ($n=2$) были только в группе с умеренной ПЭ.



Рисунок 5.1. – Возраст пациенток с ПЭ различного дебюта и тяжести

В противовес имеющимся стереотипам было показано, что ИМТ (Рисунок 5.2) у пациенток групп сравнения варьировал в широком диапазоне (24-41) и достоверно не отличался в зависимости от дебюта и тяжести ПЭ, при умеренной ПЭ у большей части пациенток превышал 30. Таким образом, ИМТ оказался неинформативным самостоятельным дифференцирующим критерием для ПЭ различного дебюта и тяжести.

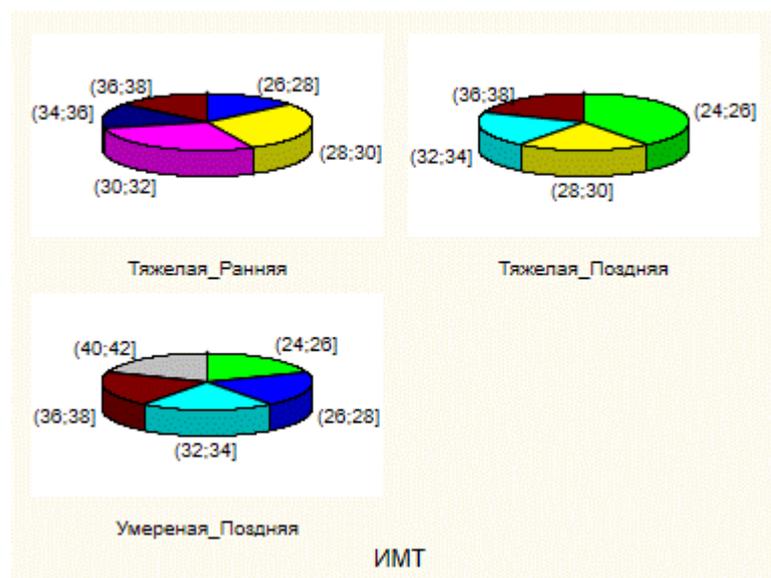


Рисунок 5.2. – Прегестационный ИМТ у пациенток с ПЭ различного дебюта и тяжести

Доля первородящих (53%) пациенток, как ожидаемых по развитию тяжелой ПЭ, была сопоставима с повторнородящими (47%), что так же отличает полученные данные от общеизвестных. ПЭ в анамнезе, как один из предполагаемых факторов риска развития ПЭ в анамнезе имелась у крайне незначительного числа пациенток ($n=3$), однако ранним дебютом.

Согласно современным исследованиям, значимую роль в профилактике осложнений гестации, ПЭ в том числе, играет прекоцепционная подготовка [51, 77, 173]. Однако, проведенная у 53% пациенток прекоцепционная подготовка не предотвратила развитие ПЭ, более ранняя явка в женскую консультацию на учет у женщин с тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной ($8,09 \pm 2,21$ и $15,6 \pm 10,55$ недель соответственно, $p=0,03$) не исключила тяжелое течение ПЭ. Более того, отсутствие прекоцепционной подготовки не было сопряжено со значимым повышением вероятного риска развития ранней ПЭ в сравнении с поздней (ОШ=2,0 (95% ДИ 0,28-14,2) или тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной (ОШ=0,48 (95% ДИ 0,06-3,99)). Однако, у пациенток групп сравнения в зависимости от проведения прекоцепционной подготовки имелись отличия в таких общеклинических параметрах, как возраст, прегестационный ИМТ, возраст мужа, число беременностей в анамнезе, срок беременности при первой явке в женскую консультацию, которые сами по себе не имели межгруппового отличия. При помощи обучения нейронных сетей были установлены нелинейные связи между комбинацией таких данных, как возраст женщины, ее прегестационный ИМТ, возраст мужа, число беременностей в анамнезе, включая настоящую, срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию, и дебютом ПЭ (ранним или поздним). Правильность обучения нейронных сетей для поздней ПЭ составила 100%, для ранней – 75%- 100%.

Комбинация общеклинических факторов (возраст, прегестационный ИМТ, возраст мужа, число беременностей в анамнезе) позволила на основании дискриминантного анализа создать модель 100%-го прогноза поздней умеренной или тяжелой ПЭ для пациенток, получивших прекоцепционную подготовку. Точность прогноза для ранней ПЭ составила 66,67%.

Контраверсионные данные получены при оценке места жительства пациенток. Умеренная ПЭ развилась только у женщин, проживающих в поселениях Краснодарского края, но не г. Краснодаре, когда доля пациенток с тяжелой ПЭ проживающих в г. Краснодар составила 50%. У жительниц г. Краснодара отсутствовало значимое повышение развития ранней ПЭ в сравнение с поздней была сопоставимой (ОШ=1,75 (95% ДИ 0,23-13,16). Однако на основании дискриминантного анализа для жительниц Краснодарского края удалось с учетом возраста и прегестационного ИМТ пациентки, возраст мужа, числа беременностей в анамнез получить модель 100%-го прогноза поздней умеренной или тяжелой ПЭ. Точность прогноза для ранней ПЭ была неинформативной (66,67%).

Представлял интерес и возраст мужа, учитывая общеизвестные сведения о роли полового партнера (отца ребенка) в рисках развития ПЭ. Возраст мужа так же, как и пациенток, варьировал в широких пределах – от 19 до 40 лет. В настоящем исследовании не подтвердились имеющиеся стереотипы о том, что наличие постоянного полового партнера является мерой профилактики ПЭ. Согласно проведенным в мире исследованиям, наличие длительной сексуальной связи с одним и тем же половым партнером улучшает иммунологическую толерантность женщины к его сперме, в последующем – к «отцовским» генам плода. В течение последних десятилетий проведены исследования, доказывающие, что одной из мер прекоцепционной подготовки в плане профилактики ПЭ является половой контакт без барьерных методов контрацепции, обеспечение непосредственного контакта спермы со слизистыми оболочками женщины [104, 115, 116, 117, 122, 143, 175, 189]. В настоящем исследовании получены противоположные сведения. Установлено, что у замужних пациенток вероятность развития тяжелой ПЭ была значительно выше в сравнение с умеренной (ОШ=16,5 (95% ДИ 1,09-250,19). Возраст мужа в комбинации с возрастом и прегестационный ИМТ пациентки, числом беременностей в анамнезе позволили на основании дискриминантного анализа для замужних пациенток

создать модель прогноза тяжелой поздней ПЭ. Точность прогноза для ранней или умеренной ПЭ был неинформативной (соответственно 66,67% и 33,33%).

Таким образом, настоящее исследование показало значимость прегестационных общеклинических факторов (возраст, прегестационный ИМТ, возраст мужа, число беременностей в анамнезе), совокупность которых в определенных социальных условиях (место жительства, семейное положение) повышает вероятный риск развития поздней ПЭ. Отсутствие значимой связи с ранней ПЭ доказывает отличие ее патогенеза от поздней, доминирование гестационных факторов, препятствующих нормальной инвазии трофобласта.

На основании общего дискриминантного анализа установлены предиктивные значения общеклинических факторов, классифицирующих раннюю и позднюю ПЭ, которые представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 - Предиктивные значения общеклинических факторов, классифицирующих раннюю и позднюю ПЭ

Предиктивный фактор	Ранняя ПЭ		Поздняя ПЭ	
	М	SD	М	SD
Все				
Возраст	31,17	5,04	27,0	5,63
Возраст мужа	34,0	6,54	27,75	5,78
Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК	8,3	2,420	9,63	3,89
Для замужних жительниц Краснодарского края				
Возраст	32,00	5,29	27,25	8,06
Возраст мужа	36,33	6,35	29,00	7,70
Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК	8,67	1,15	11,25	4,72

Особенности течения беременности так же представляли интерес в плане прогнозирования развития ранней или поздней ПЭ. У пациенток групп исследования исключался такой признанный фактор риска ПЭ, как ВРТ, так

как беременность у всех женщин наступила спонтанно в естественном менструальном цикле.

Установлено, что ЖДА во II триместре беременности была сопряжена с повышением вероятного риска развития ранней ПЭ в сравнение с поздней (OR = 1,88 (95% ДИ 1,08-3,26)). Полученные сведения доказывают роль ЖДА в усугублении ишемических процессов, приводящие к развитию ПЭ при неполноценной инвазии трофобласта, как ведущей теории патогенеза ранней ПЭ.

Установлено, угроза невынашивания беременности, требующая назначения гестагенотерапии в комплексе сохраняющей терапии, является предиктором развития тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной (OR=1,7 (95% ДИ 1,24-2,33)), поздней тяжелой ПЭ в сравнении с ранней (OR=1,82 (95% ДИ 1,20-2,74)). Срок беременности 16 недель и более при отмене гестагенов явился «точкой отсечения» для прогноза тяжелой ПЭ (значимость модели $\chi^2=3,99$, $p=0,0458$).

Готовность организма завершить настоящую беременность у пациенток с последующим развитием тяжелой ПЭ подтверждается прямой корреляционной связью между степенью зрелости шейки матки (по Бишоп) при развитии ПЭ и сроком беременности при отмене гестагена ($r = 0,59$). Следовательно, длительная угроза невынашивания, зрелость шейки матки до 3 балла при развитии ранней ПЭ и до 9 баллов - при тяжелой ПЭ свидетельствуют о готовности организма прервать «нефизиологически» протекающую беременность, что требует дальнейшего исследования патогенеза.

Оценка плацентарных и ангиогенных факторов роста (PIGF, VEGF-A и рецепторов VEGF) у пациенток с диагностированной тяжелой или умеренной ПЭ представляла значительный интерес, так как до настоящего времени данные маркеры остаются предметом изучения и дискуссий во всем мире. При диагностике ПЭ было установлено достоверное различие между уровнем рецепторов VEGF ($p=0,045$) при тяжелой ПЭ. Выявлена линейная корреляционная связь между уровнем PIGF и сроком беременности при тяжелой поздней ПЭ ($r = 0,9678$; $p = 0,0069$). Была создана модель математического прогноза тяжелой ПЭ по значению уровню рецепторов VEGF с точностью прогноза

91,67% (точка отсечения 4,0 нг/мл и менее). Комбинация факторов: PIGF, рецепторы VEGF и VEGF-A позволили на основании дискриминантного анализа создать модель прогноза тяжелой ПЭ с точностью 91,67%, позднего дебюта ПЭ с точностью прогноза 80%.

Установлена значимость ИАЖ как предиктора тяжести ПЭ с точностью прогноза 100%, точкой отсечения для тяжелой ПЭ явились 7,0 см и ниже. Маловодие было сопряжено с ранним дебютом ПЭ ($\chi^2=34,59$, $p<0,001$). ЗРП 2 ст. была ассоциирована с тяжелой ПЭ в отличие от умеренной ($\chi^2=19,56$, $p<0,001$), с ранней ПЭ в сравнение с поздней ($\chi^2=11,18$, $p<0,001$). На основании срока беременности при впервые выявленной ЗРП была создана модель математического прогноза дебюта ПЭ с точностью прогноза, как для ранней ПЭ и поздней ПЭ 100%. Точкой отсечения явились 31-32 недель, меньший срок беременности был сопряжен с риском ранней ПЭ.

На основании проведенного исследования были дифференцированы особенности III триместра беременности при ПЭ различной тяжести и дебюта.

В настоящем исследовании впервые показано, что в отличие от умеренной ПЭ, тяжелая ПЭ сопровождается развитием ДЦЭ III ст. ($p=0,144$), ДЦЭ II ст. ($p<0,001$) и ретинопатии беременных ($p<0,001$). Только ранняя ПЭ в сравнении с поздней сопряжена с развитием ДЦЭ III ст. ($p=0,0096$). При ранней ПЭ в сравнении с поздней тяжелой ПЭ достоверно повышен риск ДЦЭ II ст. (ОР=6,14 (95% ДИ (3,27-11,54)), ангиопатии сетчатки IБ ст. (ОР=2,59 (95% ДИ (1,17-5,73)) и ретинопатия беременных (ОР=3,34 (95% ДИ (1,43-7,81)). Тяжелая ПЭ в отличие от умеренной ПЭ сопряжена со значительной дисфункцией одного или нескольких органов ($p<0,05$): диффузных изменений печени, развитием гидроперикарда, пиелозктазии, двустороннего гидроторакса, гидроперитонеума, паранефрального выпота, требующих досрочного родоразрешения.

При выборе метода родоразрешения было установлено, что зрелость шейки матки отличалась при ранней и умеренной ПЭ ($p=0,028$), позволила на основании бинарной логистической регрессии создать модель прогноза дебюта ПЭ с точностью прогноза для ранней ПЭ 85,71%, дебюта тяжелой ПЭ –

с точностью прогноза ранней тяжелой ПЭ 85,71%, поздней тяжелой ПЭ – 80,0%, где точка отсечения 2,0 балла.

Согласно полученным данным показано, что систолическое и диастолическое давления оказались неинформативны (Wilks' Lambda=0,73, $p=0,37$) для дифференцировки пациенток с ПЭ различного дебюта и тяжести, несмотря на показатели систолического АД при ранней ПЭ до 200 мм.рт.ст. Показана роль перенесенной транспортировки пациентки в показателях артериального давления при тяжелой ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта. Наибольшие показатели систолического АД были сопряжены с транспортировкой в ПЦ из БСМП, что значительно превышало значения при самообращении ($p=0,011$), при направлении врачом ЖК ($p=0,01$), и диастолического АД, значительно превышающего показатели при самообращении пациенток на приемный покой ПЦ ($p=0,034$). Полученные сведения подтверждают роль «белого халата», в данном случае – неоднократные осмотры медицинским персоналом в «незнакомых» лечебных учреждениях, вероятно, представляющих стрессовую ситуацию для беременных, усугубляющие артериальную гипертензию

Протеинурия явилась значимым дифференцирующим фактором для ПЭ с различным дебютом и тяжестью (Wilks' Lambda=0,446, $p=0,028$). На основании дискриминантного анализа получены модели прогноза вероятного риска ПЭ с различной тяжестью и дебютом на основании протеинурии в суточном объеме и в однократной пробе с точностью прогноза для умеренной ПЭ 100%, для тяжелой ранней ПЭ 71,43%, для тяжелой поздней – 60%. Учитывая, что протеинурия не является обязательным маркером ПЭ, и в современных клинических рекомендациях и протоколах, в МКБ-11 пересмотра [95] указывается на возможность развития ПЭ без протеинурии, полученные данные не подтверждают современные исследования и клинические протоколы, которые подвергают сомнению необходимость определения белка в суточном объеме или однократной порции мочи [167, 170].

Высокоинформативными маркерами прогноза тяжести ПЭ явились уровень фибриногена и количество тромбоцитов в крови (Wilks' Lambda=0,24, $p=$

0,014), позволившие на основании уравнения дискриминантной прогнозировать тяжелую или умеренную ПЭ точностью 100%. На основании логистической регрессии были созданы модели математического прогноза вероятного риска тяжести ПЭ по значениям фибриногена ($p=0,02$) и количества тромбоцитов крови ($p=0,014$): при максимальном уровне фибриногена 5,1 г/л и более и количестве тромбоцитов 250 тыс./мл и менее вероятен риск тяжелой ПЭ.

Рассматривая особенности артериального давления и показатели коагуляционных и тромботических свойств крови как предикторы или маркеры нарушения перфузии тканей у пациенток с ПЭ, были выявлены особенности сосудистого сопротивления (ИР) центральных артерий сетчатки, почечных и маточных артерий, до родоразрешения, и были сопоставлены с показателями АД. Несмотря на то, что и АД (систолическое и диастолическое), и ИР в указанных органах у пациенток с ранней и поздней ПЭ были сопоставимы, их комбинация представила возможным при помощи уравнения дискриминантной функции прогнозировать дебют ПЭ с предиктивной точностью 100%.

Немаловажным аспектом настоящего исследования явилась оценка связи между особенностями ПЭ и состоянием новорожденного. Необходимость родоразрешения вследствие ПЭ при недоношенном сроке беременности подразумевала выбор вероятных неблагоприятных исходов для новорождённого при досрочном родоразрешении и для матери и плода при пролонгировании беременности. Родоразрешение пациенток с тяжелой ПЭ сопровождалось переводом в ПРТ 70% новорожденных, 26% - в ПИТ. У 3% пациенток, новорожденные которых были направлены в ПИТ, имели срок беременности 38 недель и более. Сопоставляя полученные сведения об особенностях течения ПЭ и оценку состояния новорождённого по шкале Апгар, была установлена обратная линейная корреляционная связь между ИР правой маточной артерии и баллами по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни при ранней ПЭ (соответственно $r=-0,56$ и $r=-0,47$) и прямая линейная корреляционная при поздней ПЭ (соответственно $r=0,38$ и $r=0,69$). Данная связь при ранней и поздней ПЭ отличалась не только силой, но и направленностью.

Аналогичные результаты получены при анализе максимального систолического АД и оценкой состояния новорожденного. Установлено, что только при ранней ПЭ имелась обратная линейная корреляционная связь ($r=-0,52$) между максимальным систолическим АД и оценкой состояния новорожденного на 1-й минуте жизни. При тяжелой поздней ПЭ подобная связь оказалась не значимой ($r = 0,06$), но обращает внимание так же, как и при ранней ПЭ, противоположная направленность между показателями АД и оценкой состояния новорожденного при раннем и позднем дебюте тяжелой ПЭ, и отсутствие этой связи при умеренной ПЭ.

Обратная линейная корреляционная связь выявлена между состоянием новорожденного на 1-й ($r=-0,73$) и 5-й ($r=-0,77$) минутах жизни и максимальным уровнем фибриногена сыворотки крови матери до родоразрешения, независимо от тяжести или дебюта ПЭ.

Таким образом, в настоящем исследовании была показана связь не только между маркерами центральной гемодинамики, ОПСС, коагуляционными и тромботическими свойствами крови пациенток с ПЭ различной тяжести и дебюта, но и их влияние на состояние новорожденного с учетом вероятной продолжительности выжидательной тактики до 144 часов (6 суток).

Оценка реконвалесценции пациенток, перенесших ПЭ, представляла одну из основных задач настоящего исследования. Анализ особенностей послеродового периода показал, что при тяжелой ПЭ в сравнение с умеренной повышена вероятность инструментального опорожнения полости матки в послеродовом периоде ($\chi^2=19,45$, $p<0,0001$), необходимость более длительность пребывания в перинатальном центре после родоразрешения ($p=0,02$), особенно при ранней ПЭ в сравнение с поздней тяжелой ($p=0,04$). Время пребывания в перинатальном центре после родоразрешения явилось высокоинформативным параметром, отличающим тяжелую ПЭ от умеренной (Wilks' Lambda=0,725, $p=0,0307$).

Было показано, что тяжелая ПЭ сопряжена с сохранением у ряда пациенток неврологической дисфункции и нарушениями состояния глазного дна

после родоразрешения, что являлись маркером реконвалесценции ПЭ. ДЦЭ I ст. сохранялась в 1-е сутки после родоразрешения независимо от тяжести и дебюта ПЭ, в 3-и сутки - только при ранней ПЭ ($p < 0,0001$). Тяжелая ПЭ с ранним дебютом в сравнении с поздним ассоциирована с сохранением признаков ДЦЭ II ст. на 3-и сутки после родоразрешения. Тяжелая ранняя ПЭ в сравнении с поздней ПЭ сопряжена с сохранением признаков ретинопатии беременных вплоть до 3-х суток после родоразрешения ($p = 0,0009$).

Объективным маркером реконвалесценции ПЭ явилась оценка ИР артерий сетчатки, почек и матки, отражающие повышение общего периферического сосудистого сопротивления у пациенток с ПЭ в зависимости от тяжести и срока ее дебюта. После родоразрешения установлено достоверное снижение ИР почечных сосудов, как левых ($p < 0,0001$), так и правых ($p < 0,0001$), выявлена прямая корреляционная связь между ИР почечных сосудов до и после родоразрешения ($r = 0,51$, $p < 0,05$). В отличие от тяжелой, при умеренной ПЭ установлена обратная корреляционная связь между ИР правой почечной артерии до и после родоразрешения ($r = -0,96$, $p < 0,05$).

ИР почечных артерий (правой и левой) до и после родоразрешения явился высокоинформативным классификатором пациенток с ПЭ с точностью прогноза для умеренной ПЭ 75 %, для тяжелой, независимо от дебюта, ПЭ 91,67%.

ИР артерий сетчатки обоих глаз до и после родоразрешения на основании дискриминантного анализа позволит классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести, дебюту с точностью прогноза тяжелой ПЭ 100%, поздней ПЭ 100%.

ИР маточных артерий до родоразрешения характеризовался наличием нелинейных связей с тяжестью ПЭ, подтвержденных при помощи обучения автоматизированных нейронных сетей: точность обучения для тяжелой ПЭ составила 100%. На основании дискриминантного анализа представилось возможным классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту - точность прогноза для ранней ПЭ составляет 83,33%.

Таким образом, прогнозирование дебюта и клинического течения ПЭ остается крайне сложным, зачастую, не выполнимым. Отсутствие полных представлений об этиопатогенезе ПЭ являются причиной несвоевременной диагностики и, соответственно, лечения. Крайне сложно оценить временной интервал, в течение которого организм женщины подвергался воздействиям, обусловленными ПЭ. Исходя из отсутствия представлений об индивидуальной толерантности женщины к данным нарушениям, невозможно определенно прогнозировать исходы в кратко- и долгосрочных перспективах. Очевидно, что своевременная диагностика ПЭ и ее тяжести, выбор оптимального срока и метода родоразрешения позволяют избежать "точку невозврата" в плане обратимости нарушений, обусловленных ПЭ. Необходимо обеспечение реабилитации женщин, перенесших ПЭ, не только после родоразрешения в условиях перинатального центра, но и далее на амбулаторном этапе совместно со смежными специалистами.

Таким образом, в настоящем исследовании были расширены имеющиеся сведения об особенностях сосудистого сопротивления (ИР) почек, сетчатки матки, позволяющих оценить влияние ПЭ различной степени до родоразрешения, объективно оценить особенности реконвалесценции пациентки после родоразрешения.

При анализе реконвалесценции пациенток, перенесшие тяжелую ПЭ, в условиях послеродового наблюдения в условиях ЖК выяснилось, что несмотря на тяжелые нарушения в органах и системах, представленных в настоящей работе, пациентки после родоразрешения могли обратиться к акушеру-гинекологу только через 7-15 недель. Показано, что у 26% пациенток сохранялись признаки ретинопатии и ангиопатии сетчатки, у 35% - неврологические нарушения, у 16% - артериальная гипертензия со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. Впервые была выявлена достоверная связь между значениями протеинурии, артериального давления и наличием неврологической патологии. На основании уравнения дискриминантной функции для па-

циенток, перенесших тяжелую ПЭ, получены модели прогноза полной реконвалесценции (отсутствия неврологической дисфункции, изменений глазного дна) через 7-15 недель после родов на по значениям протеинурии и артериального давления. Точность прогноза до 100%. Для пациенток, перенесших тяжелую ПЭ, установлена линейная корреляционная связь между неделями послеродового периода и показателями систолического ($r=0,21$, $p<0,05$) и диастолического артериального давления ($r=0,33$, $p<0,05$), с учетом того, что у 16% пациенток диастолическое АД достигало 90 мм.рт.ст. и выше, требуя направления к специалисту для дообследования, дифференциальной диагностики артериальной гипертензии и выбора антигипертензивной терапии.

Высокая эффективность предложенных и внедренных в работу женских консультаций (№3 и №5) Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края позволила значительно снизить период наблюдения пациенток с подозрением на ПЭ при отсутствии либо наличии сомнительных маркеров, своевременно направить в ПЦ для дообследования и принятия решения о времени и методе родоразрешения ($Se - 86,36\%$, $Sp - 92,04\%$). Внедренные рекомендации по контролю (патронажу) реконвалесценции у пациенток, перенесших тяжелую ПЭ, предусматривающие совместное наблюдение со смежными специалистами после выписки домой, обеспечили так же высокую эффективность своевременной диагностики сохраняющихся нарушений, обусловленных перенесенной тяжелой ПЭ ($Se - 100\%$, $Sp - 84,21\%$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭ остается причиной не контролируемых нарушений в органах и системах женщины не только при беременности, но и после родоразрешения. Степень выраженности данных нарушений может быть обусловлена не только тяжестью ПЭ, но и ее ранним дебютом. Анализ реконвалесценции ПЭ у пациенток, перенесшие тяжелую ПЭ, в условиях послеродового наблюдения в условиях ЖК показал, что несмотря на тяжелые нарушения в органах и системах, пациентки после родоразрешения обращаются к акушеру-гинекологу только через 7-15 недель, несмотря на риски сохраняющейся ретинопатии и ангиопатии сетчатки, неврологических нарушений, артериальной гипертензии со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. Возможности дифференцированного математического прогноза тяжелой ПЭ с ранним или поздним дебютам открывают возможности для ее доклинической диагностики и своевременного лечения или маршрутизации в лечебное учреждение соответствующего профиля и уровня.

Перспективами для дальнейшего исследования является оценка долгосрочного влияния раннего и позднего дебюта ПЭ различной тяжести на состояние общего здоровья, репродуктивной функции пациентки. Представляет интерес дальнейший поиск высокоинформативных предикторов тяжелой ПЭ с ранним и поздним дебютом на этапе имплантации эмбриона. Полученные результаты открывают горизонты для поиска стратегии таргетной профилактики и лечения тяжелого нарушения функции органа (-в), обусловленных ПЭ с ранним или поздним дебютом, в долгосрочной перспективе после родоразрешения в том числе.

На основании полученных данных можно сделать следующие **выводы:**

1. Клинико-anamnestическими предикторами ранней преэклампсии в сравнение с поздней является совокупность клинико-anamnestических факторов: возраст пациентки, возраст мужа, срок беременности при 1-й

явке на учёт в ЖК (точность прогноза 83,33%). Отсутствие преконцепционной подготовки не увеличивает частоту развития ранней преэклампсии в сравнение с поздней (ОШ=2,0 (95% ДИ 0,28-14,2)).

2. Гестационными факторами риска ранней ПЭ в сравнение с поздней является наличие ЖДА во II триместре беременности (ОР = 1,88; 95% ДИ 1,08-3,26); тяжелой ПЭ в сравнение с умеренной - угрожающий выкидыш, требующий гестагенотерапии в I-II триместрах беременности (ОР=1,7 (95% ДИ 1,24-2,33)).

3. Ранняя ПЭ в сравнение с поздней сопряжена с хронической плацентарной недостаточностью: с маловодием ($p<0,001$); ЗРП 2 ст. ($p<0,001$). Установлена нелинейная связь между ИР маточных артерий до родоразрешения и тяжестью ПЭ (точность обучения нейронных для тяжелой ПЭ - 86-100%).

4. Тяжелая ПЭ, независимо от дебюта, в сравнение с умеренной сопряжена с повышением частоты развития выраженных полиорганных нарушений ($p<0,05$): диффузных изменений печени, гидроперикарда, пиелоектазии, двустороннего гидроторакса, гидроперитонеума, паранефрального выпота. При тяжелой ПЭ ранний дебют в сравнении с поздним сопряжен с повышенным риском дисциркуляторной энцефалопатии II ст. (ОР=6,14 (95% ДИ (3,27-11,54)), ангиопатии сетчатки 1Б ст. (ОР=2,59 (95% ДИ (1,17-5,73)) и ретинопатия беременных (ОР=3,34 (95% ДИ (1,43-7,81)).

5. Ранняя реконвалесценция после родоразрешения пациенток с ПЭ, независимо от ее тяжести и дебюта характеризуется снижением ИР почечных артерий (на 19% левой и 21% правой). Установлено значительное снижение ИР почечных сосудов после родоразрешения, как левых ($0,72\pm 0,08$ и $0,58\pm 0,06$ соответственно, $p<0,0001$), так и правых ($0,73\pm 0,08$ и $0,58\pm 0,07$ соответственно, $p<0,0001$). Установлена прямая корреляционная связь между ИР почечных сосудов до и после родоразрешения ($r=0,51$, $p<0,05$).

6. Ранняя ПЭ в сравнение с поздней характеризуется сохранением неврологической дисфункции после родоразрешения: ДЦЭ II степени на 1-е сутки ($p=0,0009$), ДЦЭ I ст. на 3-и сутки ($p<0,0001$). Тяжелая ПЭ, независимо от дебюта, сопряжена с сохранением после родоразрешения признаков ретинопатии беременных до 1-х суток ($p<0,001$), ранняя ПЭ – вплоть до 3-х суток ($p=0,0009$).

7. Через 7-15 недель после родоразрешения у родильниц, перенесших тяжелую ПЭ могут сохраняться признаки ретинопатии и ангиопатии сетчатки (26%), неврологические нарушения (35%), артериальная гипертензия со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. (16%). Установлена связь между значениями протеинурии ($p=0,001$), систолического ($p=0,001$) и диастолического ($p=0,002$) артериального давления и наличием вероятного риска неврологической дисфункции; между значениями протеинурии ($p=0,001$) и состояние глазного.

8. Установлены высокоинформативные гестационно обусловленные предикторы вероятного риска тяжести ПЭ, независимо от дебюта: особенности настоящей беременности - срок беременности при отмене гестагенов ($p=0,0458$; точка отсечения 16 недель), развитии ПЭ - ИАЖ ($p=0,012$; точка отсечения 7,0 см); маркеры коагуляционных и тромбоцитарных свойств крови - максимальный уровень фибриногена крови при ($p=0,02$; точка отсечения 5,1 г/л,) и количество тромбоцитов крови ($p=0,014$; точка отсечения 250 тыс./мл); и в зависимости от дебюта ПЭ: степень зрелости шейки матки ($p=0,01$; точка отсечения 2,0 балла); срок беременности при впервые выявленной ЗРП ($p=0,05$; точка отсечения 31-32 недель); максимальный уровень фибриногена крови при развитии ПЭ ($p=0,0007$; точка отсечения 5,4 г/л).

9. Высокоинформативными предикторами дебюта ПЭ (раннего или позднего) является комбинация факторов: показатели систолического и диастолического АД, ИР центральных артерий сетчатки, почечных артерий, маточных артерий (точность прогноза 100%).

10. Разработанные модели математического прогноза позволили достоверно (85,7-100%) оценить вероятные риски тяжелой ПЭ, своевременно диагностировать раннюю ПЭ, снизить частоту развития тяжелых осложнений для матери, обусловленных тяжелой ПЭ до родоразрешения (Se 86,36%, Sp 92,04%) и при послеродовом патронаже (Se 100%, Sp 84,21%).

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. У пациенток с риском ПЭ расценивать возраст 32 года и больше, возраст мужа более 36 лет, срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК более 8 недель в сочетании с проживанием в городах и поселениях Краснодарского края, но не в краевом центре (г. Краснодаре) и замужним семейным положением как предикторы ее раннего дебюта.

2. Расценивать как высокоинформативные гестационно обусловленные предикторы вероятного риска тяжелой ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта, такие особенности беременности, как длительная угроза невынашивания в I-II триместрах, необходимость применения гестагенов до 16 недель беременности и более, ИАЖ менее 7,0; максимальный уровень фибриногена крови 5,1 г/л, количество тромбоцитов крови менее 250 тыс./мл; срок беременности при впервые выявленной ЗРП менее 31-32 недель, максимальный уровень фибриногена крови более 5,4 г/л – как предикторы ранней ПЭ.

3. Для объективной оценки ранней реконвалесценции пациенток с ПЭ после родоразрешения оценивать динамику снижения ИР почечных артерий, которая должна составлять не менее на 19% для левой и 21% для правой почечных артерий).

4. Учитывать, что при ранняя ПЭ в сравнение с поздней имеется риск сохранения неврологической дисфункции после родоразрешения: ДЦЭ II степени на 1-е сутки, ДЦЭ I ст. на 3-и сутки; тяжелая ПЭ, независимо от дебюта, сопряжена с сохранением после родоразрешения признаков ретинопатии беременных до 1-х суток, ранняя ПЭ – вплоть до 3-х суток.

5. Через 7-15 недель после родоразрешения у родильниц, перенесших тяжелую ПЭ, исключать сохраняющиеся признаки ретинопатии и ангиопатии сетчатки, неврологических нарушений, артериальной гипертензии со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. Сохраняющаяся протеинурия, повышение систолического и диастолического артериального давления могут быть сопряжены с сохраняющейся неврологической дисфункцией, изменениями на глазном дне, обусловленными перенесенной ПЭ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ – воспалительное заболевание органов малого таза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ – городское бюджетное учреждение здравоохранения

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИМТ - индекс массы тела

ИР – индекс резистентности

ККБ – краевая клиническая больница

КМЛДО – Краснодарское муниципальное лечебно-диагностическое объединение

ПЭ – преэклампсия

Ст. - степень

УЗ – ультразвуковая (-ой, -ое)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБОУ ВО КубГМУ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»

ФПК и ППС – факультет повышения квалификации и переподготовки специалистов

MLP – многослойный персептрон

PlGF – плацентарный фактор роста,

RBF – радиальная базисная функция

VEGF-A – рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста

VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

Vs. – (versus) – в сравнении

WHO – world health organization (англ.) – всемирная организация здравоохранения

χ^2 - хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акуленко, Л. В. Роль полиморфизма регуляторных регионов гена VEGF-A в предрасположенности к развитию преэклампсии / Л. В. Акуленко, В. М. Кузнецов, С. Г. Цахилова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - № 1.- С. 22 - 26.
2. Белокриницкая, Т. Е. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Н.Н. Страмбовская [и др.] // Гинекология, 2019. - N 1. - С. 10-13.
3. Белокриницкая, Т. Е. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, К. А. Колмакова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2018. - № 2. - С. 45 - 51.
4. Беломестнов, С.Р. Морфологические особенности тромбоцитов при ранней преэклампсии / С.Р. Беломестнов, М.С. Беломестнов, Е.В. Исакова // Уральский медицинский журнал. - 2018. - N 13. - С.9-11.
5. Блощинский, С. А. Роль генетических факторов риска тромбофилии при неблагоприятном исходе беременности в анамнезе / С. А. Блощинский, И. А. Блощинская // Дальневосточный медицинский журнал. - 2017. - № 3. - С. 1-1.
6. Вервейко, И. Г. Случай успешного лечения HELLP-синдрома крайней степени тяжести / И. Г. Вервейко, М. Б. Куцый, В. С. Гороховский [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2017. - № 4. - С. 96 - 98.
7. Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара. // Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2016. – 104 стр.
8. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2016. - 72 с.

9. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.). - Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2015. – 108 стр.
10. Давлятова, Г. К. Опыт вне рения аудита критических случаев акушерских кровотечений и тяжелых преэклампсий в родовспомогательные учреждения Таджикистана / Г. К. Давлятова, М. Я. Камилова, Ф. Р. Ишан-Ходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - № 6. - С. 5 - 11.
11. Дондюк, Ю. В. Частота и причины тяжелых акушерских осложнений, едва не приведших к летальному исходу, в перинатальных центрах II уровня — ретроспективное исследование // Проблемы репродукции. - 2018. - № 1. - С. 77 - 81.
12. Дорошенко, Д. А. Прогностическое значение спекл-трекинг эхокардиографии в выявлении систолической дисфункции левого желудочка у беременных с преэклампсией / Д. А. Дорошенко, О. Б. Лапочкина, О. В. Коньшева [и др.] // Проблемы репродукции. - 2017. - № 6. - С. 105 - 110.
13. Друккер, Н. А. Значение изменений биологически активных соединений в крови у женщин при физиологически протекающей и осложненной беременности / Н. А. Друккер, В.В. Авруцкая, О. А. Дурницына [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2018. – №3. – С. 48 - 52.
14. Дубровина, С. О. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Проблемы репродукции. – 2018. - №24(3). – С. 67-73. DOI:10.17116/repro201824367.
15. Жаркин, Н.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром во время беременности. Ближайшие и отдаленные результаты лечения / Н.А. Жаркин, М.Е. Стаценко, М.М. Стажарова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2019. - Т. 6. - № 1. - С. 47-50.

16. Зотова, Т. Ю. Состояние гемодинамического аллостаза на фоне преэклампсии у беременных / Т. Ю. Зотова, М. Л. Благодоров, Н. Н. Лапаев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - № 4. - С. 428 - 433.
17. Зуев, А. В. Билатеральная экссудативная отслойка сетчатки на фоне преэклампсии беременных. Клинический случай / А. В. Зуев, Е. К. Педанова, С. В. Колесник [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. - 2015. - № 1. - С. 68 - 70.
18. Иванец, Т. Ю. Роль соотношения растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и после вспомогательных репродуктивных технологий / Т. Ю. Иванец, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 3 - С. 37-43.
19. Иванова О. О. Роль липидов в развитии осложнений беременности / О. О. Иванова, Н. Л. Стародубцева, Р. Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 4. - С. 5 - 9.
20. Инструмент оценки качества дородовой и послеродовой амбулаторной помощи женщинам и новорожденным. - Европейское региональное бюро ВОЗ. - Копенгаген, 2013 г. - 98 с.
21. Кан, Н. Е. 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.
22. Карапетян, А. О. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов / А. О. Карапетян, М. О. Баева, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 4. - С. 10 - 15.
23. Кинжалова, С. В. Перинатальные исходы при абдоминальном родоразрешении беременных с тяжелой преэклампсией в условиях общей и спинальной анестезии / С. В. Кинжалова, Р. А. Макаров, Н. С. Давыдова [и др.] // Анестезиология и реаниматология, 2018. - № 5. - С. 36-43.

24. Князев, Е. Н. Экспрессия генов микроРНК MIR221, MIR222 и MIR181B1 увеличивается при индукции воспаления в модели эндотелиального барьера / Е. Н. Князев, Д. В. Мальцева, А. А. Захарянц [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2017. - № 12. - С. 718 - 722.
25. Ковалев, В.В. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева, Н.М. Миляева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. - N 13. - С.40-47.
26. Коган, Е. А. Клинико-морфологические особенности и патогенез осложнений беременности при суррогатном материнстве и донации ооцитов / Е. А. Коган, Н. С. Трифонова, Э. В. Жукова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 6. - С. 64 - 73.
27. Коленко, О.В. Закономерности макулярного кровотока у беременных с преэклампсией в III триместре и после родов, факторы риска развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза / Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В., Чижова Г.В., Бердаков Ю.Н., Филь А.А., Пашенцев Я.Е. // Тихоокеанский медицинский журнал, 2019.-N 2.-С.25-28.
28. Красный, А. М. Комбинированное исследование общей, фетальной ДНК, цитокинов в плазме крови матери при преэклампсии / А. М. Красный, М. И. Грачева, А. А. Садекова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2017. - № 12. - С. 686 - 691.
29. Кузнецов, П.А. Рак желудка с метастазами в яичники под маской патологии беременности / П.А. Кузнецов, А.В. Тягунова, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология, 2019. - N 1. - С.161-165.
30. Кузник, Б.И. Тромботический метод исследования системы гемостаза у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложненной преэклампсией / Б.И.Кузник, Э.Д. Загородняя, С.А. Иозефсон [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - N 6. - С.38-44.

31. Кулида, Л.В. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами / Л.В. Кулида, Е.А. Рокотянская, А.И. Малышкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - N 1. - С.27-32.
32. Курцер, М.А. Клиническое обоснование определения соотношения SFLT-1/PLGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицина О.В., Николаев А.А., Дедловская А.И., Самсонова М.А. [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2018. - N 11. - С.114-120.
33. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 12. - С. 52 - 59.
34. Мальсагова, А. А. Клиническое значение определения уровня аутоантител у беременных с преэклампсией / А. А. Мальсагова, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 6. - С. 81 - 84.
35. Мартиросян, С.В. Эффективность медикаментозной профилактики преэклампсии у беременных группы риска / С.В. Мартиросян, И.В. Салимова, О.В. Коровникова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2018. - N 13. - С.12-17.
36. Матвеев, И.М. Изменение водных секретов у женщин без нарушения жирового обмена при беременности, осложненной артериальной гипертензией / И.М. Матвеев, О.В. Троханова, Г.О. Гречканев [и др.] // Вятский медицинский вестник. - 2019. - N 1. - С.8-12.
37. Медведев, Б.И. О Значении эритропоэтина в механизмах формирования преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюдюкова, С.Л. Сашенков [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2019. - N 4. - С.12-17.

38. Медведев, Б.И. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии / Б.И.Медведев, Е.Г.Сюндюкова, С.Л.Сашенков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - N 1. - С.12-17.
39. Меркушева, Л. И. Козловская Н. Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы) / Л. И. Меркушева, Н. Л. Козловская // Нефрология. - 2018. - № 2. - С. 30 - 38.
40. Михалева, Л. М. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Л. М. Михалева, Н. А. Грачева, А. Е. Бирюков // Архив патологии. - 2018. - № 2. - С. 11 - 17.
41. Наволоцкая, В.К. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы) / В.К. Наволоцкая, Е.С. Ляшко, Е.М. Шифман [и др.] // Проблемы репродукции. - 2019. - N 1. - С.87-96.
42. Николаева, М. Г. АПС-резистентность, связанная с мутацией гена фактор V Лейден (генотип DA): клиническая реализация при беременности / М. Г. Николаева, А. П. Момот, Г. В. Сердюк [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. - 2018. - № 1. - С. 47 - 54.
43. Оксенойт, Г. К. Статистический сборник России (Росстат) / Г. К. Оксенойт, С. Ю. Никитина Л. И. Агеева // Здоровоохранение в России. - М., 2017. – 170 с.
44. Оленев, А.С. Профилактика тяжелых акушерских осложнений в условиях мегаполиса / А.С. Оленев, Е.Н. Сонгорова, В.А. Новикова, А.Г. Коноплянников, В.Е. Радзинский // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - Т. 18. - № 6. - С. 9-16.
45. Орешников, Е.В. Содержание мочевой кислоты, концентрация ренина у пациенток с преэклампсией в зависимости от уровня витамина D и особенности эпидуральной анальгезии / Е.В. Орешников, Э.Н. Васильева, Л.И. Мальцева [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. N 1. - С.56-62.

46. Панова, И.А. Особенности эластических свойств сосудов и иммунного воспалительного ответа при гипертензивных расстройствах у беременных / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Е.А.Рокотянская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - N 1. - С.18-26.
47. Перфилова, В.Н. Роль митохондрий плаценты в этиологии и патогенезе осложненной беременности/ В.Н. Перфилова // Акушерство и гинекология. - 2019. - N 4. - С.5-11.
48. Пикколи, Д. Б. Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин: вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы. Размышления по поводу всемирного дня почки и международного женского дня / Д. Б. Пикколи, Мона Альрухами, Жи-Хонг Лиу [и др.] // Нефрология. - 2018.-N 2.-С.12-25.
49. Погорелова, Т.Н. Дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в околоплодных водах при преэклампсии / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, А.А. Никашина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2018. - N 8. - С.485-489.
50. Погорелова, Т.Н. Дисбаланс свободных аминокислот в околоплодных водах при преэклампсии / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, Н.В. Палиева, [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2019. - N 2. - С.60-67.
51. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.
52. Пылаева, Н.Ю. Роль антитромбина III в прогнозировании, ранней диагностике и лечении преэклампсии и ее осложнений / Н.Ю. Пылаева, Е.М. Шифман, Т.Ю. Бабич [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - N 6. - С. 69-75.
53. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия, v. 2.0 / В.Е. Радзинский / Издательство: StatusPraesens. Россия. - 2017. - 872 с.
54. Радзинский, В.Е. Акушерство / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс / Учебник. – ГОЭТАР-Медиа, Москва. - 2016 год - 1040 с.

55. Резник, В.А. Новые данные о патогенезе преэклампсии / В.А. Резник // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2018. - N 4. - С.4-10.
56. Резник, В. А. Эндogenous ингибиторы натриевого насоса: общность патогенетических механизмов при нарушении толерантности к глюкозе и преэклампсии / В. А. Резник, О. В. Федорова, Н. И. Тапильская [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2017. - № 6. - С. 998 -1004.
57. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи как средству формирования позитивного опыта беременности. - Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2017. – 175 с.
58. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. – Женева, 2014. - 48 с.
59. Руководство по внедрению Контрольного списка ВОЗ для безопасных родов. - Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2016 г. – 61 с.
60. Рябова, Е.С. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих / Е.С. Рябова, Л. М. Бадалова // Вестник новых медицинских технологий. - 2017. - № 4. - С. 131 - 136.
61. Сазонова, Н.Г. Методики протеомного анализа и их роль в диагностике акушерской и гинекологической патологии / Н.Г. Сазонова, Т.А. Макаренко, Р.Я. Оловянникова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2019. - N 1. - С. 69-82.
62. Сандакова, Е.А. Междисциплинарный подход при ведении беременных с заболеваниями почек. Данные клинических наблюдений / Е.А. Сандакова, В.В. Скрыбина, Н.В. Бычкова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2018. - N 6. - С.113-118.
63. Сидорова, И.С. Обоснование современной концепции развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. - 2019. - N 4. - С. 26-33.

64. Сидорова, И.С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - N 1. - С. 5-11.
65. Сидорова, И. С. Критические формы преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 6. - С. 4 - 8.
66. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 1. - С. 107 - 112.
67. Сидорова, И.С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 3. - С. 55 - 61. DOI <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.55-61>
68. Симанов, И.В. Факторы риска развития преэклампсии / И.В. Симанов // Справочник врача общей практики. - 2019. - N 1. - С. 17-21.
69. Скрипниченко, Ю. П. Определение уровня митохондриальной ДНК в крови для прогнозирования осложнений беременности / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, М. Ю. Высоких // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 2. - С. 44 - 49.
70. Сорокин, Е.Л. Особенности хориоидального кровотока глаза при беременности и в послеродовом периоде у женщин с преэклампсией, его клиническое значение для прогнозирования риска сосудистой патологии заднего отрезка глаза / Е.Л. Сорокин, О.В. Коленко, Н.С. Ходжаев [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2019. - N 2. - С.43-46.
71. Стрижаков, А. Н. Тромботическая микроангиопатия как проявление тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 6. - С. 89 - 92.
72. Стрюк, Р. И. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприят-

- ятные перинатальные исходы при беременности -анализ результатов регистра беременных «БЕРЕГ» / Р. И. Стрюк, С. А. Бернс, М. П. Филиппова // Терапевтический архив. - 2018. - № 1. - С. 9-16.
73. Темирбулатов, Р.Р. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек / Р.Р. Темирбулатов, В.Ф. Беженарь, Смирнов А.В. // Нефрология. - 2019. - N 1. - С. 45-50.
74. Тимофеева, Л.А. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога / Л.А.Тимофеева, А.А.Караваяева, В.В. Зубков [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2019. - N 4. - С. 73-78.
75. Тимофеева, А.В. Идентификация ассоциированных с преэклампсией микроРНК методом глубокого секвенирования и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени / А.В. Тимофеева, В.А.Гусар, К.Н. Прозоровская // Акушерство и гинекология. – 2016. - №8. – С. 60-67. DOI<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.8.60-70>
76. Тимохина, Е.В. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии / Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Ибрагимова С.М. [и др.] // Биохимия. - 2019. -N 2. - С. 281-287.
77. Ткаченко, Л.В. Прегравидарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности / Ткаченко Л.В., Т.И. Костенко, Т.В. Складановская [и др.] // Гинекология. - 2018. - Т. 20. - № 4. - С. 45-47.
78. Торчинов, А. М. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов / А. М. Торчинов, В. М. Кузнецов, А. В. Акуденко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. - № 1.- С. 87-91.
79. Трифонова, Н.С. HELLP-синдром после экстракорпорального оплодотворения с использованием донорской яйцеклетки / Н.С. Трифонова, Е.Е.Руденко, Т.А. Демура [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - N 3. - С.107-111.

80. Трифонова, Н. С. Беременность аллогенным плодом: что в результате? / Н. С. Трифонова, Э. В. Жукова, А. М. Гринева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 6. - С. 34-43.
81. Трифонова, Н. С. Сравнительная характеристика перинатальных осложнений у женщин позднего репродуктивного возраста после ЭКО с собственными и донорскими ооцитами / Н. С. Трифонова, Э. В. Жукова, Л. С. Александров [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. № 6. - С. 5-10.
82. Турова, Е. В. Какова частота встречаемости преэклампсии и эклампсии в Пермском крае? Данные официальной статистики / Е. В. Турова, А. А. Олина, Г. К. Садыкова // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 3. - С. 86-90.
83. Учебный пакет по эффективной перинатальной помощи (ЭПП). - 2-ое изд. - Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2015 – 73 с.
84. Харченко, Д.К. Диагностическая значимость преактивированных нейтрофилов при преэклампсии / Д.К. Харченко, Е.И. Асташкин, Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2018. - N 11. - С.24-30.
85. Хлестова, Г.В. Динамика изменения ренина, ангиотезина (1-7) И ангиотензина II при тяжелой и умеренной преэклампсии / Г.В. Хлестова, Н.В. Низяева, А.Ю. Романов [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2019. - N 1. - С. 62-66.
86. Ходжаева, З.С. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию SFLT-1/PLGF / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, М.П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2019. - N 2. - С. 52-58.
87. 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.

88. Холин, А. М. Трехмерная энергетическая доплеровская оценка васкуляризации плацентарного ложа в прогнозировании преэклампсии в первом триместре / А. М. Холин, З. С. Ходжаева, А. И. Гус // *Акушерство и гинекология* - 2018. - № 2. - С. 36-43.
89. Шалина, Р.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией / Р.И. Шалина, М.А. Курцер, М.А. Симухина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. - 2019. - N 1. - С. 68-73.
90. Шалина, Р. И. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Р. И. Шалина, Л. М. Михалева, М. А. Симухина [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2017. - № 6. - С. 16-23.
91. Шахбазова, Н. А. Группы высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств при беременности // *Российский кардиологический журнал*. - 2018. - № 4. - С. 19-24.
92. Шахбазова, Н. А. Прогностическая значимость различных маркеров гипертензии при беременности / Н. А. Шахбазова, Д. Ф. Курбанова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2018. - № 2. - С. 27-33.
93. Яковлева, Н. Ю. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 при беременности, осложненной преэклампсией / Н. Ю. Яковлева, Е. Ю. Васильева, Л. В. Кузнецова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2017. - № 6. - С. 66-72.
94. Ярыгина, Т.А. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) / Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. - 2018. - N 4. - С. 77-88.
95. 11 th Revision of the International Classification of Diseases (ICD- 11). Geneva: World Health Organization; 2018.

96. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia // *Obstetrics & Gynecology*. – 2019. - Volume 133. - Issue 1. – P. e1-e25. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.
97. Ananth, C. V. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis / C. V. Ananth, K. M. Keyes, R. J. Wapner // *BMJ*. - 2013. - № 347. – P. f65 - 64.
98. Auger, N. Preeclampsia and Long-term Risk of Maternal Retinal Disorders / N. Auger, W. D. Fraser, G. Paradis [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2017. - № 129(1). – P. 42-49. doi: 10.1097/AOG.0000000000001758.
99. Awamleh, Z. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology / Z. Awamleh, G.B. Gloor, V.K.M. Han [et al.]// *BMC Med. Genomics*. – 2019. - №12(1). P. 91. doi: 10.1186/s12920-019-0548-x.
100. Baghli, S., Abendroth C., Farooq U., Schaub J.A. Atypical Presentation of Pregnancy-Related Hemolytic Uremic Syndrome / S. Baghli, C. Abendroth, U. Farooq [et al.] // *Am J. Kidney Dis*. – 2018. - Jan 10. - Pii: S0272-6386(17)31099-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.006.
101. Bello, N. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis / N. Bello, I. S. Rendon, Z. Arany // *J. Am Coll. Cardiol*. – 2013. - № 62(18). – P. 1715-1723. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.717.
102. Bergink, V. Pre-eclampsia and first-onset postpartum psychiatric episodes: a Danish population-based cohort study / V. Bergink, T. M. Laursen, B. M. Johannsen [et al.] // *Psychol Med*. – 2015. - № 45(16). – P. 3481-9. doi: 10.1017/S0033291715001385. Epub 2015 Aug 5.
103. Bokslag, A. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life / A. Bokslag, P. W. Teunissen, C. F. van Kesteren [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol*. – 2017. - №216(5). – P. 523.e1-523.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.015. Epub 2017 Feb 14.

104. Bonney, EA. Preeclampsia: A view through the danger model / EA. Bonney // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2007. - №76 (1–2). P. - 68–74. doi:10.1016/j.jri.2007.03.006.
105. Bounds, K. R. MicroRNAs: New Players in the Pathobiology of Preeclampsia / K. R. Bounds, V. L. Pan, S. Gupta [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2017. - № 25. - P. 4-60. doi: 10.3389/fcvm.2017.00060. eCollection 2017.
106. Braunthal, S. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment / S. Braunthal, A. Brateanu // *SAGE Open Med*. – 2019. - № 7. - P. 2050312119843700. doi: 10.1177/2050312119843700.
107. Breetveld, N. M. Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women / N. M. Breetveld, C. Ghossein-Doha, S. M. J. van Kuijk [et al.] // *BJOG*. – 2015. - № 122. – P. 1092–1100.
108. Brown, M.A. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice / M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny, [et al.]; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) // *Hypertension*. – 2018. - №72(1). P. 24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
109. Burton, G.J. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G.J. Burton, C.W. Redman, J.M. Roberts [et al.]// *BMJ*. – 2019/ - №366. P. 12381. doi: 10.1136/bmj.12381.
110. Chang, R. Q. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in normal and pathological pregnancies / R. Q. Chang, D. J. Li, M. Q. Li // *Am J. Reprod Immunol*. – 2018. - № 79(4). – P. e12786. doi: 10.1111/aji.12786.
111. Choe, S. A. The income-based disparities in preeclampsia and postpartum hemorrhage: a study of the Korean National Health Insurance cohort data from 2002 to 2013 / S. A. Choe, H. S. Min, S. I. Cho // *Springerplus*. – 2016. - № 27-5(1). – 895 p. doi: 10.1186/s40064-016-2620-8.

112. Clemmensen, TS. Reduced coronary flow velocity reserve in women with previous pre-eclampsia: the link to increased cardiovascular disease risk? / T.S. Clemmensen, M. Christensen, B.B. Løgstrup [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2019. - [Epub ahead of print] doi: 10.1002/uog.20407.
113. Cornelius, D. C. Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation // *Clin Med Insights Blood Disord.* – 2018. - Jan 10-11. P. 1179545X17752325. doi: 10.1177/1179545X17752325.
114. D'Alton, M. E. The National Partnership for Maternal Safety / M. E. D'Alton, E. K. Main, M. K. Menard // *Obstetrics and Gynecology.* – 2014. - № 123. – P. 973–7.
115. Davis, J. A.; Gallup, G. G. J. "Preeclampsia and other pregnancy complications as an adaptive response to unfamiliar semen)". In Platek, Steven M.; Shackelford, Todd K. (eds.). *Female Infidelity and Paternal Uncertainty. Evolutionary Perspectives on Male Anti-Cuckoldry Tactics.* Cambridge University Press. – 2006. - P. 191–204. doi:10.1017/CBO9780511617812.010.
116. Dekker, G. The partner's role in the etiology of pre-eclampsia / G.Dekker // *Journal of Reproductive Immunology.* -2002. - №57 (1–2). P. 203–15. doi:10.1016/S0165-0378(02)00039-6.
117. Dekker, G.A. Immune maladaptation in the etiology of pre-eclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies / G.A. Dekker, P.Y. Robillard, T.C. Hulsey // *Obstetrical & Gynecological Survey.* -1998. - №53 (6). P. 377–82. doi:10.1097/00006254-199806000-00023.
118. El Farra, J. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist / J. ElFarra, C. Bean, J. N. Martin // *Obstet Gynecol Clin. North Am.* – 2016. - № 43(4). – P. 623-637. doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.005. Epub 2016 Oct 14.
119. El-Sayed, A. A. F. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements // *J. Obstet Gynecol.* – Tai-wan, 2017. - № 56(5). – P. 593-598. doi: 10.1016/j.tjog.2017.08.004.

120. Ferguson, R. A. On alert for postpartum preeclampsia // *Nursing*. – 2016. - № 46(12). – 69 p.
121. Fingar, K. R. Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005–2014. Statistical Brief #222 / K. R. Fingar, I. Mabry-Hernandez, Q. Ngo-Metzger [et al.] // *Source Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). - 2006-2017. - 26 p.
122. Galaviz-Hernandez, C., Paternal Determinants in Preeclampsia / C. Galaviz-Hernandez, M. Sosa-Macias, E. Teran [et al.] // *Front Physiol*. – 2018/ - №9. – P. 1870. doi: 10.3389/fphys.2018.01870
123. Goetzinger, K. R. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia / K. R. Goetzinger, M. G. Tuuli, A. G. Cahill [et al.] // *Am. J. Perinatol*. – 2014. - № 31(12). – P. 1049-56. doi: 10.1055/s-0034-1371705.
124. Gökdemir, İ. E. The role of ADAMTS genes in preeclampsia / İ. E. Gökdemir, Ö. Evliyaoğlu, B. Çoşkun // *Turk J Obstet Gynecol*. – 2016. - № 13(3) – P. 149-153. doi: 10.4274/tjod.57701. Epub 2016 Sep 15.
125. Guntupalli, K. K. Critical Ill-ness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium / K. K. Guntupalli, D. R. Karnad, V. Bandi [et al.] // *Chest*. – 2015. - № 148(5). – P. 1333-1345. doi: 10.1378/chest.14-2365. PMID: 26020727.
126. Gyselaers, W. Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome / W. Gyselaers, B.Thilaganathan // *J. Physiol*. – 2019 - [Epub ahead of print]. doi: 10.1113/JP274893.
127. Hawfield, A. T. Preeclampsia and risk for subsequent ESRD in populations of European ancestry / A. T. Hawfield, B. I. Freedman // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2012. - № 7(11). – P. 1743-5. doi: 10.2215/CJN.09910912.

128. Henderson, J. T. Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] / J. T. Henderson, J. H. Thompson, B. U. Burda [et al.] // Agency for Healthcare Research and Quality (US). - 2017 Apr. Report. - № 14-05211-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
129. Iriyama, T. Increased LIGHT leading to sFlt-1 elevation underlies the pathogenic link between hydatidiform mole and preeclampsia / T. Iriyama, G. Wang, M. Yoshikawa [et al.] // Sci. Rep. – 2019. - №9(1). P. 10107. doi: 10.1038/s41598-019-46660-4.
130. Kalafat, E. Cardiovascular origins of preeclampsia / E. Kalafat, B. Thilaganathan // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2017. - № 29(6). – P. 383-389. doi: 10.1097/GCO.0000000000000419.
131. Kim, S. M. A Review of Mechanisms of Implantation / S. M. Kim, J. S. Kim // Dev. Reprod. – 2017. - № 21(4). – P. 351-359. doi: 10.12717/DR.2017.21.4.351. Epub 2017 Dec 31.
132. Koopmans, C. M. Prediction of postpartum hemorrhage in women with gestational hypertension or mild preeclampsia at term / C. M. Koopmans, K. van der Tuuk, H. Groen [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. -2014. - № 93(4):. – P. 399-407. doi: 10.1111/aogs.12352.
133. Krnjeta, T. Protective Role of Maternal P.VAL158MET Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism against Early-Onset Preeclampsia and its Complications / T. Krnjeta, L. Mirković, S. Ignjatović [et al.] // J. Med. Biochem. – 2016. - № 35(3). – P. 312-318. doi: 10.1515/jomb-2016-0013.
134. Liao, Q.P. SHH expression in placental tissues and trophoblast cell oxidative stress injury during preeclampsia / Q.P. Liao, Q. Xu, J.Y. Yan // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2019. - №23(14). P. 6026-6034. doi: 10.26355/eurrev_201907_18415.

135. Lou, WZ. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women / W.Z. Lou, F. Jiang, J. Hu [et al.] // *Dis. Markers*. – 2019. - N2019. P. 6270187. doi: 10.1155/2019/6270187.
136. Lu, T. M. MicroRNA-137 Affects Proliferation and Migration of Placenta Trophoblast Cells in Preeclampsia by Targeting $ERR\alpha$. / T. M. Lu, W. Lu, L. J. Zhao // *Reprod. Sci.* – 2016. - № 6. - pii: 1933719116650754. [Epub ahead of print]
137. Lu, T. M. Effect of a balanced nutrition meal replacement diet with altered macromolecular composition along with caloric restriction on body weight control/ T.M. Lu, H.F. Chiu, Y.M. Chen [et al.] // *Food Funct.* – 2019. – №10(6). P. 3581-3588. doi: 10.1039/c9fo00192a.
138. Lv, LJ. Early-Onset Preeclampsia Is Associated With Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women / L.J. Lv, S.H. Li, S.C. Li [et al.] // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2019. - №9. – P. 224. doi: 10.3389/fcimb.2019.00224. eCollection 2019.
139. Mabuchi, A. Yamamoto R, Ishii K, Kakubari R, Takaoka S, Muto H, Mitsuda N. Significance of high-normal blood pressure during early second trimester for predicting the onset of hypertensive disorders in pregnancy / A. Mabuchi, R. Yamamoto, K. Ishii [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2016. - № 35(2). – P. 234-41. Doi: 10.3109/10641955.2016.1139719. Epub 2016 Mar 3.
140. Mabuchi, A. Significance of high-normal blood pressure during early second trimester for predicting the onset of hypertensive disorders in pregnancy /A. Mabuchi, R. Yamamoto, K. Ishii [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2016. - № 35(2). – P. 234 - 41. doi: 10.3109/10641955.2016.1139719. Epub 2016 Mar 3.
141. Mathew, M. Idiopathic intracranial hypertension presenting as postpartum headache / M. Mathew, A. Salahuddin, N. R. Mathew

- [et al.] // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2016. - № 21(1). – P. 52-5. doi: 10.17712/nsj.2016.1.20150304.
142. Mathur, P. Prospective Study of Placental Growth Factor Assay as a Novel Biomarker in Predicting Early-Onset Preeclampsia in High-Risk Patients / P. Mathur, L. Maru // *J. Obstet. Gynaecol India*. – 2016. - № 66, (Suppl 1). – P. 98-103. doi: 10.1007/s13224-015-0793-7.
143. Mattar, R. Sexual behavior and recurrent spontaneous abortion / R. Mattar, R.V. Soares, S. Daher // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2005. - № 88 (2). P. - 154–55. doi:10.1016/j.ijgo.2004.11.006.
144. McMaster, K. V. Mitochondrial dysfunction in preeclampsia demonstrated by increased reactive oxygen species production. Poster Session II (Poster 337) / K. V. McMaster, B. Vaka, B. LaMarca // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2018. –Vol. 218. - Issue 1. - P. S209-S210.
145. Miller, E. C. Mechanisms and outcomes of stroke during pregnancy and the postpartum period: A cross-sectional study / E. C. Miller, S. Yaghi, A. K. Boehme [et al.] // *Neurol. Clin. Pract.* – 2016. - № 6(1). – P. 29-39.
146. Mizuuchi, M. Placental endoplasmic reticulum stress negatively regulates transcription of placental growth factor via ATF4 and ATF6 β : implications for the pathophysiology of human pregnancy complications / M. Mizuuchi, T. Cindrova-Davies, M. Olovsson [et al.] // *J. Pathol.* – 2016. № 238(4). – P. 550-61. doi: 10.1002/pah.4678. Epub 2016 Jan 12.
147. Mirabito Colafella, K.M. Aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia: a matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? / K.M. Mirabito Colafella, R.I. Neuman, W. Visser [et al.] // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Aug 16. doi: 10.1111/bcpt.13308. [Epub ahead of print]
148. Mo, H.Q. Tian F.J., Li X. [et al.] ANXA7 regulates trophoblast proliferation and apoptosis in preeclampsia / H.Q. Mo, F.J. Tian, X. Li [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. • 2019. doi: 10.1111/aji.13183. [Epub ahead of print]

149. Morton, J. S. In Utero Origins of Hypertension: Mechanisms and Targets for Therapy / J. S. Morton, C. L. Cooke, S. T. Davidge // *Physiol Rev.* – 2016. - № 96(2). – P. 549-603. doi: 10.1152/physrev.00015.2015. Review.
150. Mureşan, D. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature / D. Mureşan, I. C. Rotar, F. Stamatian // *Med. Ultrason.* – 2016. - № 18(1). – P. 103-9. doi: 10.11152/mu.2013.2066.181.dop.
151. Naderi, S. Hypertensive Disorders of Pregnancy / S. Naderi, S. A. Tsai, A. Khandelwal // *Curr Atheroscler Rep.* – 2017. - № 19(3). – P. 15. doi: 10.1007/s11883-017-0648-z.
152. Ndoni, E. Evaluation of Maternal Complications in Severe Preeclampsia in a University Hospital in Tirana. Open Access Maced / E. Ndoni, R. Hoxhallari, A. Bimbashi // *J. Med. Sci.* – 2016. - № 15 - 4(1). – P. 102-6. doi: 10.3889/oamjms.2016.025. Epub 2016 Feb 24.
153. Nourollahpour, Sh. M. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / S. M. Nourollahpour, M. Z. Behboodi, I. Adam [et al] // *Infection.* – 2017. - № 45(5). – P. 589 - 600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2. Epub 2017 Jun 2.
154. Nourollahpour, Sh. M. Human Immunodeficiency Virus and risk of pre-eclampsia and eclampsia in pregnant women: A meta-analysis on cohort studies / Sh. M. Nourollahpour, S.M. Riahi, S. Khani [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* • 2019. • №17. P. 269-275. doi: 10.1016/j.preghy.2019.07.008
155. Naert, M.N. Association Between First-Trimester Subchorionic Hematomas and Adverse Pregnancy Outcomes After 20 Weeks of Gestation in Singleton Pregnancies / M.N. Naert, Rodriguez A.Muniz, H. Khadraoui [et al.] // *Obstet Gynecol.* • 2019. doi: 10.1097/AOG.0000000000003487.

156. Nwanodi, O. B. Preeclampsia-Eclampsia Adverse Outcomes Reduction: The Preeclampsia-Eclampsia Checklist // *Healthcare (Basel)*. – 2016. - № 13;4(2). - pii: E26. doi: 10.3390/healthcare4020026.
157. Ohno, Y. The risk factors for labor onset hypertension / Y. Ohno, M. Terauchi, K. Tamakoshi [et al] // *Hypertens Res.* – 2016. - № 39(4). – P. 260-5. doi: 10.1038/hr.2015.112. Epub 2015 Oct 22.
158. Örgül, G. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia / G. Örgül, D. Aydın Haklı, G. Özten [et al.]// *Turk. J. Obstet Gynecol.* – 2019. -№16(2). P. 112-117. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.93708.
159. Oudejans, C. B. Noncoding RNA-regulated gain-of-function of STOX2 in Finnish pre-eclamptic families / C. B. Oudejans, A. Poutsma, O. J. Michel [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. - № 24(6). – P. 32129. doi: 10.1038/srep32129.
160. Pankiewicz, K. Non-obstetric complications in preeclampsia/ K.Pankiewicz, E. Szczerba, T. Maciejewski, A. Fijałkowska [et al] // *Prz Menopauzalny.* · 2019. · № 18(2). · P . 99-109. doi: 10.5114/pm.2019.85785.
161. Park, J. W. Aortic dissection accompanied by preeclampsia in a postpartum young woman / J. W. Park, S. M. Kim, G. B. Yu [et al] // *Obstet Gynecol Sci.* – 2016. - № 59(5). – P. 403-6. doi: 10.5468/ogs.2016.59.5.403. Epub 2016 Sep 13.
162. Pelzer, E. Review: Maternal health and the placental microbiome / E. Pelzer, L. F. Gomez-Arango, H. L. Barrett [et al] // *Placenta.* – 2017. - № 54. – P. 30-37. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.003. Epub 2016 Dec 2.
163. Peng, X. Evaluation of Glutathione Peroxidase 4 role in Preeclampsia / X. Peng, Y. Lin, J. Li [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. - № 19. – P. 33300. doi: 10.1038/srep33300.

164. Peguero, A. Association of plasma lactate concentration at admission of severe preeclampsia to maternal complications / A. Peguero, R.A. Parra, S.P. Carrillo [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – №17. P. 89-93. doi: 10.1016/j.preghy.2019.05.003.
165. Phillips, C. Assessment, Management, and Health Implications of Early-Onset Preeclampsia / C. Phillips, M. Boyd // *Nurs Womens Health.* – 2016. - № 20(4). – P. 400-14. doi: 10.1016/j.nwh.2016.07.003.
166. Phillips, C.M. Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review / Phillips, C.M. L.W. Chen, B. Heude [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – № 11(8). – P. E1873. doi: 10.3390/nu11081873.
167. Pre-eclampsia. NICE Pathways. Hypertension in pregnancy. - 2019. – 23 p. URL: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension-in-pregnancy> [last updated: 23 July 2019].
168. Quan, L. M. An analysis of the risk factors of preeclampsia and prediction based on combined biochemical indexes / L. M. Quan, Q. L. Xu, G. Q. Zhang [et al] // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2018. - № 34(2). – P. 109-112. doi: 10.1016/j.kjms.2017.10.001. Epub 2017 Nov 6.
169. Radzinsky, V. Obstetrics. Textbook / V. Radzinsky, A.Fuks, Ch. Gagaev / GEOTAR-Media. - 2019. - 876 p.
170. Ramos, J. G. L. Preeclampsia / J. G. L. Ramos, N. Sass, S. H. M. Costa // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2017. - № 39(9). – P. 496-512. doi: 10.1055/s-0037-1604471. Epub 2017 Aug 9.
171. Rangga, W. I. B. Diastolic function in patients with preeclampsia during pre- and post-partum period using tissue doppler imaging / W. I. B. Rangga, A. M. Soesanto, F. Shahab // *Med. J. Indones.* – 2016. - № 25(2). – P. 93-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.13181/mji.v25i2.1410>.
172. Rani, S. Preeclampsia and Reactive Oxygen Species / S. Rani, D. Chawla // *Indian. J. Pediatr.* – 2018. - № 85(5). – P. 333-334. doi: 10.1007/s12098-018-2657-5. Epub 2018 Mar 14.

173. Rasouli, M. Effect of self-care before and during pregnancy to prevention and control preeclampsia in high-risk women / M. Rasouli, M. Pourheidari, Z.H. Gardesh // *Int. J. Prev. Med.* - 2019. № 10. P. 21.
174. Regal, J. F. The Complement System and Preeclampsia / J. F. Regal, R. M. Burwick, S. D. Fleming // *Curr Hypertens Rep.* – 2017. - № 19(11). – P. 87. doi: 10.1007/s11906-017-0784-4.
175. Robertson, S.A. Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia—a unifying hypothesis / S.A. Robertson, J.J. Bromfield, K.P. Tremellen // *Journal of Reproductive Immunology.* - 2003. - №59 (2). – P. 253–65. doi:10.1016/S0165-0378(03)00052-4.
176. Rocha, R. S. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy / R. S. Rocha, J. A. G. Alves, S. B. Holanda Moura // *J. Perinat. Med.* – 2017. - № 26;45(7). – P. 843 - 849. doi: 10.1515/jpm-2016-0418.
177. Seeho, S. K. Early-onset preeclampsia appears to discourage subsequent pregnancy but the risks may be overestimated / S. K. Seeho, C. S. Alpert, C. L. Roberts [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2016. - № 215(6). – P. 785.e1-785.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.038. Epub 2016 Jul 25.
178. Seeho, S.K. Venous thromboembolism prophylaxis during and following caesarean section: a survey of clinical practice / S.K. Seeho, T.A. Nippita, C.L. [et al.]// *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016 Feb;56(1):54-9. Doi: 10.1111/ajo.12393.
179. Shahul, S. Racial disparities in comorbidities, complications, and maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia/eclampsia / S. Shahul, A. Tung, M. Minhaj [et al] // *Hypertension in Pregnancy.* – 2015. - № 34(4). – P. 506–15.
180. Sibai, B. M. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks'

- gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. - № 205(3). – P. 191-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.017.
181. Skråstad, R. B. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population / R. B. Skråstad, G. G. Hov, H. G. Blaas [et al] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. - № 93(12). – P. 1238-47. doi: 10.1111/aogs.12479. Epub 2014 Sep 17.
182. Smyth, A. Preeclampsia: a Cardiorenal Syndrome in Pregnancy / A. Smyth, C. Ronco, V. D. Garovic // *Curr Hypertens Rep.* – 2017. - № 19(2). – P. 15. doi: 10.1007/s11906-017-0714-5.
183. Spinillo, A. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction / A. Spinillo, B. Gardella, L. Adamo [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2019. №1. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/aogs.13699.
184. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update / Staff AC // *J. Reprod. Immunol.* 2019 - № 134-135. P. 1-10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
185. Stepan, H. Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PlGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? / H. Stepan, M. Hund, P. Dilba [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* 2019 Aug 27;57(9):1339-1348. doi: 10.1515/cclm-2018-1228.
186. Toering, T. Female renal health :translationa studies on renal hemodynamics and the renin-angiotensin aldosterone system. - 2015. - 175 p.
187. Townsend, R. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy / R. Townsend, P. O'Brien, A. Khalil // *Integr Blood Press Control.* – 2016. - № 27. - P. 79-94. doi: 10.2147/IBPC.S77344. eCollection 2016.
188. Tranquilli, A. L. Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease / A. Tranquilli, B. Landi, S. R. Giannubilo [et al] // *Pregnancy Hypertens.* – 2012. - № 2(4). – P. 350-357. doi: 10.1016/j.preghy.2012.05.006.

189. Tubbergen, P. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? / P. Tubbergen, A.M. Lachmeijer, S.M. Althuisius [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 1999. - №45(1). - P. 81-8.
190. Udenze, I. C. A prospective cohort study on the clinical utility of second trimester mean arterial blood pressure in the prediction of late-onset preeclampsia among Nigerian women / I. C. Udenze, A. P. Arikawe, C. C. 3. Makwe [et al] // *Niger J Clin Pract.* – 2017. - № 20(6). – P. 741-745. doi: 10.4103/1119-3077.208948.
191. Veena, P. Furosemide in postpartum management of severe preeclampsia: A randomized controlled trial / P. Veena, L. Perivela, S. S. Raghavan // *Hypertens Pregnancy* . – 2017. - № 36(1). – P. 84-89. Epub 2016 Nov 11 doi: 10.1080/10641955.2016.1239735. PMID: 27835048
192. Verlohren, S. Angiogenic Markers and Cardiovascular Indices in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy / S. Verlohren, F. H. Perschel, B. Thilaganathan [et al] // *Hypertension*. – 2017. - № 69(6). – P. 1192-1197. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09256. Epub 2017 May 1.
193. Vieira, M. C. Prediction of uncomplicated pregnancies in obese women: a prospective multicentre study / M.C. Vieira, S.L. White, N. Patel; UPBEAT Consortium // *BMC Med.* 2017 Nov 3;15(1):194. doi: 10.1186/s12916-017-0956-8.
194. Vieira, M. C. Clinical and biochemical factors associated with preeclampsia in women with obesity / M. C. Vieira, L. Poston, E. Fyfe [et al] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2017. - № 25(2). – P. 460-467. doi: 10.1002/oby.21715. Epub 2016 Dec 23.
195. Vilchez, G. Differences in clinical presentation and pregnancy outcomes in antepartum preeclampsia and new-onset postpartum preeclampsia: Are these the same disorder? / G. Vilchez, L. R. Hoyos, J. Leon-Peters [et al] // *Obstet Gynecol Sci.* – 2016. - № 59(6). – P. 434-443. Epub 2016 Nov 15.

196. Villa, P. M. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study / P. M. Villa, P. Marttinen, J. Gillberg [et al.] // PLoS One. – 2017. - № 12(3). – P. e0174399. doi: 10.1371/journal.pone.0174399. eCollection 2017.
197. Vilchez, G. Differences in clinical presentation and pregnancy outcomes in antepartum preeclampsia and new-onset postpartum preeclampsia: Are these the same disorder? / G. Vilchez, L.R. Hoyos, J.Leon-Peters [et al.] // Obstet Gynecol Sci. – 2016. – №59(6). – P. 434-443. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.434
198. Vishnyakova, P. A. Mitochondrial role in adaptive response to stress conditions in preeclampsia / P. A. Vishnyakova, M. A. Volodina, N. V. Tarasova [et al.] // Sci Rep. – 2016. - № 30.- P. 32-41. doi: 10.1038/srep32410.
199. Wang, Y. HtrA3 Isoform-Specific ELISAs for Early Detection of Preeclampsia / Y. Wang, Y. Li, J. Hyett [et al.] // J Biomol Screen. – 2016. - № 8. - pii: 1087057116682425. [Epub ahead of print].
200. Weissgerber, T.L. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion / T.L. Weissgerber, O. Garcia-Valencia, N.M. Milic, [et al.] // J. Am. Heart Assoc. • 2019. - № 19. – P. 8(4):e010647. doi: 10.1161/JAHA.118.010647.
201. White, W. M. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later / W. M. White, M. M. Mielke, P. A. Araoz [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol. -2016. - № 214(4). – P. 519.e1-519.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.003. Epub 2016 Feb 10.
202. Winship, A. Interleukin 11 is upregulated in preeclampsia and leads to inflammation and preeclampsia features in mice / A. Winship, E. Dimitriadis // J. Reprod Immunol. – 2018. - № 125. – P. 32-38. doi: 10.1016/j.jri.2017.11.004. Epub 2017 Nov 26.

203. Xu, X. Clinical features and outcome of pregnancy with SLE-associated thrombocytopenia / X. Xu, M. Y. Liang, J. L. Wang [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. - № 29(5). – P. 789-94. doi: 10.3109/14767058.2015.1018169. Epub 2015 Mar 9.
204. Yang, J. Racial-ethnic differences in midtrimester maternal serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors / J. Yang, M. Pearl, G. N. DeLorenze [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2016. - № 215(3). – P. 359.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.002. Epub 2016 Apr 9.
205. Yong, H. E. J. Genetic Approaches in Preeclampsia / H. E. Yong, P. Murthi, S. P. Brennecke [et al.] // *Methods Mol Biol.* – 2018. - № 1710. – P. 53-72. doi: 10.1007/978-1-4939-7498-6_5.