

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Российский национальный
исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Симухина Мария Алексеевна

**ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ.
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Шалина Р.И.**

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (обзор литературы)	15
1.1 Эпидемиология	10
1.2 Патогенез	11
1.3 Классификация и критерии	22
1.4 Этиология и факторы риска	34
1.5 Тактика лечения и родоразрешения	35
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Дизайн и объем исследования	37
2.2 Краткая характеристика групп пациенток	40
2.3 Методы исследования	41
2.3.1 Лабораторные исследования	41
2.3.2 Инструментальные исследования	41
2.3.3. Специальные методы исследования	42
2.4 Общие принципы назначения медикаментозной терапии преэклампсии	44
2.5 Родоразрешение	45
2.6 Методы статистической обработки данных	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1 Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях	47
3.2 Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией	66

3.3 Оценка функциональной активности фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции	77
3.3.1 Оценка уровня окислительного стресса с использованием модифицированной методики люминол-активированной ХЛ	77
3.3.2 Оценка функциональной активности НФ с использованием модифицированной методики люминол-активированной ХЛ	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработки

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой осложнение беременности, для которого свойственно глубокое расстройство функций жизненно важных органов и систем. Это наиболее частое заболевание из группы гипертонических расстройств беременности, характеризующееся высокой вероятностью материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) преэклампсия осложняет в среднем течение 2,2% беременностей и имеется тенденция роста частоты её встречаемости, вне зависимости от экономического развития страны [207]. По данным ВОЗ, в структуре материнской смертности ПЭ и эклампсия занимают второе место после кровотечений, а в Российской Федерации, согласно данным статистики, 3 место [26].

Наиболее существенными факторами, влияющими на исходы беременности у пациенток с ПЭ, являются своевременная, максимально ранняя ее диагностика, а так же грамотная оценка степени ее тяжести, что влияет на дальнейшую тактику ведения [42].

В настоящее время существует ряд объективных причин, зачастую препятствующих своевременной диагностике ПЭ и затрудняющих оценку степени ее тяжести. К ним относится отсутствие точных знаний об этиологии и патогенезе, высокая частота атипично протекающей ПЭ, узкий диапазон характеристик заболевания (умеренная и тяжелая), ориентирование на небольшое количество критериев (артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия) [42,168].

В связи с тем, что за последние 5 лет как в России, так и во всем мире в 5-6 раз возросло число кровоизлияний в головной мозг у пациенток с гипертензивными расстройствами беременности, в том числе – с летальным исходом, особое значение в алгоритме диагностики ПЭ отводится структурным изменениям головного мозга [18,183,207].

Подход к ранней диагностике и своевременной корректной оценке степени тяжести преэклампсии должен строиться на оптимальном использовании уже

существующих и разрабатываемых современных методах и методиках, отражающих патогенез, в том числе – механизм развития полиорганной недостаточности. В связи с этим необходима разработка алгоритма оценки основных и дополнительных критериев заболевания, а так же дообследования пациенток в том числе с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), имеющего определенные преимущества: не противопоказан при беременности, отсутствие выраженных побочных эффектов, оптимальный метод объективной оценки состояния головного мозга.

Все вышеуказанное определило цели и задачи исследования. Представленная работа посвящена изучению особенностей течения тяжелых форм преэклампсии, а так же диагностической эффективности МРТ головного мозга и оценки функциональной активности фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции (ХЛ) позволяет более детально исследовать отдельные аспекты данной проблемы.

Цель исследования

Выявить наиболее значимые клинические, лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования, объективно отражающие тяжесть ПЭ в современных условиях.

Задачи исследования

1. По данным про- и ретроспективного анализа течения тяжелых форм преэклампсии выявить их наиболее значимые клинические особенности, а также лабораторные показатели и данные инструментальных методов исследования, отражающие тяжесть ПЭ в современных условиях.
2. Оценить данные МРТ головного мозга при тяжелых формах заболевания и перспективу использования данного метода в своевременной оценке степени тяжести ПЭ.
3. Определить показания к проведению МРТ головного мозга у пациенток с ПЭ.

4. Проанализировать значимость изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции в патогенезе ПЭ.
5. Выявить значимость изменений функциональной активности фагоцитов плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции в уточнении степени тяжести ПЭ
6. Выработать оптимальный подход к диагностике ПЭ и оценке степени её тяжести путем выделения атипичной формы заболевания и понятия «критической стадии», а так же внедрения МРТ головного мозга и новых хемилюминисцентных методик.

Научная новизна

На основании изучения особенностей течения тяжелых форм заболевания у пациенток с ПЭ, включая случаи с летальными исходами, было установлено, что в настоящее время изменилось клиническое течение заболевания. ПЭ в 74,0% имеет атипичное течение, а проявляется «классическим» (38,2%), «центральный» (42,1%) и «печеночным» синдромами (14,5%).

Исследование оксидантно-антиоксидантного статуса плазмы и функциональной активности нейтрофилов с использованием новых методик позволило уточнить патогенез ПЭ.

Изменения в ЦНС при ПЭ, носящие характер острых (синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 40,0%) или хронических (очаги сосудистого генеза – 60,0%) имеют важное значение в увеличении частоты кровоизлияний в головной мозг у пациенток с ПЭ, которые могут быть выявлены при своевременном проведении МРТ головного мозга.

Практическая значимость

В результате проведенной работы, выявлены предикторы тяжелого течения ПЭ, являющиеся показанием в экстренному родоразрешению, вне зависимости от степени выраженности основных клинических критериев заболевания.

Сформулировано определение «критической» стадии ПЭ и обосновано внедрение его в клиническую практику.

Для своевременной диагностики осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС), определены показания к МРТ головного мозга у пациенток с преэклампсией. Проведение МРТ головного мозга и оценки функциональной активности фагоцитов методом активированной ХЛ позволят проводить своевременную и адекватную оценку степени тяжести ПЭ и выработать оптимальную тактику лечения и родоразрешения, что способствует снижению частоты осложнений преэклампсии, и может быть рекомендовано к внедрению в практику лечебно-профилактических учреждений.

Положения, выносимые на защиту

1. В оценке степени тяжести ПЭ, наряду с уровнем АГ и протеинурии, следует учитывать ряд дополнительных критериев, усугубляющих течение данного заболевания (отеки, снижение диуреза, жалобы на головную боль/нарушения зрения; боли в эпигастрии; диспепсические расстройства (тошнота, рвота); изменение лабораторных показателей (тромбоцитопения, повышение трансаминаз печени, гипопротеинемия). Для установления степени тяжести ПЭ, уровень артериального давления (АД) следует оценивать с учетом исходных значений, к которым адаптирована пациентка.
2. Клиническое течение ПЭ у большинства пациенток (83,6%) в настоящее время укладывается в рамки 3 основных форм: «классической» (38,5%), с преимущественно «центральной» (33,6%) и «печеночным» (11,8%) синдромами.
3. С целью своевременного отказа от пролонгирования беременности, который может привести к тяжелым осложнениям, в том числе – летальному исходу, необходимо выделение «критической» стадии ПЭ.
4. По данным МРТ головного мозга, у 42,8% пациенток с ПЭ выявляются изменения, связанные с АГ, в том числе – острые состояния: PRES, ОНМК. Проведение МРТ головного мозга может быть дополнительно рекомендовано пациенткам с преэклампсией при наличии неврологической симптоматики вне зависимости от степени выраженности других симптомов заболевания.

5. По результатам оценки функциональной активности фагоцитов методом активированной ХЛ, выявлены статистически значимые изменения коэффициентов праймирования и активации нейтрофилов (НФ) у пациенток с положительным эффектом от проводимой терапии и с отсутствием такового. Оценка функциональной активности фагоцитов, показана пациенткам с тяжелой преэклампсией как прогностический критерий эффективности проведения терапии.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены на: X Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, сентябрь 2017); XVIII Всероссийском научно-образовательный форуме «Мать и дитя» (Москва, сентябрь 2017); II общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, март 2018); II Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, апрель 2018); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, апрель 2018).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства и гинекологии фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», врачей ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» ДЗ г. Москвы (протокол №14 от 27 июня 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную практику ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич), ПМЦ «Мать и дитя» ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» (главный врач – Т.О. Нормантович).

Материалы диссертации используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке задач, клиническом обследовании и определении тактики ведения беременных с тяжелыми формами ПЭ, их родоразрешении. Диссертантом проводилось исследование функциональной активности фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции. Самостоятельно проведен клинический анализ и статистическая обработка полученных данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста и состоит из 4 глав. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель содержит 226 работ, из них 60 – отечественных и 166 – зарубежных авторов.

ГЛАВА I

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

(обзор литературы)

Преэклампсия представляет собой осложнение беременности, характеризующееся глубоким расстройством функций жизненно важных органов и систем. Это наиболее частое заболевание из группы гипертонических расстройств беременности, характеризующееся высокой вероятностью материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [168].

1.1

Причины социальной значимости ПЭ заключается в практически повсеместной ее распространенности и высокой частоте осложнений различной степени тяжести.

В настоящее время, по данным ВОЗ, ПЭ осложняет в среднем течение 2,2% беременностей. Так, по данным США, Канады и Австралии, в этих странах частота ПЭ колеблется в пределах 1,3 – 3,4%%, а в развитых странах центральной Европы этот показатель составляет 2,2 – 2,8%%. В странах Среднего Востока и Африканском регионе ее частота колеблется от 1,4% до 3,9%. Официальными данными ВОЗ подтверждается, что имеется тенденция роста частоты встречаемости ПЭ, вне зависимости от экономической развитости страны [207].

В России, согласно данным статистики за 2016 год, ПЭ занимает 3 место в структуре материнской смертности. Согласно отчету ВОЗ за 2017 год, в структуре материнской смертности преэклампсия и эклампсия занимают второе место после кровотечений, а гипертензивные расстройства беременности регистрируются у 17,8% погибших с тенденцией к увеличению их частоты.

1.2 Патогенез

Этиология и патогенез ПЭ до сих пор остаются нераскрытой загадкой акушерства. Она остается болезнью теорий.

В настоящее время большинство исследователей в этой области сходятся во мнении, что в основе данного заболевания лежит дисфункция сосудов эндотелия [4,77,133,170]. Подтверждение того, что изменения в плаценте являются ключевым звеном в патогенезе ПЭ служит необходимостью прерывания беременности с извлечением плаценты для начала регресса ее симптомов.

Установлено, что нормальный процесс развития плаценты включает важные морфологические и функциональные преобразования, происходящие в системе мать—плацента—плод. Процесс начинается с перемещения большого количества клеток трофобласта против течения крови в мелких спиральных артериях матки. Эти клетки стимулируют синтез таких биохимических молекул, как цитокины, факторы роста и молекулы адгезии. В итоге в спиральных артериях происходит трансформация мышечного слоя (замещения мышечно-эластических волокон фибриноидом) и расширение просвета, обеспечивающее кровоток в необходимом для нормального течения беременности. Этот процесс начинается в конце I триместра беременности и завершается к 18—20 неделям [2,84,198].

В случае развития ПЭ, на ранних сроках беременности начальный поток клеток трофобласта аномально мал, в результате чего происходит неполная перестройка спиральных артерий матери, что приводит к недостаточному кровоснабжению развивающегося плода. Это подтверждается данными патоморфологических исследований плацент пациенток с ПЭ: ее достоверным признаком считают нарушения второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта, в результате чего миометральные сегменты спиральных артерий сохраняют мышечную и эластическую оболочки [37,106,168]. Все это запускает каскад последовательных событий в организме матери, которые в конечном итоге приводят к развитию ПЭ.

Согласно наиболее актуальной и общепринятой «плацентарной» теории, ПЭ развивается в 2 стадии. Первая, доклиническая, заключается в неполноценной

инвазии цитотрофобласта и неполной перестройке стенки спиральных артерий, что приводит к неадекватному кровообращению в плаценте, гипоксии и оксидативному стрессу в ней [77,133,170]. В результате, плацента выделяет провоспалительные цитокины и ангиогенные факторы, которые запускают каскад реакций, ведущих в начале к местной, а затем системной эндотелиальной дисфункции [179,186]. Вторая стадия – клинических проявлений – непосредственно связана с системной дисфункцией эндотелия. Многие авторы сходятся во мнении, что повышенная активность свободных радикалов, возникающая из-за их усиленного образования или дефицита в защитной антиоксидантной системе (АОС), ведет к росту оксидативного стресса [87,110,115]. Повреждение клетки связывают с разрушением свободными радикалами полиненасыщенных жирных кислот, являющихся наиболее восприимчивой частью клеточной мембраны [77,186]. Гипертензия является результатом нарушения регуляции тонуса сосудов, протеинурия — результатом нарушения проницаемости кровеносных сосудов почек, нарушения свертываемости крови обусловлены гиперпродукцией свертывающих факторов крови эндотелием [133,162].

Одной из причин образования активных форм кислорода на ранних сроках беременности является то, что плацента исходно характеризуется гипоксической средой, а по мере созревания плаценты, развивается ее васкуляризация, изменяется ее среда становится богатой кислородом, а усиление АОС действует как эффективная защита от окислительного стресса [216].

Нормальное развитие сосудистой сети плаценты требует адекватного васкулогенеза, ангиогенеза и опосредованного трофобластом артериального ремоделирования [2,198]. Васкулогенез - это развитие кровеносных сосудов de novo из плюрипотентных парэнхимальных стволовых клеток. Ангиогенез - это создание новых сетей кровеносных сосудов путем ветвления и удлинения ранее существующих сосудов. Сосудистое развитие опосредуется не только эндотелием сосудов, но так же и клетками трофобласта [107]. Трофобласты способствуют развитию плацентарной сосудистой системы, выделяя ангиогенные факторы и

путем инвазии в материнскую децидуальную ткань для реконструирования материнских спиральных артерий.

В современной литературе в вопросе патогенеза ПЭ ведущую роль отводят гипоксии в плаценте в результате нарушения миграции трофобласта и развивающемуся в результате этого оксидативному стрессу [16,20]. Выяснение транскрипционных и посттранскрипционных процессов, которые способствуют изменениям плаценты, приблизит ученых к пониманию механизмов, связывающих окислительный стресс с функциональными изменениями в плаценте [87,96,110].

Большая часть современной медицинской литературы, посвященная изучению патогенеза ПЭ, сосредоточена непосредственно на проблеме окислительного стресса [16,87,110]. Germain S.J. Sacks и соавторы в обзорной работе приводят многочисленные доказательства того, что окислительный стресс принимает активное участие в развитии физиологической беременности [107]. В частности, окислительное повреждение трофобласта и прогрессирующая дегенерация ворсинок вызывают формирование плодных оболочек. Окислительный стресс и повышение оксигенации также могут стимулировать выработку различных трофобластических белков, таких как хорионический гонадотропин и эстрогены [20,82].

В исследовании Germain S.J. и соавторов так же было показано, что выработка активных форм кислорода (АФК) изменяется в течение беременности, что подчеркивает важность окислительной сигнализации в плаценте при физиологически протекающей беременности [107]. На ранних стадиях установление плацентарного кровообращения связано с резким увеличением уровня кислорода в плаценте, что приводит к увеличению продукции АФК и окислительному стрессу. По мере прогрессирования беременности и роста метаболических потребностей у плода, происходит увеличение как активности митохондриальной плаценты, так и активности митохондриальных энтропийных ферментов. Это так же способствует повышению активности АФК и повышенному окислительному стрессу. Кроме того, наблюдается увеличение

системного окислительного повреждения, что соответствует экстравазивному вторжению трофобластов и развитию сосудистой сети плаценты. В этой связи предполагается, что сигнализация активных форм кислорода (АФК) во время беременности важна для центральных процессов, таких как развитие сосудистой системы плаценты.

От активности АОС зависит поддержание гомеостаза в организме [3]. Антиоксиданты подавляют активность свободных радикалов за счет разрыва цепей молекул в реакциях свободнорадикального окисления (СРО) и разрушения молекул перекисей. Различают ферментные и неферментные звенья АОС. Ферментное звено представлено соединениями, находящимися в клеточных структурах, и состоит из супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы. Неферментное звено АОС состоит из соединений низкомолекулярной и белковой природы (витамины Е, К, С, убихиноны, триптофан, церулоплазмин, глюкоза и др.), блокирующих активность свободных радикалов в крови [29,49].

При невозможности регуляции свободных радикалов АОС наблюдается резко повышенный уровень маркеров окислительного стресса у женщин с патологически протекающей беременностью, в частности, при ПЭ [87,115].

ПЭ относится к состояниям, при которых нарушается профиль продукции АФК, по сравнению с физиологически протекающей беременностью – отмечается чрезмерное их производство и повышение уровня окислительного стресса за счет СРО как локально в плаценте, так и в целом в организме матери [96,110].

СРО – многокомпонентный биохимический процесс превращений кислорода, липидов, нуклеиновых кислот и белков [5,6,29]. Процессы СРО необходимы для нормального функционирования организма и являются одним из типов нормальных метаболических процессов. Свободнорадикальные процессы являются важным звеном в регуляции проницаемости эндотелия и транспорта веществ через мембраны, участвуют в процессах апоптоза и в синтезе простагландинов и лейкотриенов, метаболизме катехоламинов и стероидных гормонов, транспорте электронов в цепи дыхательных ферментов. Низкий уровень пероксидов, свойственный нормальным тканям, объясняется

сбалансированностью в организме процесса их образования и распада, т.е. равновесием окислительных и антиоксидантных систем. Свободные радикалы (АФК) представлены соединениями, имеющими неспаренный электрон и обладающими высокой активностью, действуют как прооксиданты, обладая высоким окислительным потенциалом. АФК представляют собой гиперреактивные молекулы, возникающие в результате восстановления молекулярного кислорода. В основном они формируются в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях и участвуют в клеточных сигнальных путях, важных для правильного развития и клеточной функции. Однако их избыток может привести к повреждению клеток и ткани в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ), протеинов и аминокислот, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Как было показано в работе Guerby и соавторов и ряда других исследователей, в патогенезе ПЭ имеет значение тот факт, что свободные радикалы токсичны для эндотелиальных клеток, их распад приводит к накоплению вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения, оказывающие повреждающее действие прежде всего на мембраны клеток, изменяя физические и биологические свойства мембран (микровязкость, текучесть, гидрофильность), и способствующие развитию эндогенной интоксикации [110,115]. При чрезмерном накоплении продуктов ПОЛ их разрушающее действие может распространяться на здоровые ткани, что ведет к расширению зоны повреждения. Следствием избыточного ПОЛ является не только повреждение тканевых структур и развитие эндогенной интоксикации, но и торможение процесса регенерации.

Основными факторами, лежащими в основе эндотелиальной дисфункции при ПЭ, являются плацентарная ишемия, воздействие продуктов ПОЛ и реактивных форм кислорода, образование антиангиогенных субстанций и нарушение иммунного взаимодействия в системе мать—плацента—плод [144,167]. В настоящее время многие исследования направлены на уточнение

механизмов повышения уровня оксидативного стресса, а так же расширение понимания звеньев патогенеза, приводящих к поражению эндотелия при ПЭ.

В последние годы появляется все больше свидетельств того, что в патогенез ПЭ вовлечены как врожденные, так и адаптивные иммунные процессы [204]. В недавнем исследовании было показано, что между 14 и 18 неделями гестации уровень некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке, уровни интерлейкина-10 (IL-10) и интерферона- γ (INF- γ) были значительно ниже при ПЭ, чем при неосложненной беременности [202,209,219]. Однако результаты исследований, посвященных этому звену патогенеза ПЭ, остаются противоречивыми.

Считается, что при ПЭ, в отличие от неосложненной беременности, имеет место переход к типу Th-1 от типа иммунитета Th-2. Известно, что тип Th-1 продуцирует INF- γ и TNF- α , и, следовательно, их уровень в системном кровотоке повышается. Метаанализ и систематический обзор опубликованных статей о концентрациях TNF- α , IL-6 и IL-10 в материнском кровообращении показал, что их концентрации были значительно выше при ПЭ по сравнению с [150,152].

Недавние исследования указывают на роль Т-хэлперов 17 типа (TH17) и интерлейкина-17 (IL-17) в патофизиологии ПЭ. По данным Cornelius D.C. и соавторов, клинические исследования показали ассоциацию между ПЭ и увеличением уровня циркулирующих TH17 и IL-17. Циркулирующие TH17 характеризуются продуцированием и секрецией IL-17, провоспалительного цитокина, наиболее известного благодаря его способности к активации НФ [96]. Реактивные формы кислорода могут возникать из различных источников, таких как перенос электронов митохондрий и окислительных ферментов [144,167]. Реактивные формы кислорода особенно важны для врожденного иммунитета и продуцируются активированными НФ в качестве защитных механизмов против внеклеточных патогенов. Было проведено несколько исследований для выявления механизма, посредством которого TH17 могут опосредовать патофизиологию ПЭ. Данные, представленные в этих исследованиях, показывают, что TH17, вероятно, через их секрецию IL-17, индуцируют плацентарный и почечный окислительный стресс, что приводит к дисплазии сосудистой системы плаценты и развитию

гипертонии, однако точный механизм этого взаимодействия требует дальнейшего исследования [96].

Все больше внимания уделяется таким иммунологическим аспектам в патогенезе ПЭ как, нарушение работы системы комплемента (СК) [113]. Система комплемента – сложный комплекс белков плазмы, обладающий противомикробным и цитотоксическим действием. Многие белки комплемента присутствуют в сыворотке крови в качестве предшественников ферментов, другие находятся на клеточной поверхности. Эта система связывает врожденный и приобретенный иммунитет путем увеличения ответа антител (АТ) и иммунологической памяти, лизиса чужеродных клеток, удаления иммунных комплексов. Выделяют 3 пути активации белков комплемента:

- Классический
- Лектиновый
- Альтернативный

Компоненты классического пути обозначаются буквой С и цифрой (например, С1, С3), обозначающей очередность их идентификации. Компоненты альтернативного пути часто обозначаются буквенно (фактор В, фактор D) или отдельным названием (например, пропердин).

Активация классического пути – антител-зависимый процесс, который начинается после взаимодействия С1 с комплексом антиген-IgM или антиген-IgG, или АТ-независимый процесс, когда полианионы (например, гепарин, протамин, ДНК или РНК апоптотических клеток), грамотрицательные бактерии или связанный С-реактивный белок реагируют непосредственно с С1; этот путь регулируется С1-ингибитором. Активация лектинового пути – антител-независимый процесс; он возникает, когда маннозо-связывающий лектин (МСЛ) – протеин сыворотки – связывается с маннозой, фруктозой или N-ацетилглюкозаминовой группой на стенках бактериальных клеток, дрожжей или вирусов. В остальном этот путь структурно и функционально схож с классическим путем. Альтернативный путь начинается с прилипания компонентов микробной клеточной поверхности (стенка дрожжеподобных

грибов, липополисахарид клеточной стенки бактерий) или Ig (IgA) в составе иммунных комплексов, которые откладываются в ткани почек и вызывают развитие нефрита, к небольшому количеству C3. Этот путь регулируется пропердином, фактором H, и фактором, ускоряющим некроз (CD55). Все 3 пути в итоге сходятся в один, где C3-конвертаза превращает C3 в C3a и C3b. Расщепление C3 может привести к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК), цитотоксическому компоненту системы комплемента. МАК является причиной лизиса чужеродных клеток.

Компоненты СК важны для нормального функционирования плаценты, и слабая активация комплемента является необходимой для успешного завершения беременности [2,107]. Хотя в норме при беременности выявлен некоторый уровень активации плацентарного комплемента, исследования последних лет показали, что чрезмерная активность СК может привести к ПЭ. Экспериментальные исследования показали, что активация СК связана с такими состояниями и осложнениями беременности как окислительный стресс, плацентарная дисфункция и гипертензия, а ингибирование активации комплемента уменьшает проявления ПЭ.

Согласно представленным в литературе данным, в присутствии C4d и в отсутствие маннозы, лектина и пропердина происходит активация местного классического пути в системе плод—мать [113]. В то же время, сравнение плацентарных показателей при нормальной беременности и при ПЭ выявило увеличение концентрации C1q и C3d, а также C9. Это указывает на то, что высокая активация СК в плаценте с ПЭ выходит за рамки мембранной атаки C3.

Предполагается, что эмбриональные ткани являются полуаллогенными и плацента подвержена классической и альтернативной иммунной атаке путем опосредованного распространения активированных фрагментов СК [41]. При нормально протекающей беременности сывороточные уровни C3a, и C4 постепенно увеличивались на 10—50%, а так же отмечены более высокие концентрации фрагментов активации комплемента (C3a, C4a и C5a) в крови матери при нормальной беременности по сравнению с этими показателями у

небеременных женщин. Однако, хотя продукты комплемента присутствуют в нормальной плаценте, высокая активация комплемента предотвращается при нормальной беременности в результате регуляции белками, которые экспрессируются на трофобласте мембран, что является механизмом защиты плода.

Считается, что важную роль в патогенезе ПЭ на системном уровне играет альтернативный путь активации СК, на что указывает увеличение циркулирующих концентраций C3a в качестве ранних маркеров активации комплемента в материнском кровотоке у женщин с ПЭ по сравнению с таковыми при нормальной беременности [113].

При дефиците отдельных компонентов комплемента при классическом пути активации (C1q, C1r и C1s, C4 или C2) нарушается клиренс циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). При недостатке компонентов комплемента ЦИК преципитируют и откладываются в основном на стенке сосудов и на структурах, экспрессирующих Fc-рецепторы, например, на базальных мембранах (в том числе почечных). В результате развивается системная иммунокомплексная патология (реакция гиперчувствительности III типа). Преципитация ЦИК вызывает различные эффекты: активируется СК по классическому пути, вследствие чего выделяются анафилотоксины (C3a, C4a, C5a), активируются макрофаги, инициирующие развитие местного воспалительного процесса с привлечением тучных клеток и НФ (). При ПЭ, возможно, связанной с иммунной дезадаптацией или окислительным стрессом, растет активация комплемента в поверхностных тканях плода. Связь между активацией комплемента и патогенными агентами при ПЭ позволяет определить компоненты комплемента как потенциальные биомаркеры для прогнозирования у пациенток риска развития ПЭ и новых методов предотвращения ее осложнений, что требует дальнейшего изучения проблемы.

С целью поиска высокочувствительных и специфичных маркеров ПЭ, был исследован широкий спектр биологических соединений в сыворотке крови, так или иначе связанных с повреждением эндотелия, окислительным стрессом,

изменением липидного и углеводного обмена, воспалением и аномальными иммунными реакциями. В результате исследований Verlhoven S. и Maynard S. установлено, что высокочувствительными и специфичными прогностическими показателями ПЭ являются маркеры ангиогенеза – плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), являющаяся вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов [145,146,174]. Плацентарная ишемия при ПЭ стимулирует высвобождение растворимой sFlt-1, антиангиогенного фактора, который является антагонистом фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и PlGF во время беременности. Согласно опубликованным данным, уменьшение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов ПЭ и могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности [142,54,157]. Таким образом, обнаружение изменений в соотношении уровня PlGF и sFlt-1 в течение беременности может сыграть важную вспомогательную роль для подтверждения диагноза ПЭ.

Внимание ученых привлекает клиническое разнообразие ПЭ, различие течения при раннем (манифестация до 34 недель беременности) и позднем (с 34 недель, во время родов или в послеродовом периоде) ее начале. Показано, что ПЭ с ранней манифестацией возникает, как правило, из-за нарушения плацентации, чаще имеет тяжелое течение, сопровождается высокой частотой перинатальной и материнской смерти [33,56]. Ранняя ПЭ ассоциируется с синдромом задержки развития плода, недостаточной перфузией плаценты, дисбалансом уровня ангиогенных, антиангиогенных факторов и маркеров функционирования плаценты [176]. При ПЭ с поздней манифестацией патологические изменения в ткани плаценты чаще происходят в результате вторичных нарушений кровотока в материнском микроциркуляторном русле, такая форма заболевания протекает легче и не сопровождается задержкой роста плода [173].

Все это ставит под сомнение однозначность «плацентарной» теории ПЭ. Все чаще появляются публикации, предполагающие более сложный механизм развития ПЭ: нарушение функции эндотелия матери до беременности не всегда

влечет за собой нарушение плацентации [143,154]. При нарушении плацентации повышается уровень оксидативного стресса в плаценте, что, в случае снижения уровня факторов роста плаценты, приводит поражению эндотелия, выражающемуся в ПЭ и задержке роста плода. У пациенток же с нормальным уровнем фактора роста плаценты поражения эндотелия не происходит, что исключает развитие ПЭ, однако риск развития задержки роста плода (ЗРП) сохраняется в связи с нарушением плацентации. В случае нормальной плацентации и нормальной функции плаценты, ЗРП не отмечается, а ПЭ развивается в случае повышения уровня фактора роста плаценты, что ведет к эндотелиальной дисфункции.

Радикально новая концепция возникновения ПЭ была изложена в монографии Сидоровой И.С. в 2016 году [41]. В ней ПЭ представлена как «специфический гестационный эндотелиоз, развивающийся как общепатологический стереохимический процесс, в котором в качестве триггера, нарушающего регуляцию альтернативного пути активации комплемента рассмотрены аллогенные нейроспецифические белки неокортекса плода в перинатальном периоде его развития (с 22 недель до рождения)». Однако, в данной теории нет объяснения нарушения миграции цитотрофобласта, которая завершается до начала формирования высших структур ЦНС плода и, соответственно, выработки у него нейроспецифических церебральных белков. Кроме того, попадание их в системный кровоток и плаценту возможно лишь при повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) плода. Одна из самых частых причин такого повреждения является фетоплацентарная недостаточность (гипоксия, задержка роста плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока), что скорее отражает первостепенную роль нарушения плацентации как первичную причину ПЭ.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза ПЭ, в настоящее время остается больше вопросов, чем точных ответов. Это показывает необходимость дальнейшего

изучения данной проблемы с целью выработки алгоритма максимально ранней диагностики, а возможно, и патогенетической терапии.

1.3 Классификация и критерии

Ни у одной из других патологий в медицине и, в частности, в акушерстве, не менялось так часто название, классификация и критерии, как у ПЭ. В разное время для ее определения использовались различные названия – токсемия, поздний токсикоз, ОПГ-гестоз, гестоз, гипертония беременных [33].

В настоящее время в России используется статистическая классификация по МКБ X пересмотра и клиническая, предложенная Американским колледжем акушеров и гинекологов, использующая термин «преэклампсия». Стоит отметить, что в классификации, используемой в РФ до 2015 года, данный термин характеризовал тяжелое состояние, предшествующее эклампсии. Отдельное выделение этой стадии позволяло более четко оценить тяжесть состояния пациентки.

Во главу угла ставятся два симптома: АГ и протеинурия. При этом диапазон характеристик заболевания достаточно узкий: умеренная и тяжелая.

Основным симптомом ПЭ принято считать АГ. Критериями диагностики АГ являются: систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. [26,207]. АД 140/90 мм рт. ст. считается пограничным и лишь указывает на необходимость тщательного наблюдения за состоянием матери и плода. Указаний на оценку цифр АД относительно тех, к которым пациентка адаптирована, в настоящее время нет, что может привести к недооценке степени его повышения и тяжести заболевания у пациенток, склонных к гипотонии. В последние годы в литературе все чаще встречаются исследования, показывающие необходимость более гибкого подхода к оценке показателей АД в диагностике ПЭ. Так, было показано, что систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) у пациенток с ПЭ выше, чем в контрольной группе, начиная с 12 недель, а взятый за норму показатель в 80 мм рт. ст. для ДАД и его повышение на 15 единиц и больше может быть использован как фактор риска развития ПЭ и ее ранней диагностики (чувствительность 92%, специфичность 44%), вне зависимости от САД [207].

2017 году Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация по проблемам сердца в своих клинических рекомендациях 2017 года уровень САД 120-129 и ДАД <80 мм рт. ст. расценивают как повышенное, а при САД 130-139 или ДАД 80-89 мм рт.ст. выставляют диагноз АГ. Кроме того, в случае попадания САД и ДАД в разные категории, рекомендуется оценивать АГ по наиболее высокой категории.

Вторым симптомом и критерием ПЭ является протеинурия. Золотой стандарт для диагностики протеинурии - количественное определение белка в суточной порции мочи – граница нормы суточной протеинурии во время беременности определена как 0,3 г/л. В качестве критерия ПЭ выделяют 2 степени протеинурии [26,66]. Умеренная протеинурия - это уровень белка >0,3 г/24 ч или >0,3 г/л, определяемый в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение "1+" по тест-полоске. Выраженная (массивная) протеинурия - это уровень белка >5 г/24 ч или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение "3+" по тест-полоске. Обращает на себя внимание, что точных рекомендаций по оценке уровня белка в разовом анализе мочи – наиболее рутинном методе исследования, проводящемся скринингово во время беременности – не существует. При этом следует отметить, что в отечественном акушерстве в 1980-2000гг к патологии относили любое количественное определение белка в разовой порции мочи, если были исключены другие возможные причины его определения (цервицит, вульвовагинит) [33]. В то же время, по данным Lambert и соавторов, Американский колледж акушеров и гинекологов предлагает рассматривать появление белка в моче как осложнение заболевания, свидетельствующее о необратимости изменений, а не его критерием.

Отеки, ранее входившие в классическую триаду симптомов данного осложнения беременности (АГ, отеки, протеинурия), в настоящее время не являются диагностическим критерием ПЭ, так как при физиологически протекающей беременности наблюдаются в умеренной степени у 50-80% [207]. Несмотря на это, многие авторы продолжают отмечать в своих работах, что массивные быстро нарастающие отеки (особенно в области поясницы), анасарка,

скопление жидкости в полостях следует рассматривать как один из неблагоприятных прогностических критериев тяжелой ПЭ [45,168]. Обращает на себя внимание, что в современных рекомендациях отсутствует указание на оценку диуреза пациенток, при снижении которого отеки любой степени выраженности являются неблагоприятным признаком.

Многие авторы уделяют большое внимание дополнительным признакам, характерным для тяжелой стадии данного осложнения беременности, к которым относятся жалобы, изменения по данным лабораторных и инструментальных методов исследования [45, 207]. Они включают в себя: расстройства центральной нервной системы ЦНС - нарушение зрения, головная боль; нарушение функции почек (олигурия <500 мл/сут, повышение уровня креатинина); отек легких; внезапное возникновение отеков лица, рук, ног; отек диска зрительного нерва; нарушение функции печени (повышение трансаминаз печени); боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота (перерастяжение капсулы печени вследствие нарушения кровообращения); тромбоцитопения (ниже 100×10^6 /л); подтверждение страдания плода (синдром задержки роста плода (СЗРП), маловодие отрицательный нестрессовый тест). Эти критерии в рекомендациях обществ акушеров и гинекологов разных стран зачастую рознятся. Так, в Великобритании критериями тяжелой ПЭ являются: неэффективная антигипертензивная терапия тяжелой АГ, массивная протеинурия, манифестация до 34 недель гестации, тромбоцитопения ($<50 \times 10^9$ /л), острая почечная недостаточность, необходимость диализа, дисфункция печени, гематома или разрыв печени, ЗРП, маловодие, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), антенатальная гибель плода.

Наиболее разнообразен список дополнительных критериев тяжелой ПЭ в Канаде: головная боль, нарушения зрения, боль в эпигастрии/правом наружном квадранте; необходимость ионотропной поддержки/интубации/ диализа, наличие показаний к переливанию любых компонентов крови; ишемия/инфаркт миокарда; синдром задней обратимой энцефалопатии PRES, кортикальная слепота, кома, транзиторная ишемическая атака, ОНМК, гиперрефлексия; сатурация $< 90\%$; отек

легких; повышение трансаминаз печени, дисфункция печени, гематома или разрыв печени; тромбоцитопения ($<50 \cdot 10^9/\text{л}$), ПОНРП, антенатальная гибель плода [207].

Кроме того, общество акушеров и гинекологов Канады разработало список «угрожающих состояний» при ПЭ и их последствий. Это очень важно для клинической практики, так как в действующей у нас в стране классификации нет отдельного термина критической стадии, определяющей близость развития эклампсии, что затрудняет работу врачей.

Разнообразие симптомов и синдромов, включенных в определение ПЭ, по всей видимости связано с тем, что в последние годы увеличилось количество наблюдений атипично протекающей ПЭ. Впервые об атипичном ее течении упоминалось еще в 60-70 гг. прошлого века, однако в последнее десятилетие это понятие расширено ввиду роста частоты таких форм, несмотря на то что строгого определения атипичной ПЭ не существует [64]. Атипично протекающей можно назвать ПЭ, при которой степень тяжести заболевания, согласно классическим критериям не соответствует тяжести состояния пациентки. Sibai предлагает относить к атипичной ПЭ, развившуюся до 20 недель и в позднем послеродовом периоде, а так же ПЭ, протекающую без одного из основных критериев (АГ, протеинурия), но при наличии любого из дополнительных ее критериев, представленных выше [191]. Несмотря на высокую частоту атипичных форм – по данным разных источников составляющую от 20 до 50% – крупные исследования, посвященные особенностям течения ПЭ в современных условиях и атипичной ПЭ не проводились. Клинические наблюдения тяжелой ПЭ с преимущественным поражением того или иного органа (головного мозга или печени) подчеркивают клиническое разнообразие и атипичность течения ПЭ в современных условиях [123].

Большое количество работ посвящено осложнениям ПЭ, в первую очередь – эклампсии. При несвоевременной диагностике ПЭ, недооценки степени ее тяжести или неадекватной терапии, может развиваться эклампсия [26]. Она диагностируется при возникновении судорожного приступа или серии

судорожных приступов у беременной с клиникой ПЭ, которые не могут быть объяснены другими причинами (эпилепсия, инсульт, опухоль и др.). Эклампсия так же может протекать атипично, так, Imdad и соавторы описывали клинический случай эклампсии, развившейся без предшествующей ПЭ, а проведенный ими обзор литературы по данному вопросу показал, что эклампсия может развиваться на фоне ПЭ любой степени тяжести и не обязательно является проявлением максимальной ее тяжести [123]. Наиболее частыми симптомами, предшествующими ее развитию, являются: головная боль, гиперрефлексия, тяжелая АГ, массивная протеинурия, отеки, зрительные расстройства [33,45].

За период с 1994 по 2011 год в США в 5 раз выросла частота инсультов, связанных с гипертензивными расстройствами беременности, и такая тенденция, по данным отчетов национальных министерств здравоохранения, отмечена по всему миру [207]. На фоне этого особое внимание привлекают дополнительные симптомы поражения ГМ при ПЭ. Schoen и соавторы выделили головную боль, которая отмечена у 85-90%% до развития ОНМК, как важнейший симптом поражения ГМ и угрозы эклампсии [183]. Основными факторами, вызывающими головную боль, являются воспаление, раздражение мозговых оболочек; натяжение, расширение кровеносных сосудов или давление на них, вызванное опухолью или другими повреждениями, а так же психологические факторы [27].

Считается что АГ с достаточным постоянством является непосредственной причиной головной боли в следующих четырех ситуациях [183]:

1. Острый подъем АД вследствие различных причин при повышении ДАД более чем на 25% от исходного значения;
2. Повышение ДАД до 120 мм рт. ст. и выше;
3. Острая гипертензивная энцефалопатия;
4. Гипертензивные расстройства беременных: ПЭ и эклампсии.

Патогенез головной боли при АГ не совсем ясен. В качестве возможных причин при повышении цифр АД, особенно САД, обсуждается затруднение венозного оттока крови из полости черепа и повышение внутричерепного

давления, усиление пульсации мозговых артерий (преимущественно ветвей наружной сонной артерии), вторичный ангиоспазм, отек ГМ, а при острой гипертонической энцефалопатии – срыв ауторегуляции мозгового кровообращения и отек ГМ [71].

Повышение АД выше верхней границы ауторегуляции может привести к развитию острой гипертонической энцефалопатии [86,120]. Заболевание проявляется симптомами отека ГМ, застойными явлениями на глазном дне на фоне высокого АД или его резкого повышения вне зависимости от абсолютных значений. При длительной АГ формируется повышение верхней границы ауторегуляции мозгового кровообращения вследствие морфофункциональных изменений мелких мозговых артерий и артериол, поэтому больные адаптированы к высоким показателям АД и у них не происходит срыва ауторегуляции даже при очень высоких его цифрах [131].

Головная боль при кровоизлиянии в мозг может быть вызвана раздражением или сдавлением излившейся кровью оболочек мозга, сосудов, краниальных или спинальных чувствительных нервов [183]. Отек ГМ повышение внутричерепного давления и смещение мозга также могут привести к раздражению ноцицептивных структур мозга и появлению болей, которые могут быть как диффузными, так и локальными, при чем локализация далеко не всегда соответствует месту кровоизлияния.

В последние годы особое внимание уделяется впервые описанному в 1996 г. Hinchey и соавторами PRES-синдрому [47]. Накапливаются сообщения о его роли в критических состояниях беременных и рожениц. Тем не менее, данный синдром практически не распознается в акушерско-гинекологических учреждениях. PRES является острым заболеванием, характеризующимся ассоциацией неврологических симптомов с потенциально обратимым отеком, в основном, в теменно-затылочных областях мозга [120,121]. Существенно, что он является устранимым клинико-радиологическим синдромом: при адекватной терапии у 90% пациенток можно добиться полного его обратного развития [72,131].

Задержка в диагностике и лечении может привести к необратимому повреждению пострадавших тканей мозга с летальным исходом у 10–15% [28].

Клинически PRES характеризуется головной болью, изменениями психического состояния, повышенной судорожной готовностью и нарушением зрения [47]. Значимым для установления диагноза является специфическое топографическое расположение отека ГМ. При PRES развивается обратимый вазогенный отек преимущественно в задних отделах полушарий мозга, охватывая, в основном, белое вещество, однако может распространяться и на прилегающее серое вещество, а так же быть асимметричным [120,121]. При несвоевременной диагностике и/или неадекватной терапии PRES, высок риск развития ОНМК [97].

Объективным методом визуализации ГМ для исключения его органического поражения является магнитно-резонансная томография (МРТ). В настоящее время показаниями для проведения МРТ головного мозга у беременных и родильниц являются [26]:

- судорожный приступ, зафиксированный ранее 20-й недели беременности или в первые двое суток после родов;
- эклампсия, резистентная к терапии магния сульфатом при наличии грубой очаговой неврологической симптоматики;
- гемипарез;
- кома, сохраняющаяся после отмены седативной терапии в течение 24 часов.

Как следует из этих указаний, проведение данного исследования рекомендовано при развитии тяжелых осложнений ПЭ (эклампсия, кома) или тяжелой неврологической симптоматике неясной этиологии. Назначение же МРТ в качестве меры уточнения изменений ГМ и профилактики осложнений ПЭ не регламентировано и остается на усмотрение врача.

Варианты течения тяжелой ПЭ, связанные с нарушением функции печени, объединены в понятие «HELLP-синдром». Впервые данный акроним был введен в 1982 году L.Weinstein для обозначения особого осложнения ПЭ, характеризующегося стремительно развивающейся гемолитической анемией и тромбоцитопенией [14]. Синдром включает в себя Hemolysis – гемолиз, Elevated

Liver Enzymes – повышение уровня трансаминаз печени и Low Platelets – тромбоцитопению. Кроме полных, часто отмечаются парциальные его формы, в которых отсутствует какой-либо компонент.

Основной симптом HELLP-синдрома – гемолиз. В крови определяются сморщенные и деформированные эритроциты, их разрушенные фрагменты, шизоциты ($>0,27\%$), полихромазия, повышение уровня непрямого билирубина (>12 г/л) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (>600 МЕ/л). При разрушении эритроцитов высвобождаются фосфолипиды, приводящие к постоянной внутрисосудистой коагуляции (острый ДВС-синдром).

В связи с блокадой кровотока во внутripеченочных синусоидах, отложением в них фибрина и дегенерацией печеночных клеток происходит повышение уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, щелочная фосфатаза – ЩФ). Обструкция кровотока и дистрофические изменения в гепатоцитах могут сопровождаться перерастяжением глиссоновой капсулы, которое приводит к типичным жалобам на боли в правом подреберье и эпигастрии. При повышении внутripеченочного давления может появиться субкапсулярная гематома печени, которая разрывается при малейшем механическом повреждении (повышение внутриверушного давления при родоразрешении через естественные родовые пути, применение метода Кристеллера) [14,15].

Тромбоцитопения (менее $90-100 \times 10^9/\text{л}$) связана с истощением числа тромбоцитов вследствие образования микротромбов на фоне нарушенного сосудистого эндотелия и нарушения функции печени [127].

На первых этапах для HELLP-синдрома характерны слабо выраженные симптомы: тошнота, нечеткие боли в эпигастральной области или в правом подреберье; после чего наступает агрессивное течение и стремительное нарастание симптомов: появляются жалобы на головную боль, недомогание, тошноту и рвоту, диффузные или локализующиеся в правом подреберье боли. Объективные симптомы HELLP-синдрома: повышение диастолического АД ≥ 110 мм рт.ст.; массивная протеинурия; выраженные отеки; чувствительность при

пальпации в правом верхнем квадранте живота; темная моча; желтуха; рвота с примесью крови; кровоизлияния в местах инъекций; нарастающие симптомы интоксикации; кома (печеночная энцефалопатия) [26].

HELLP-синдром относится к группе состояний, в основе которых лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), что требует его дифференциальной диагностики с другими состояниями, характерными для этой группы заболеваний [41]. Под ТМА понимают клинико-морфологический синдром, проявляющийся микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) и тромбоцитопенией.

К наиболее частым патологиям, для которых характерно развитие ТМА относятся: тяжелая ПЭ, HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС) [15].

ТМА морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла, отеком и слущиванием эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или полной обструкцией просвета пораженного сосуда, при этом периваскулярное воспаление не характерно, а тромбы состоят почти исключительно из тромбоцитов. Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов органов. Характерным признаком ТМА является тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в капиллярах и артериолах.

Клинические проявления ТМА зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов. Особенность заболеваний этой группы – наличие главного органа-мишени: ТТП – поражение центральной нервной системы, ГУС – поражение почек, HELLP–синдром – поражение печени.

ТТП характеризуется пентадой симптомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Неврологические проявления ТТП крайне разнообразны и варьируют от небольших нарушений поведения и затуманенности сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, афазии, судорог и комы.

Для ГУС также характерна тромбоцитопения и МАГА, но с преимущественным поражением почек. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боли в животе, панкреатит, гематурия, нарушения сердечного ритма, нарушения зрения.

Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения ГМ, тогда как при ГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки.

В основе всех заболеваний группы ТМА лежит поражение эндотелия сосудов. Поскольку этот же процесс лежит в основе патогенеза ПЭ, ряд ученых выдвинул предположение, что все эти состояния могут являться осложнением ПЭ или самостоятельным состоянием, триггером для которых послужила ПЭ [14,15]. Даже HELLP-синдром, традиционно относившийся к тяжелому варианту течения ПЭ, по мнению Т.В. Кирсановой и соавторов является формой манифестации ТМА, для которой ПЭ послужила лишь пусковым механизмом. Стоит отметить, что ряд зарубежных авторов так же относит HELLP-синдром к осложнениям ПЭ, а не варианту тяжелого ее течения [127].

О полиорганном поражении при ПЭ свидетельствуют исследования, посвященные отдаленным ее последствиям. Выявлено, что женщины с ПЭ или эклампсией в анамнезе имеют в последующем повышенный риск развития сердечно-сосудистых (атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертонии), цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти [25]. Показано, что через 16 месяцев после родов более высокое САД и ДАД, а так же общее сосудистое сопротивление наблюдается у женщин, у которых беременность была осложнена ПЭ, по сравнению с пациентками с физиологической беременностью, что указывает на нарушенную функцию эндотелия [112]. Такие гемодинамические сдвиги увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

По результатам ретроспективного эпидемиологического исследования у пациенток с ПЭ через 14 лет после беременности, распространенность АГ в среднем более 50%, риск смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных

заболеваний в 2 раза выше, а при ПЭ с ранним началом (до 34 нед беременности) – в 4 раза по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью [127].

Механизмы, которые обуславливают повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ПЭ, до конца не поняты, но фактом является то, что эндотелиальная дисфункция сохраняется у них много лет после беременности, о чем свидетельствует сниженная эндотелийзависимая вазодилатация через 3 года послеродового периода. Кроме того, высокие концентрации маркеров эндотелиальной активации, в том числе молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1 – vascular cellular adhesion molecule-1) и молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1), определяются у них в течение более 15 лет после беременности [133].

Показано, что риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности возрастает пропорционально степени тяжести ПЭ. Семь когортных исследований, включавших 273 пациентки с ПЭ и 333 — с неосложненной беременностью, позволили через 7 лет после родов выявить наличие микроальбуминурии в 31 и 7 %% случаев соответственно. При этом у женщин, в анамнезе которых отмечалась тяжелая ПЭ, наблюдалось 8-кратное увеличение содержания альбуминов в моче [25]. Микроальбуминурия служит ранним и прогностически важным маркером поражения почек. Она отражает начальные стадии дисфункции эндотелия и является одним из серьезнейших независимых факторов риска кардио- и цереброваскулярных событий и смерти от них. Прогрессирующее со временем повышение уровня микроальбуминурии однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов.

При ПЭ поражаются сосуды ГМ, нарушаются ауторегулирующие механизмы, поддерживающие постоянство мозгового кровотока при значительных колебаниях церебрального перфузионного давления [10,28]. Такие изменения особенно выражены у беременных с тяжелой формой ПЭ и эклампсией и могут привести к развитию гипертонической энцефалопатии и гиперперфузионного синдрома. Исследование случай-контроль, проведенное с использованием баз данных Duke University Medical Center Perinatal and Health

Services Outcomes Database, включавшее 42 263 женщины, рожавших в период с 1979 по 2005 г., показало, что у 164 из них в возрасте приблизительно 40 лет, в среднем через 13,5 лет после родов были диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения (субарахноидальные кровоизлияния, спонтанные внутримозговые кровоизлияния и ишемические инсульты). МРТ, проведенная в Neuroimaging Centre at the School for Behavioural and Cognitive Neurosciences (Нидерланды) женщинам с ПЭ в анамнезе, показала, что у 37% обнаруживается поражение белого вещества ГМ, в то время как у пациенток, имевших в прошлом беременности без осложнений – у 21 %.

Патологическая анатомия ПЭ имеет характерные аспекты, так же подтверждающие развитие полиорганной недостаточности. Как правило, обращает на себя внимание патология трех органов-мишеней – почки, печень и ГМ [40,41].

Со стороны почек имеет место нефропатия по типу гломерулярного эндотелиоза и гломерулонефрит (мембранозный, мезангиопролиферативный), а ведущую роль в развитии артериальной гипертензии, протеинурии и отеков играет наличие эндотелиоза капилляров клубочков.

В основе патологии печени лежит гепатоцеллюлярный некроз, ассоциированный с резким повышением уровня трансаминаз и развитием тромбоцитопении с характерными морфологическими данными. Макроскопически печень, как правило, значительно увеличена в размерах, с подкапсульными кровоизлияниями и очаговыми или диффузными фокусами желтушного или белесовато-желтушного окрашивания. Микроскопически отмечают центролобулярные некрозы, подкапсульные и внутрипаренхиматозные кровоизлияния, жировая дистрофия гепатоцитов.

ГМ в последнее время нередко занимает лидирующее место по манифестации его поражения. Чаще всего имеют место обширные внутримозговые, вентрикулярные и субарахноидальные кровоизлияния с прорывом крови в желудочковую систему, требующие морфологического

исключения возможного разрыва существующей аневризмы церебральных сосудов.

1.4 Этиология и факторы риска

Обобщая результаты исследований ряда авторов, факторами риска развития ПЭ являются [1,207,]:

1. Демографические факторы и семейная предрасположенность: возраст беременной 35 лет и старше; ПЭ у бабушки/матери/сестры; манифестация сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников в раннем возрасте; афрокреолы и южноазиатская расы; проживание в сельской местности;

2. Отягощенный анамнез пациентки: ПЭ или ЗРП во время предыдущей беременности; самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды в анамнезе; привычное невынашивание беременности; гипертоническая болезнь; хронические заболевания почек; антифосфолипидный синдром; сахарный диабет; тромбофилия; гипер-/дислипидемия; стресс/депрессия.

3. Состояния на момент настоящей беременности: рост менее 164 см; нарушение жирового обмена; первая беременность; многоплодная беременность; беременность в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; перерыв между родами 4 года и более; исходные цифры артериального давления от 130/80 мм рт.ст. и выше; маточное кровотечение на ранних сроках беременности; изменения биохимических маркеров и/или показателей доплерометрии в маточных артериях по результатам скрининга; гестационная протеинурия или АГ; тяжелая анемия; неравномерная прибавка массы тела; инфекционные заболевания во время беременности; гестационная трофобластическая болезнь; низкий уровень физической активности.

С развитием науки все большее внимание уделяют генетической предрасположенности к ПЭ. Большое значение придается изучению генов, участвующих в патогенезе ПЭ. По данным ряда отечественных исследований (Г.Т. Сухих; А.Д. Макацария; Г.С. Демин О. В. Радьков и соавт., 2017) можно выделить несколько групп генов, предположительно задействованных в патогенезе ПЭ: гены метаболизма (GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP1A1, EPHX); гены главного

комплекса гистосовместимости (HLA-G, DQA1, DRB1); гены системы свертывания крови (F5, F11, MTHFR, FGB, ITGB3, F7); гены цитокинов и ростовых факторов (TNF- α , IGFII, IL-10, IL-1b, IL-1RN); гены сосудистой системы (ACE, AGT, REN, AGTR1, RAI1); гены эндокринной системы (ESRI, ESRII, INHA) и липидного обмена (LPL, APOE, PPARG, ADRB3), что согласуется с данными зарубежных исследователей [7,33,226,].

1.5 Тактика лечения и родоразрешения

Тактика лечения пациенток с ПЭ зависит от срока беременности и степени тяжести заболевания. При умеренной ПЭ необходима госпитализация в стационар для уточнения диагноза и тщательный мониторинг состояния беременной и плода, но при этом возможно пролонгирование беременности [9,26,66,69,112,141,159,182,186,190,191,192,193,205]. Родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и плода. При тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса о родоразрешении после стабилизации состояния матери, при возможности, после проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода.

Тактика ведения тяжелой ПЭ в зависимости от срока беременности согласно рекомендациям ВОЗ: прекращение жизнеугрожающей беременности при сроке 22-24 недели; пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери в 25-27 недель с проведением профилактики РДС плода. В сроке 28-33 недель рекомендуется пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, профилактика РДС плода и подготовка к возможному родоразрешению. При сроке 34 недели и более показано лечение, подготовка к родоразрешению.

Медикаментозное лечение включает в себя:

- сульфат магния (профилактика приступов эклампсии);
- антигипертензивные препараты;
- инфузионную терапию (восстановление адекватного диуреза и постепенная регидратация);

- дезагреганты и антикоагулянты (нормализация микроциркуляции);
- антиоксиданты;
- введение глюкокортикоидов (профилактика РДС плода).

К неотложным состояниям, требующим экстренного родоразрешения путем кесарева сечения вне зависимости от срока гестации, относятся: эклампсия и ее осложнения (острая почечная недостаточность); отек и кровоизлияние в мозг; отек легких; ДВС-синдром; ПОНРП; АГ, не поддающаяся терапии; олигурия (<30 мл за 2 ч) или уровень креатинина плазмы $1,5$ мг/дл (≥ 90 мкмоль/л); затрудненное дыхание, и/или снижение сатурации крови $<94\%$, и/или отек легких; прогрессирующее снижение количества тромбоцитов $<100\ 000/\text{мм}^3$; HELLP-синдром, подкапсулярная гематома печени; острая гипоксия плода.

При отсутствии симптомов тяжелой ПЭ положительном диурезе (>30 – 50 мл/ч), АД в пределах $130/80$ – $150/90$ мм рт.ст., уровне протеинурии не более 1 г/л, сроке гестации 36 – 37 недель и более, головном предлежании плода и «зрелой» шейке матки возможны роды через естественные родовые пути (программированные роды). С первого периода родов назначают внутривенное введение магния сульфата. Инфузионную терапию снижают до минимума, в основном как вводную нагрузку при регионарной анестезии. Методом выбора для обезболивания родов при ПЭ является длительная эпидуральная анестезия. Эпидуральная анестезия проводится как в 1-м периоде родов в латентную и активную фазы родов, так и во 2-м периоде. В целях профилактики слабости родовой деятельности во 2-м периоде возможно использование окситоцина. В конце 2-го периода проводят перинеотомию или эпизиотомию.

Таким образом, многообразие форм течения заболеваний, узкий диапазон основных критериев и многообразие дополнительных, определяют необходимость поиска наиболее оптимальных алгоритмов диагностики ПЭ и адекватной оценки степени ее тяжести для проведения своевременного родоразрешения и адекватной терапии, с целью снижения частоты ее осложнений

ГЛАВА 2

ДИЗАЙН И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и объем исследования

Работа выполнялась в период с 2015 по 2018 гг. на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой, академик РАН, профессор М.А. Курцер). Клинические наблюдения и исследования осуществлялись в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич), ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» ПМЦ «Мать и дитя» (главный врач – Т.О. Нормантович), лаборатории кафедры медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины ГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова Минздрава России, ФГБ НУ Морфологии Человека (куратор – к.х.н. Е.В. Проскурнина). Анализ историй родов пациенток, погибших от ПЭ и ее осложнений в период с 2015 по 2017гг. в учреждениях г. Москвы, проводился с разрешения главного внештатного специалиста по акушерству и гинекологии Минздрава РФ – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Коноплянникова А.Г. Патогистологические исследования погибших пациенток проведены в ФГБ НУ Морфологии Человека (заведующая лабораторией морфологии – Михалева Людмила Михайловна, д.м.н., профессор).

Работа была выполнена в три этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критериями включения пациенток в исследование на первом и втором этапах работы являлись: тяжелая ПЭ диагностированная на момент госпитализации в стационар, в родах, в послеродовом периоде. Критериями исключения из исследования были: тяжелая сопутствующая соматическая патология (онкологические заболевания, системная красная волчанка), выявленные генетические заболевания плода – на всех этапах исследования, диагностированные ранее органические поражения головного мозга – на втором

этапе исследования для пациенток, которым было проведено МРТ головного мозга.

На первом этапе был проведен анализ особенностей течения тяжелых форм ПЭ на основании исследования 152 историй родов. Для выполнения поставленных задач, мы посчитали целесообразным выделить 3 группы: в I группу вошли 130 пациенток с тяжелой ПЭ, во II группу – 12 пациенток, у которых на фоне ПЭ развился приступ эклампсии. Благодаря своевременной и адекватной терапии проявления заболевания в обеих группах были купированы и пациентки выжили. III группу составили 10 пациенток, погибших от осложнений тяжелой ПЭ: эклампсия – 3, кровоизлияние в головной мозг – 3, полиорганная недостаточность – 2, HELLP-синдром – 2.

На втором этапе 36 пациентам с ПЭ, поступившим в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с жалобами на головную боль, было проведено МРТ головного мозга. Кроме того, проведена оценка функциональной активности фагоцитов у 20 беременных с тяжелой ПЭ и общей антиоксидантной активности плазмы у 30 с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции.

На третьем этапе проводилось сопоставление диагностических и лечебных мероприятий с исходами беременности. Оценивалась прогностическая значимость: различных критериев ПЭ и их сочетания; МРТ ГМ у пациенток с головной болью; данных о функциональной активности фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы. Осуществлялась статистическая обработка полученных результатов.

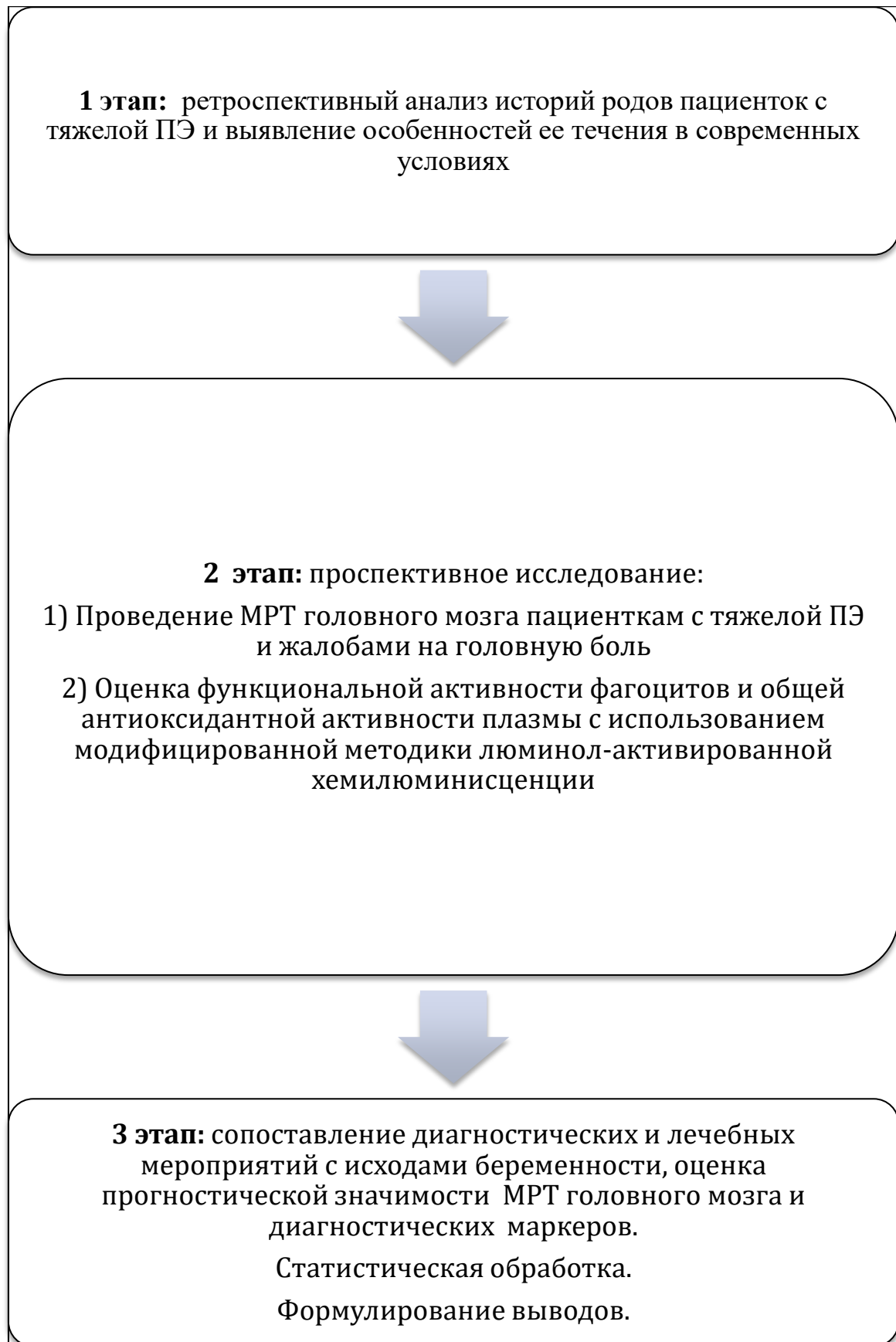


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2 Краткая характеристика групп пациенток

При поступлении всем беременным устанавливался срок гестации общепринятыми способами: по дате первого дня последней менструации с использованием формулы Негеле, первого шевеления плода, сроку гестации при обращении в женскую консультацию, данным ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного в первом триместре беременности.

Особое внимание при сборе анамнеза уделялось наличию у ближайших родственников (родители, родные братья/сестры) заболеваний сердечно-сосудистой системы (ГБ, тромбозы, инфаркт миокарда, наследственная тромбофилия, ОНМК), ПЭ у матери/сестер. Тщательно изучался соматический анамнез пациентки: исходные цифры артериального давления до беременности, острые и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, крови, центральной ЦНС, травмы головы. При преэклампсии в анамнезе уточнялся срок развития симптомов заболевания, методы и эффективность лечения, срок и метод родоразрешения, а так же проведение прегравидарной подготовки к настоящей беременности, дообследованию на наличие наследственных тромбофилий, антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и антител к β -ХГЧ (β -субъединице хорионического гонадотропина человека).

В анализе течения настоящей беременности особенно внимательно изучалась динамика развития симптомов ПЭ: срок гестации на момент первого подъема АД/выявления протеинурии, максимальные абсолютные значения САД/ДАД и количества белка в моче; срок гестации на момент появления отеков, их выраженность и динамика прогрессирования; аналогично оценивалось развитие других дополнительных критериев ПЭ (тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз печени, ЗРП, маловодие и другие).

Были проанализированы показания к госпитализации (тяжелая ПЭ, начало родовой деятельности, угроза преждевременных родов, преждевременное излитие околоплодных вод), маршрутизация пациентов внутри родильного дома, причина первичного или повторного перевода в ОРИТ, проводимая терапия и ее

эффективность, срок и метод родоразрешения, метод обезболивания родов, течение послеродового периода.

У пациенток, включенных в исследование, оценивались следующие общие параметры: возраст; индекс массы тела; семейный анамнез, сопутствующая экстрагенитальная патология; гинекологические заболевания, течение предыдущих беременностей и родов. Диагностика ПЭ основывалась на субъективных жалобах наблюдаемых, а так же данных осмотра, объективных методов исследований, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Кроме того, оценивалась эффективность проводимой комплексной терапии ПЭ; срок и метод родоразрешения и их характеристика.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Лабораторные исследования

Всем пациенткам при поступлении про водилось полное клинико-лабораторное обследование: клинический анализ крови, общего анализ мочи, биохимического анализа крови, коагулограмма. Особое внимание уделялось числу тромбоцитов и нейтрофилов, уровню гемоглобина; уровню общего белка, трансаминаз печени, мочевины, креатинина; наличию признаков гиперкоагуляции. Все исследования проводились на одном анализаторе стандартными наборами. Подробный анализ полученных результатов представлен в главе 3.

2.3.2 Инструментальные исследования

Эхографические исследования проводились трансабдоминально при помощи ультразвуковых диагностических приборов «Алока-650» (Япония), фирм Siemens (Германия) и PHILIPS (Голландия). Особое внимание уделялось оценке предполагаемой массы плода, количества околоплодных вод (оценка индекса амниотической жидкости, максимального вертикального канала), структуре и степени зрелости плаценты, доплерометрии кровотоков в системе мать-плацента-плод.

Наружная токография осуществлялась во втором триместре беременности при помощи приборов «Тоиту» (Япония), «Sonicard» (Великобритания), «Hewlett Packard» (США) по общепризнанной методике.

МР-томография головного мозга и МР-ангиография проводилась на высокопольном МР-томографе (Siemens Magnetom MPT 1,5 Т, Германия). Проводилась серия FLAIR, DWI, Немо, T1- и T2- взвешенных томограммах головного мозга с получением изображений суб- и супратенториальных структур (таблица 1).

Таблица 1

Импульсные последовательности и параметры сканирования МРТ головного мозга у пациенток с тяжелой ПЭ

<i>Параметр сканирования</i> <i>Импульсная последовательность</i>	Ориентация	Поле обзора (mm)	Толщина среза (mm)	TR (ms)	TE (ms)	Разрешение (pel)
Ep2d_diff_3scan_trace	Tra	250	5.0	3800	113	192*192
Ep2d_diff_3scan_trace	Cor	250	5.0	5900	113	192*192
T2_tirm_dark fluid	Tra	250	5.0	8000	86	432*512
T2_tse	Tra	250	5.0	4000	93	324*512
T2_tse	Sag	250	5.0	4000	93	348*512
T2_fl2d_hemo	Tra	230	5.0	800	26.0	336*512
T1_mpr_iso	Tra	250	1.0	1920	3.6	208*256

2.3.3. Специальные методы исследования

Оценка функциональной активности фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции (ХЛ).

Подготовка материала и оборудование. У 40 пациенток с тяжело ПЭ и 40 с неотягощенной беременностью проводился забор 5 мл венозной крови из

кубитальной вены в вакутейнеры с гепарином (конечная концентрация гепарина — 25 ЕД/мл). В течение 2х часов проводилась оценка функциональной активности фагоцитов методом ХЛ, после чего из оставшегося объема крови выделяли плазму путем сбора надосадочной жидкости после осаждения клеток крови в течение 10 минут при 1000 g. Замораживание образцов плазмы производили при -20°C , отогрев для проведения второй ХЛ методики – при комнатной температуре. Регистрацию хемилюминесценции осуществляли на одноканальном хемилюминометре с использованием прилагающегося программного обеспечения для персонального компьютера (Lum-100, ДИСофт, Россия) в термостатированных условиях при 37°C . Для сопряжения компьютера и хемилюминометра использовали оригинальный программный продукт PowerGraph 3.3 (www.powergraph.ru).

Хемилюминесцентная методика оценки функциональной активности фагоцитов. В пробирку, содержащую 450 мкл раствора Хенкса, стабилизированную 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту (HEPES), и люминол (45 мкМ), вносили 25 мкл цельной крови. В течение 10 мин регистрировали спонтанную ХЛ, затем проводили прайминг 4 β -форбол-12-миристет-13-ацетатом (ФМА, 50 нг/мл). После 20 минут инкубации и регистрации ответа добавляли основной стимул – N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (фМЛФ, 10 мкМ) с последующей регистрацией ХЛ-ответа в течение не менее 60 мин.

Хемилюминесцентная методика оценки окислительного стресса. В пробирку объемом 1,5 мл помещают 50 мкл 0,05 М водного раствора АБАП (2,2'-азо-бис(2-амидинопро-пан)дигидрохлорид, «Fluka», Германия) и 20 мкл 0,1 мМ люминола (5-амино-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндион, «Fluka», Германия). После перемешивания полученной смеси ее инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре в темноте, после чего вводили в систему 100 мМ нагретого до 37°C фосфатного буфера (рН 7,4) и 70 мкл смеси АБАП+люминол. Регистрация свечения проводилась до достижения стационарного уровня, после чего добавляли 10 мкл плазмы крови, разбавленной в 10 раз и продолжали

регистрацию ХЛ до повторного выхода сигнала на плато.

2.4 Общие принципы назначения медикаментозной терапии преэклампсии

Лечение ПЭ осуществлялось в соответствии с принятыми стандартами [].

Проводился тщательный мониторинг состояния матери и плода:

- Измерение АД: каждые 15 минут до достижения стабилизации, затем каждые 30 минут
- Контроль диуреза
- Клинико-лабораторное обследование
- Консультация терапевта, офтальмолога
- УЗИ и доплерометрия
- Кардиотокография

Основная медикаментозная терапия:

- Профилактика судорог. Магнезиальная терапия – внутривенно, с использованием инфузомата: нагрузочная доза) – 4-6 г сухого вещества в течение 10-15 минут; поддерживающая доза – 1-2 г сухого вещества в час.
- Антигипертензивная терапия. При необходимости быстрого снижения АД – Нифедипин 10мг внутрь; пролонгированная терапия – Метилдопа: 1000мг в 2-3 приема в течение суток.
- Контроль водного баланса: ограничение внутривенной инфузии необходимым минимумом (1-1,2 л в сутки, только сбалансированные кристаллоиды со скоростью не более 40-45 мл/час).
- Профилактика РДС новорожденного проводилась пациентам со сроком гестации 28 - 33.6 недель однократным курсом бетаметазона по схеме 12 мг дважды через 12 часов внутримышечно.

Условиями для перевода пациенток из ОРИТ в родовое отделение были:

- Купирование признаков тяжелой ПЭ
- Контролируемая АГ, стабильные цифры АД

- Отсутствие значимого количества белка в моче при условии положительный диуреза
- Отсутствие жалоб
- Удовлетворительное состояние плода
- Отсутствие дополнительных критериев тяжелой ПЭ

При переводе в родовое отделение, пациенткам была продолжена комплексная терапия ПЭ, проводился тщательный контроль АД, веса, диуреза. При ухудшении состояния матери или плода пациентки повторно переводились в ОРИТ с последующим родоразрешением путем операции кесарева сечения в срочном порядке.

В послеродовом отделении всем пациенткам была продолжена терапия ПЭ, тщательный мониторинг АД и лабораторных показателей.

2.5 Родоразрешение

Все показания к кесареву сечению, отмеченные у пациенток, включенных в исследование, можно разделить на экстренные и срочные. Показанием к экстренному родоразрешению была острая гипоксия плода. Показания к срочному родоразрешению (не более 2 часов): артериальная гипертензия не поддающаяся медикаментозной коррекции; эклампсия; постоянная головная боль и зрительные нарушения; постоянная боль в эпигастральной области, тошнота, рвота; прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек; количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и прогрессирующее его снижение; нарушение состояния плода, зафиксированное по данным КТГ, УЗИ, выраженное маловодие; развитие регулярной родовой деятельности у пациенток с несостоятельным рубцом на матке после операции кесарева сечения.

При умеренной ПЭ, стабильных цифрах АД, удовлетворительном состоянии матери и плода роды проводились через естественные родовые пути, с проведением ранней амниотомии, под тщательным контролем уровня АД и КТГ, на фоне эпидуральной анестезии.

2.6 Методы статистической обработки данных

Оценка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS 22t». Количественные и качественные данные предоставлялись с использованием метода описательной статистики. Различия между группами, имеющие в своем составе количественные данные, анализировались с использованием критерия таблицы сопряженности с использованием значения величины статистики критерия χ^2 и непараметрических критериев.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях

Тяжелыми формами преэклампсии обусловлено до 60% преждевременных родов, в том числе – индуцированных. Среди беременных с тяжелой ПЭ перинатальная смертность наблюдается в 25%, антенатальной гибель плода из них – у 65-70%% [207].

В последнее десятилетие увеличилось количество пациенток с «атипичным» течением ПЭ, не укладывающимся в классическую картину заболевания. Впервые об атипичном течении ПЭ упоминалось еще в 60-70 гг. прошлого века, однако в последнее десятилетие это понятие расширено ввиду роста частоты таких форм, несмотря на это что строгого определения атипичной ПЭ не существует [64,123].

С целью определения особенностей течения тяжелых форм ПЭ в современных условиях, нами было проведено ретроспективное исследование 152 историй родов пациенток с тяжелой ПЭ и Э. Тяжесть ПЭ оценивалась по совокупности как основных, так и дополнительных симптомов ПЭ, с учетом наиболее измененного показателя, а так же общему состоянию пациентки. Для выявления характерных особенностей течения ПЭ, были составлены 3 группы: в I группу вошли 130 пациенток с тяжелой ПЭ, во II группу – 12 пациенток, у которых на фоне ПЭ развился приступ эклампсии. Благодаря своевременной и адекватной терапии проявления заболевания в обеих группах были купированы и пациентки выжили. III группа – 10 пациенток, погибших во время беременности (3), родов (2) и послеродовом периоде (5) с период с 2015 по 2017 гг. Москва от ПЭ и ее осложнений. У пациенток III группы учитывались результаты патогистологической экспертизы. Данные анамнеза, течение предыдущих и данной беременности у пациенток, не наблюдавшихся в женской консультации во время беременности и поступивших в стационар в крайне тяжелом состоянии собрана со слов родственников.

Своевременная диагностика ПЭ и ее терапия напрямую зависели от регулярного посещения женской консультации. Все пациентки с тяжелой ПЭ состояли на учете в женской консультации, а 108 (83,1%) из них посещали врача регулярно. Несмотря на это, у них развилась тяжелая преэклампсия, однако, благодаря регулярному наблюдению, они были своевременно госпитализированы, что, вероятно, позволило избежать развития эклампсии, полиорганной недостаточности и летальных исходов. Среди пациенток с эклампсией на учете в женской консультации состояло 10 из 12 пациенток; из числа погибших от тяжелой ПЭ половина (5 из 10) не наблюдались у врача. В общей сложности, из 22 пациенток II и III групп, 7 (31,8%), поступившие в стационар в наиболее тяжелом состоянии (после приступа эклампсии дома и/или с признаками полиорганной недостаточности) не наблюдались в женской консультации. Полученные результаты доказывают важность амбулаторного наблюдения по беременности и просветительской работы в этом направлении.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 47 лет. 18-19 лет – 18 (11,8%), 20-29 лет – 41 (26,9%), 30-35 лет – 49 (32,2%), старше 35 – 44 (28,9%). При этом обращало на себя внимание, что половина (5 из 10) погибших пациенток была моложе 20 лет, что указывает на недостаточную настороженность в отношении пациенток этой возрастной группы, которых принято считать условно «здоровыми».

45 (29,6%) пациенток были первородящие, 107 (70,4%) – повторнородящие, из которых 100 (93,5%) – с тяжелой ПЭ, 4 (3,7%) – с эклампсией, 3 (2,8%) – погибшие. При этом у 37 из 100 с тяжелой ПЭ отмечена ПЭ во время предыдущей беременности, а у 43 из 100 предыдущая беременность протекала на фоне выраженных отеков; у всех повторнородящих с эклампсией предыдущая беременность осложнилась ПЭ, то есть из 107 повторнородящих у 41 (38%) была ПЭ в анамнезе.

Выделяют *рано* (до 34 недель) и *поздно* начавшуюся преэклампсию (после 34 недель). Рано начавшаяся преэклампсия сопряжена с более выраженными осложнениями для матери и плода: преждевременная отслойка нормально

расположенной плаценты, задержка роста плода 2-3 ст., индуцированные преждевременные роды, тяжелая асфиксия [67,173]. В нашем исследовании рано начавшаяся ПЭ отмечена у 31 (21,7%) пациенток, из них 25 – с тяжелой ПЭ, 5 – с эклампсией и 1 погибшая. Основная клиническая характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2

Основная клиническая характеристика исследуемых групп пациенток с тяжелыми формами ПЭ

Характеристика	Тяжелая ПЭ n=130	Эклампсия, выжившие n=12	Тяжелая ПЭ/Э погибшие n=10
Возраст			
18-19 лет	10	3	5
20-29 лет	37	2	2
30-35 лет	44	4	1
35-44 года	39	3	2
Паритет			
первородящие	30	8	7
повторнородящие	100	4	3
ПЭ в анамнезе	37	1	1
НЖО	69	2	4
заболевания мочевыделительной системы	70	3	2
АГ	49	4	4

Таблица 2 (продолжение)

Основная клиническая характеристика исследуемых групп пациенток с тяжелыми формами ПЭ

Характеристика	Тяжелая ПЭ n=130	Эклампсия, выжившие n=12	Тяжелая ПЭ/Э погибшие n=10
доношенный	40	1	4
34-36.6 нед.	65	4	5
28-33.6 нед.	25	5	1
Срок беременности (госпитализация)			
доношенный	63	5	7
34-36.6 нед.	44	6	2
28-33.6 нед.	19	1	1
Срок беременности (роды)			
доношенный	98	7	8
34-36.6 нед.	30	5	2
28-33.6 нед.	2	0	0

В настоящее время все большую популярность приобретает «персонализированная медицина» и индивидуальный подход к пациентам, основанных на достижениях в области геномики и протеомики. К настоящему моменту выделены группы генов (метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, системы свертывания крови, цитокинов, факторов роста, сосудистой системы и т.д.), участвующих в развитии этого осложнения

беременности [1,7,51]. К сожалению, на данный момент их исследование не внедрено в клиническую практику. В свете предполагаемой генетической предрасположенности к ПЭ, особое внимание мы уделили семейному анамнезу. Выявлено, что у каждой пятой (26 – 20,0%) пациентки с тяжелой ПЭ и каждой третьей (4 – 66,7%) с эклампсией беременность ближайших родственников по материнской линии осложнилась ПЭ.

Частота ПЭ выше при наличии экстрагенитальной патологии [194]. В нашем исследовании соматический анамнез был отягощен у каждой второй. Чаще остальных наблюдались нарушения жирового обмена (НЖО) – у 75 (49,3%), заболевания мочевыделительной системы – 75 (49,3%), нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипертоническому типу или АГ – 57 (37,5%). Частота экстрагенитальной патологии у пациенток с тяжелыми формами ПЭ в 2 раза выше среднепопуляционной, достоверных различий между группами выявлено не было.

Из пациенток с тяжелой ПЭ 63 (41,4%) поступили в стационар в доношенном сроке, 44 (33,8%) – в 34-36.6 нед., 19 (14,6%) – в 28-33.6 нед. Среди 12 пациенток с эклампсией на момент госпитализации у 5 (41,7%) был доношенный срок беременности, 6 (50%) – 34-36.6 нед., 1 (8,3%) – 28-33.6 нед. Из числа 10 погибших во время беременности 7 (70%) были госпитализированы в доношенном сроке, 2 (20%) – в 32-36.6 нед., 1 (10%) – 28-31.6 нед.

Основными симптомами ПЭ в настоящее время принято считать повышение АД и протеинурию [26,168]. Критерием тяжелой ПЭ является уровень АД $\geq 160/110$ мм.рт.ст. В нашем исследовании АГ различной степени тяжести отмечена у всех пациенток I и II групп и у 6 из 10 (60%) – III группы (табл. 3).

У 4 из 10 погибших пациенток АД было в пределах 130/90 мм.рт.ст., что относится к нормотензии. Следует подчеркнуть, что значение АД оценивалось без учета исходных (нормальных для пациентки) его значений. У 33 пациенток с тяжелой ПЭ, 8 – с эклампсией и 7 погибших пациенток наблюдалась умеренная АГ или нормотензия, однако, при анализе исходных цифр АД выявлено, что у 1/3 из них установлено повышение САД на 40-45 мм.рт.ст., а у 1/3 – на 60 мм.рт.ст. и более. На рисунке 3.1 представлено распределение степени АГ внутри

групп до (рис. 2а) и после переоценки с учетом нормальных для пациенток значений АД (рис. 2б).

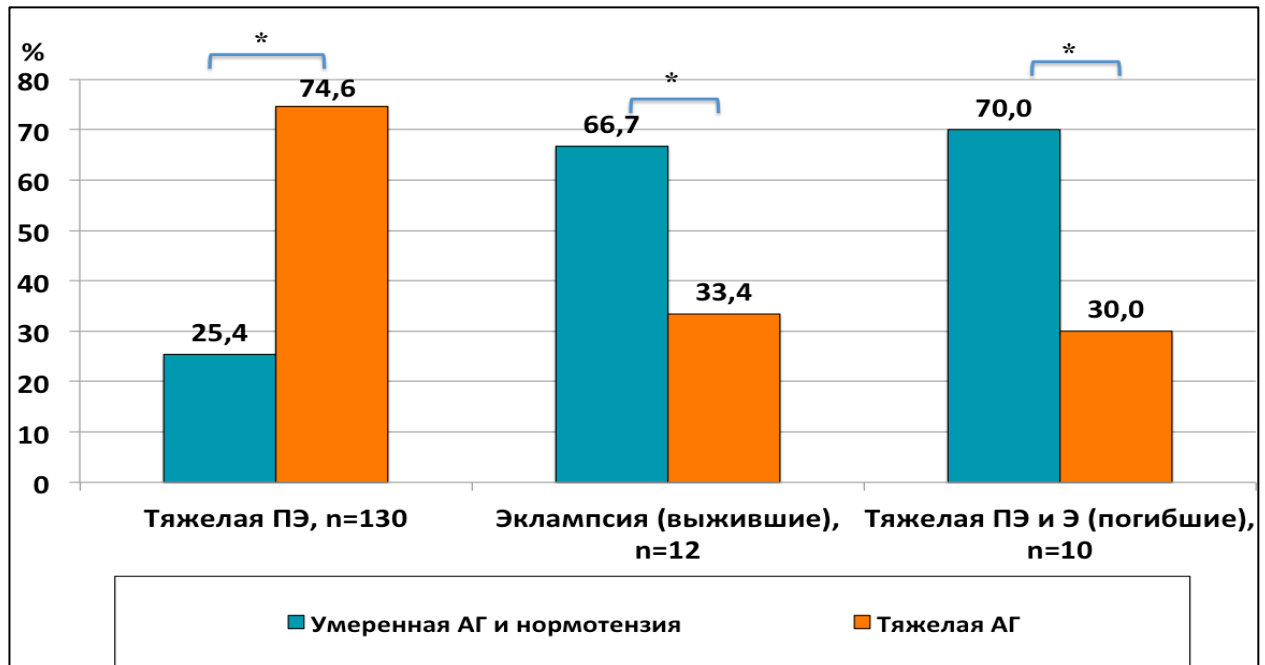
Таблица 3

Характеристика АД у пациенток с тяжелой ПЭ и Э

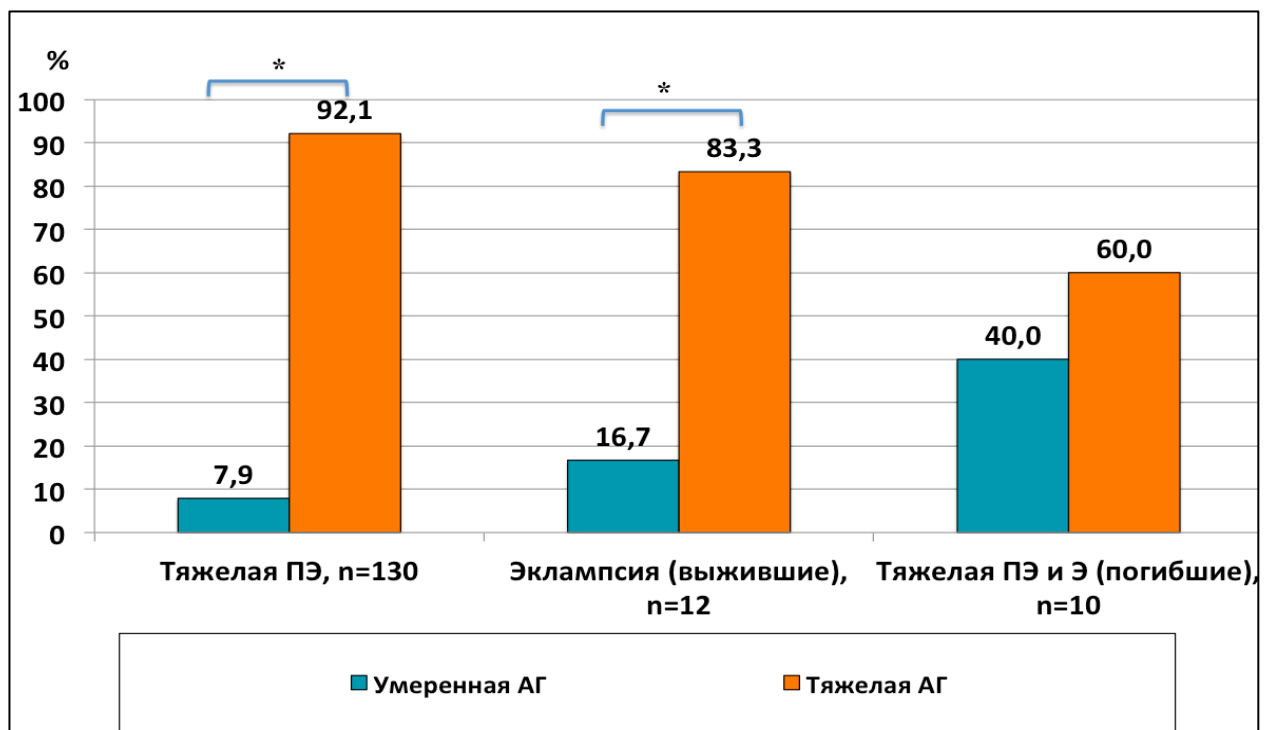
Тяж. ПЭ (I группа) n=130		Эклампсия (II группа) n=12		Погибшие (III группа) n=10		
Умеренная АГ	Тяжелая АГ	Умеренная АГ	Тяжелая АГ	Нормотензия	Умеренная АГ	Тяжелая АГ
33 (25,4%)	97 (74,6%)	8 (66,6%)	4 (33,4%)	4 (40%)	3 (30%)	3 (30%)

Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным является учет исходного уровня АД пациенток, к которому они адаптированы, и считать значимым повышение САД на 20-30 мм рт. ст., и ДАД на 10-15 мм рт. ст. от исходного. Это согласовывается с данными зарубежной литературы. Так, в последние появились сообщения с рекомендацией использовать взятый за норму показатель в 80 мм рт. ст. для ДАД и повышение его на 15 единиц и больше как фактор ранней диагностики ПЭ [207].

Второй из основных симптомов ПЭ – протеинурия. Критерием тяжелой ПЭ является массивная протеинурия ($>5\text{г} / 24\text{ ч}$, или $> 3\text{ г/л}$ в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или «+++» по тест-полоске). В нашем исследовании протеинурия различной степени выраженности отмечена у 94 из 130 пациенток с тяжелой ПЭ, у 7 из 12 выживших после эклампсии и у 4 из 10 погибших от тяжелых форм ПЭ. Из всех пациенток с тяжелыми формами ПЭ умеренная протеинурия отмечена у 36 (23,7%), массивная – у 69 (45,4%). Обращает на себя внимание отсутствие статистически достоверной разницы в степени выраженности протеинурии как внутри групп, так и между ними (рис.3). Указанное свидетельствует о целесообразности учитывать любое количественное определение белка в моче при постановки диагноза тяжелой ПЭ.



2а



2б

Рис. 2 (а, б). а – Степень выраженности АГ у пациенток с тяжелыми формами ПЭ без учета нормальных значений; б – Степень выраженности АГ у пациенток с тяжелыми формами ПЭ после переоценки с учетом нормальных значений.

Примечание: * – Анализ внутригрупповых различий проведен по критерию χ^2 , $p < 0,05$

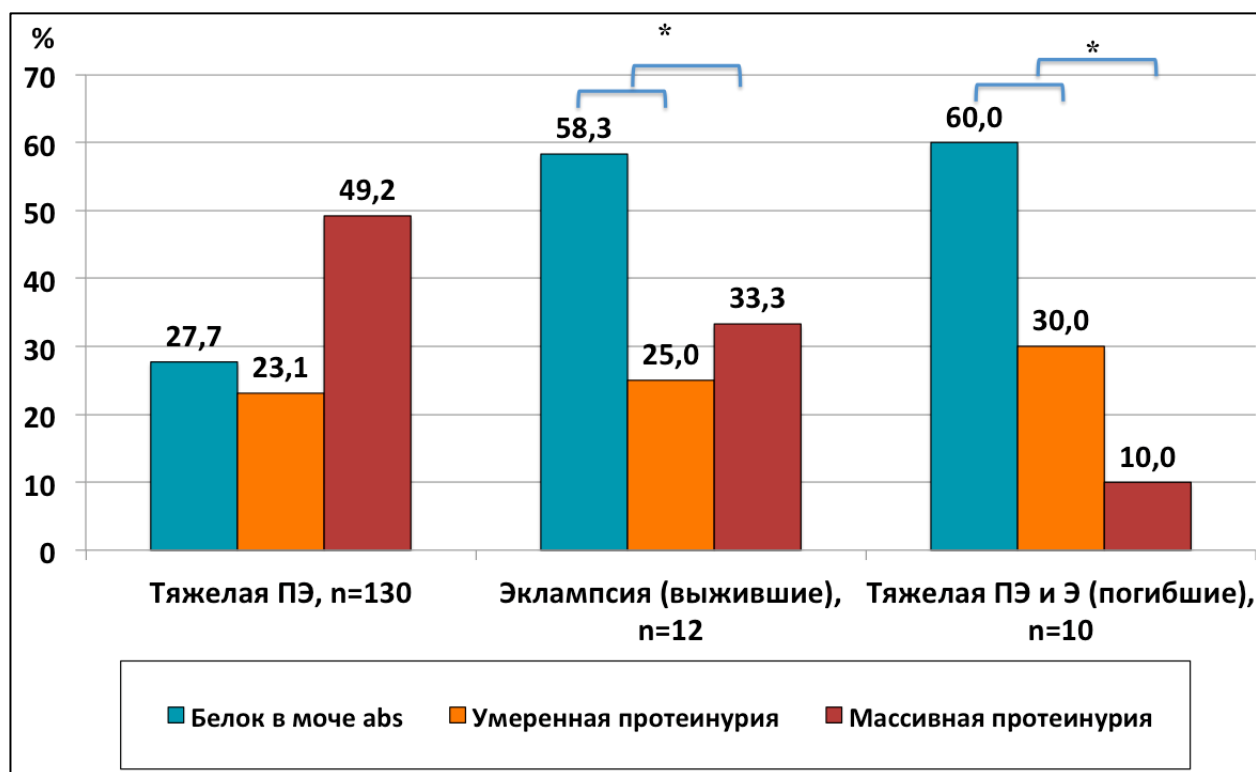


Рис. 3. Степень протеинурии у пациенток с тяжелыми формами ПЭ

Примечание: * – Анализ внутригрупповых различий проведен по критерию χ^2 , $p < 0,05$

До недавнего времени третьим классическим симптомом ПЭ являлись отеки. В настоящий момент отеки не учитываются при постановке диагноза ПЭ и в оценке степени ее тяжести, так как принято считать, что они сопровождают до 80% физиологически протекающих беременностей [168,207]. В нашем исследовании патологические отеки отмечены у трети пациенток с тяжелой ПЭ, половины – с эклампсией и у 2/3 погибших пациенток (рис. 4).

Высокая частота умеренных значений АГ и протеинурии у пациенток с эклампсией и погибших от ПЭ ставит под сомнение выведение отеков из критериев ПЭ. Отеки любой степени выраженности (скрытые и явные) более правильно с клинических позиций рассматривать патологическим явлением, особенно если они сочетаются с отрицательным диурезом.

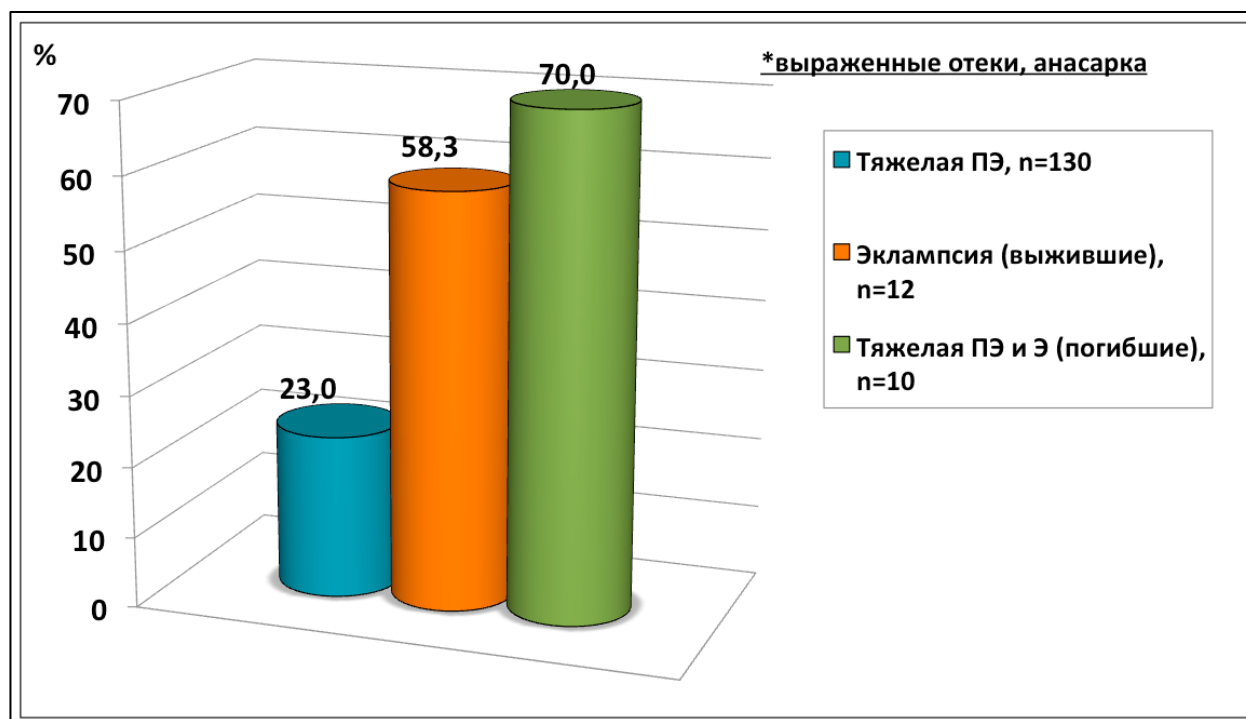


Рис. 4. Отечный синдром пациенток с тяжелыми формами ПЭ

Важное значение для диагностики ПЭ и оценки степени ее тяжести имеют жалобы пациентки. В нашем исследовании достоверно чаще в структуре жалоб отмечена головная боль (64 - 42,1%, $p < 0,01$, анализ различий проведен по критерию χ^2). Кроме головной боли, в структуре жалоб при поступлении отмечены нарушения зрения, боли в эпигастрии, тошноту, рвоту (табл. 3).

Оценивая дополнительные лабораторные критерии ПЭ (табл. 4), обращает на себя внимание, что тромбоцитопения отмечена у 53 (34,9%), гиперкоагуляция – 29 (19%), гипоальбуминемия – 50 (32,9%), повышение трансаминаз печени – у 49 (32,2%).

У 40 (26,3%) обследованных диагностировано нарушение маточно-плацентарного кровотока и внутриутробная задержка роста плода II-III степени: 31 (23,8%) – при тяжелой ПЭ, у 4 из 12 с эклампсией и у 5 из 10 погибших пациенток.

Жалобы пациенток с тяжелыми формами ПЭ

	Всего n=152	Тяж. ПЭ (I группа) n=130	Эклампсия (II группа) n=12	Погибшие (III группа) n=10
Головная боль	64 (42,1%)*	54 (41,5%)	5 (41,7%)	5 (50%)
Нарушения зрения	23 (15,1%)	20(15,4%)	2 (16,7%)	1 (10%)
Боли в эпигастрии	22 (14,5%)	18 (13,8%)	3 (25%)	1 (10%)
Тошнота/рвота	15 (9,9%)	10 (7,7%)	3 (25%)	2 (20%)

Примечание: * – Анализ внутригрупповых различий проведен по критерию χ^2 , $p<0,05$

Таблица 4

Лабораторные показатели у пациенток с тяжелыми формами ПЭ и Э

	Тяж. ПЭ (I группа) n=130	Эклампсия (II группа) n=12	Погибшие (III группа) n=10	Всего n=152
Тромбоцитопения	42 (32,3%)	6 (50%)	5 (50%)	53 (34,9%)
Гиперкоагуляция	21(16,2%)	5 (41,7%)	3 (30%)	29 (19%)
Повышение АЛТ, АСТ	40 (30,8%)	5 (41,7%)	4 (40%)	49 (32,2%)
Гипоальбуминемия	44 (28,9%)	4 (33,3%)	2 (20%)	50 (32,9%)

Проанализировав структуру жалоб и симптомов ПЭ и их наиболее частые сочетания, по результатам нашего исследования мы выделили 3 основные формы течения тяжелой ПЭ: «классическая», с преимущественно «центральной» и «печеночным» синдромами (рис. 5).

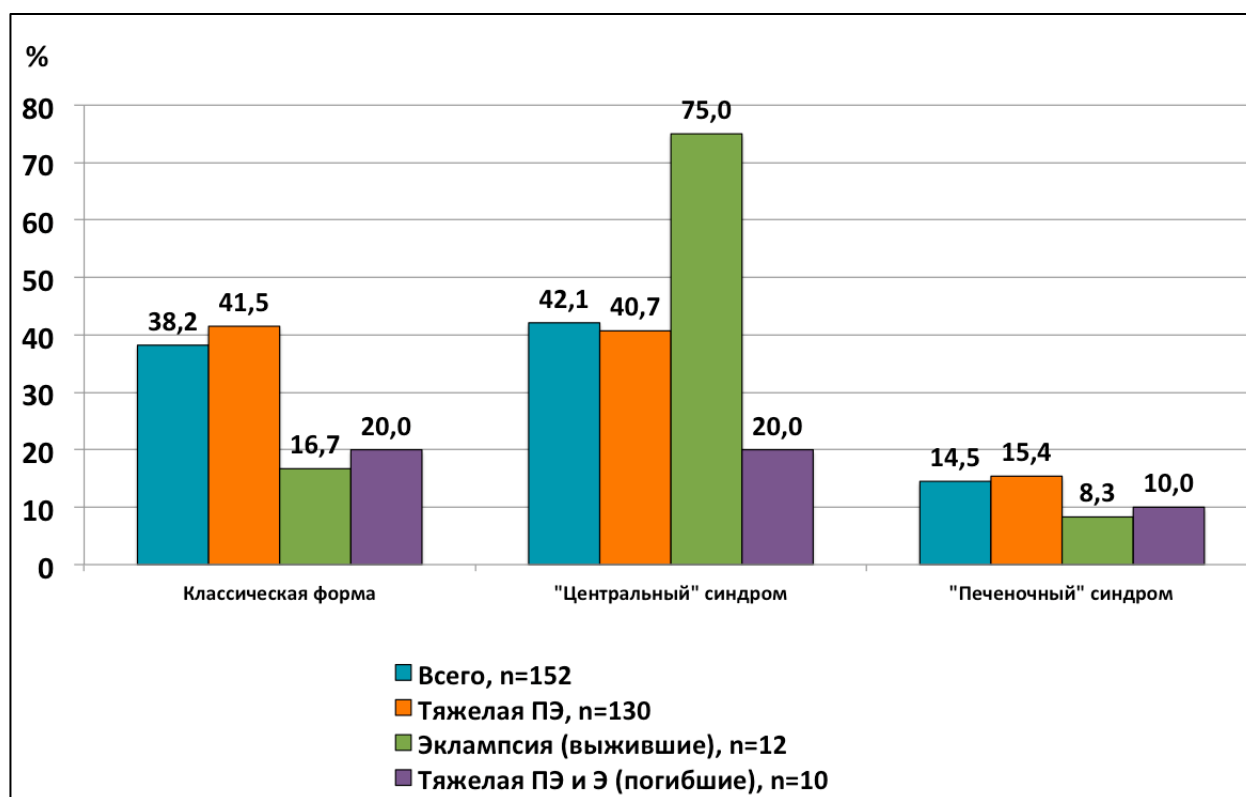


Рис. 5. Синдромальность течения тяжелой ПЭ

Классическая форма отмечена у 38,2% и клинически выражается тяжелой АГ и выраженной протеинурией в сочетании с отеками и лабораторными изменениям или без них. «Центральный» синдром – у 42,1% пациенток – представляет собой сочетание АГ различной степени тяжести и головной боли, в то время как протеинурия и отеки отмечены у 1/3. «Печеночный» синдром – у 14,5% – включает в себя жалобы на тошноту или боли в эпигастрии, АГ и протеинурию различной степени выраженности, патологические отеки, тромбоцитопению, повышение трансаминаз печени.

Особенностью «центрального» синдрома является быстрое развитие его клинических проявлений, что связано с ограниченным пространством внутри мозгового отдела черепа и быстрым проявлением клиники при нарастании отека ГМ.

В свою очередь «печеночный» синдром может достаточно длительно протекать бессимптомно, проявляясь лишь изменениями лабораторных показателей, с последующим резким ухудшением общего состояния и развитием печеночной недостаточности.

Вне зависимости от преобладания той или иной формы течения ПЭ, у всех погибших пациенток по данным патологоанатомического и патогистологического заключения отмечены признаки полиорганной недостаточности. Особенно обращает на себя внимание поражение трех органов-мишеней – почек, печени и головного мозга.

Со стороны почек имеет место нефропатия по типу гломерулярного эндотелиоза, гломерулонефрит (мембранозный, мезангиопролиферативный) (рис.6 а-г).

Печень, макроскопически, как правило значительно увеличена в размерах, с подкапсульными кровоизлияниями и очаговыми и диффузными фокусами желтушного или белесовато-желтушного окрашивания. Микроскопически наблюдаются центролобулярные некрозы, подкапсульные и внутрипаренхиматозные кровоизлияния, очаговая/диффузная жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 7 а-г).

Симптомы поражения головного мозга в последнее время нередко занимают лидирующее место по манифестации ПЭ. Определяются обширные внутримозговые, вентрикулярные и субарахноидального кровоизлияния с прорывом крови в желудочковую систему, требующие морфологического исключения возможного разрыва существующей аневризмы церебральных сосудов (рис. 8 а-в).

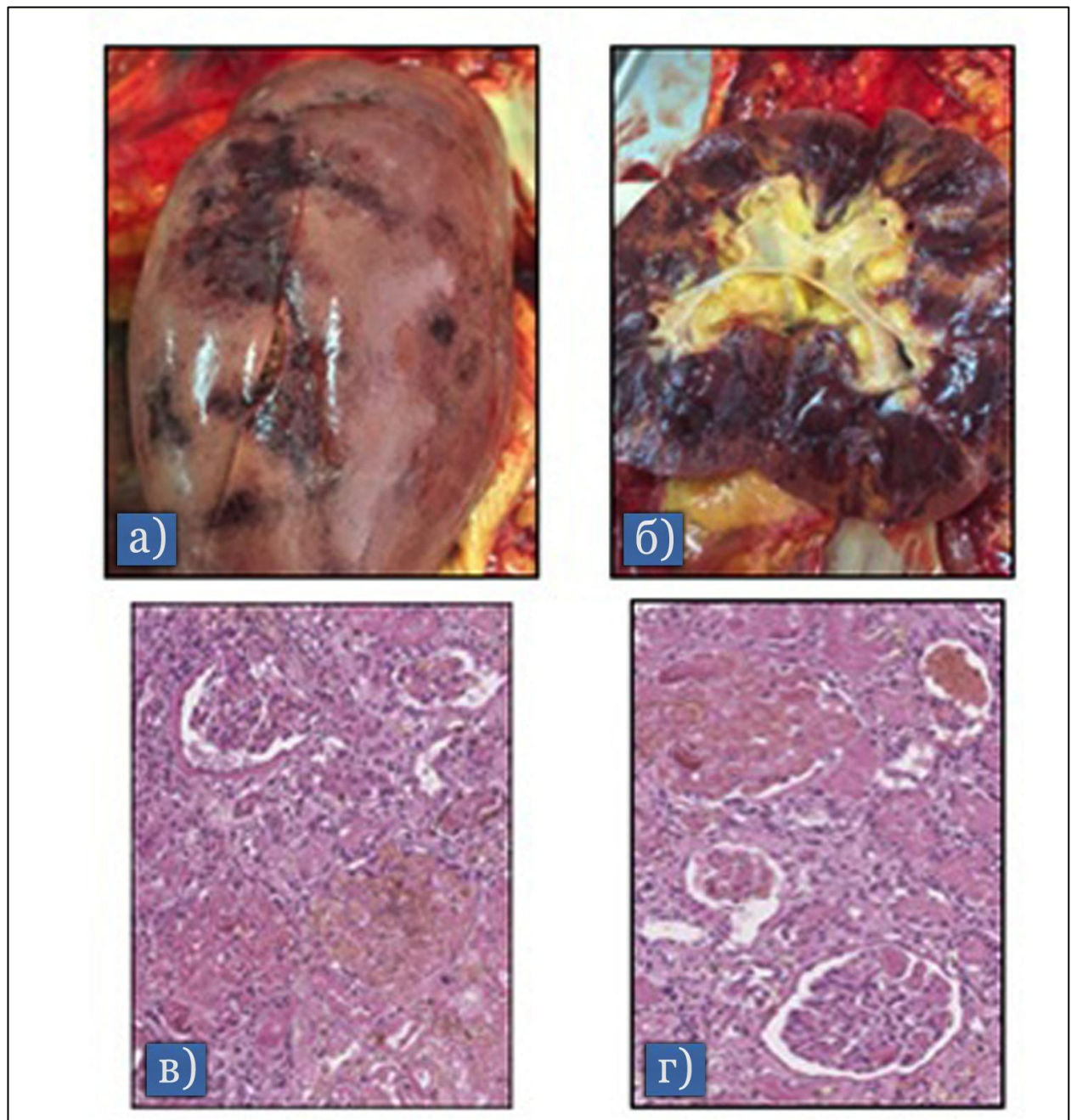


Рис. 6 (а-г). Макроскопические (а-б) и микроскопические (в-г) изменения в почках у умершей от ПЭ пациентки. Окраска гематоксилином и эозином; x20

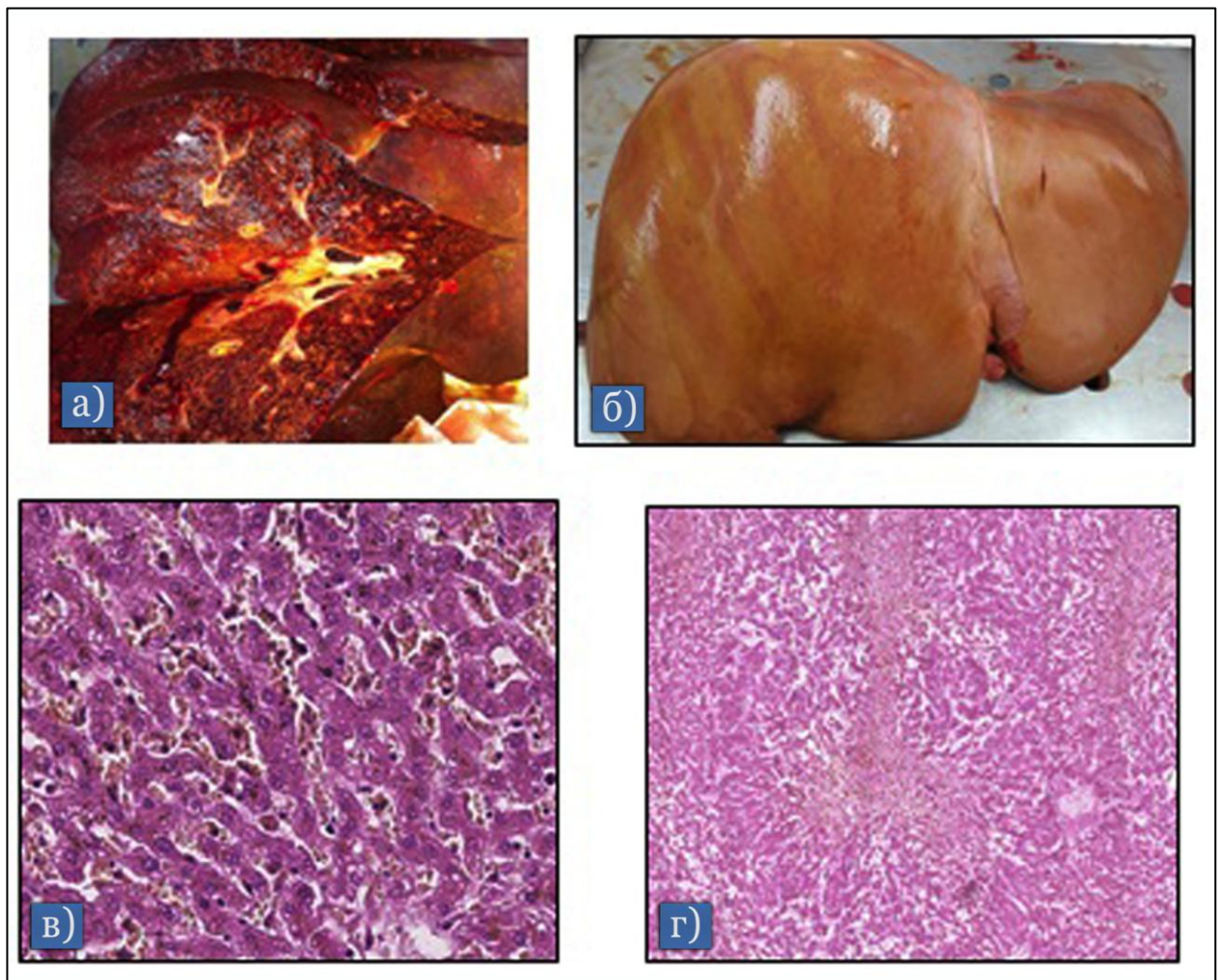


Рис. 7 (а-г). Макроскопическая (а-б) и микроскопическая (в-г) характеристика печени при ПЭ/Э и HELLP-синдроме. Окраска гематоксилином и эозином; x10 (в), x40 (г)

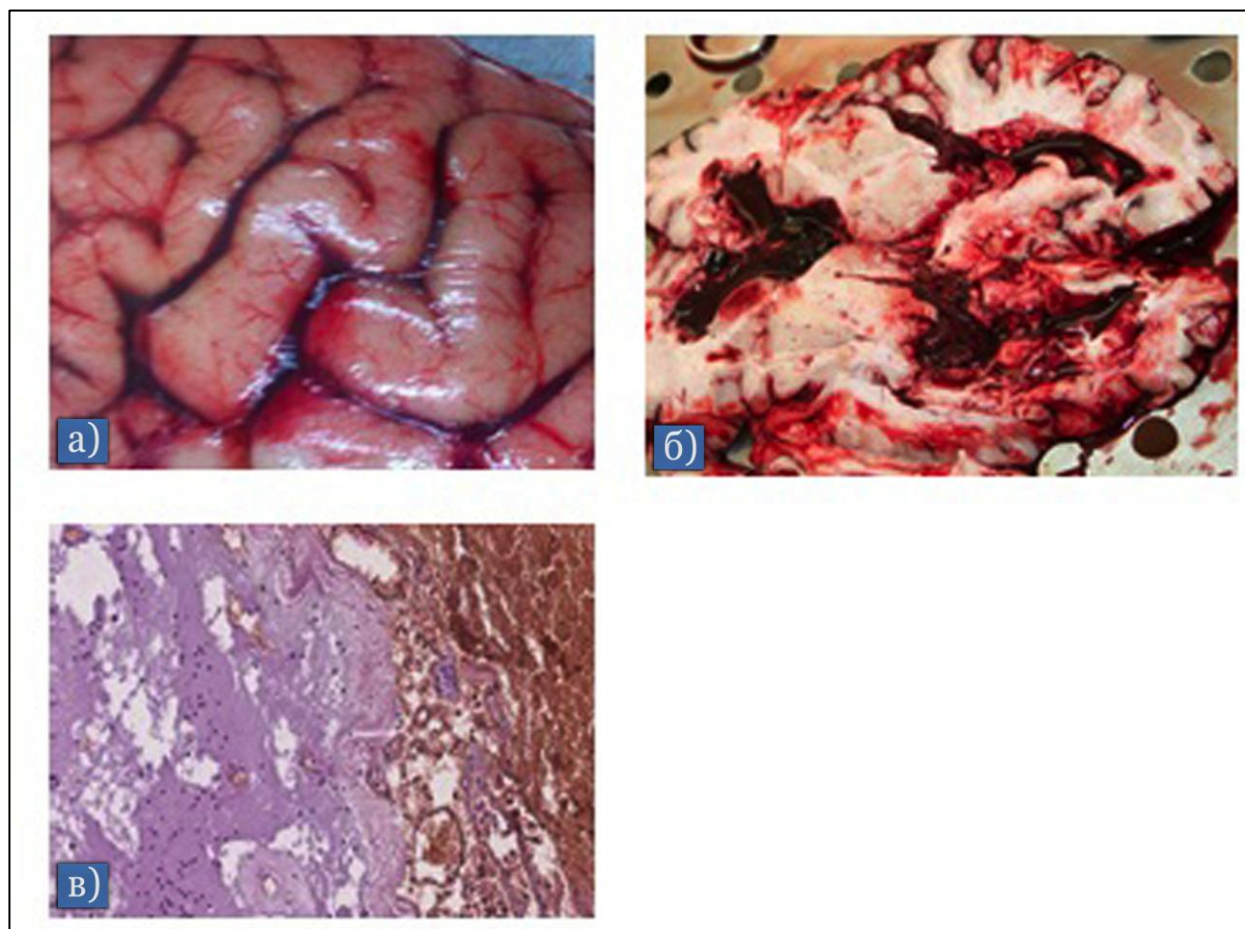


Рис. 8 (а-в). Макроскопическая (а-б) и микроскопическая (в) картина субарахноидального (а) и внутримозгового (б) кровоизлияния головного мозга при ПЭ/Э. Окраска гематоксилином и эозином; х10 (в)

Крайне важным морфологическим подтверждением ПЭ и Э является детальное комплексное изучение маточно-плацентарной площадки (рис 9 а-е) как в удаленной матке, так и на аутопсии, включая иммуногистохимическое исследование (рис. 10 а-в) с применением антител к металлопротеиназе 2 и 9, к CD34/CD31. Данное комплексное исследование позволяет объективно оценить просвет и состояние стенок маточно-плацентарных артерий, включая характерные для ПЭ изменения в виде их неадекватной перестройки с развитием субэндотелиального склероза и фрагментами мышечных волокон, а так же оценить уровень экспрессии эндоваскулярного и интерстициального трофобласта. У всех погибших пациенток были выявлены вышеописанные изменения в маточно-плацентарной площадке.

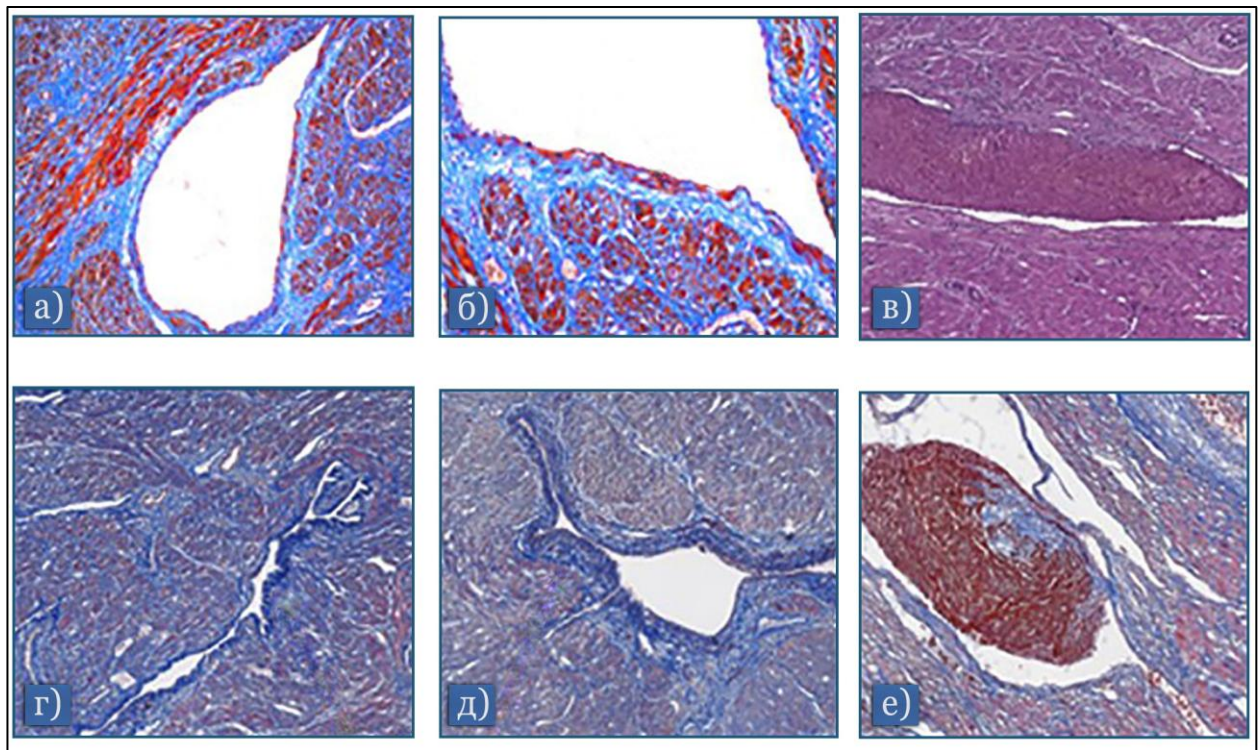


Рис. 9 (а-е). Микроскопическая характеристика кровеносных сосудов маточно-плацентарной площадки при ПЭ/Э. Щелевидный просвет сосудов, фрагментация мышечной ткани в их стенке, субэндотелиальный склероз, тромбоз сосудов с признаками организации. Окраска гематоксилином и эозином (в), x10; по Малори (а-б, г-е), x40

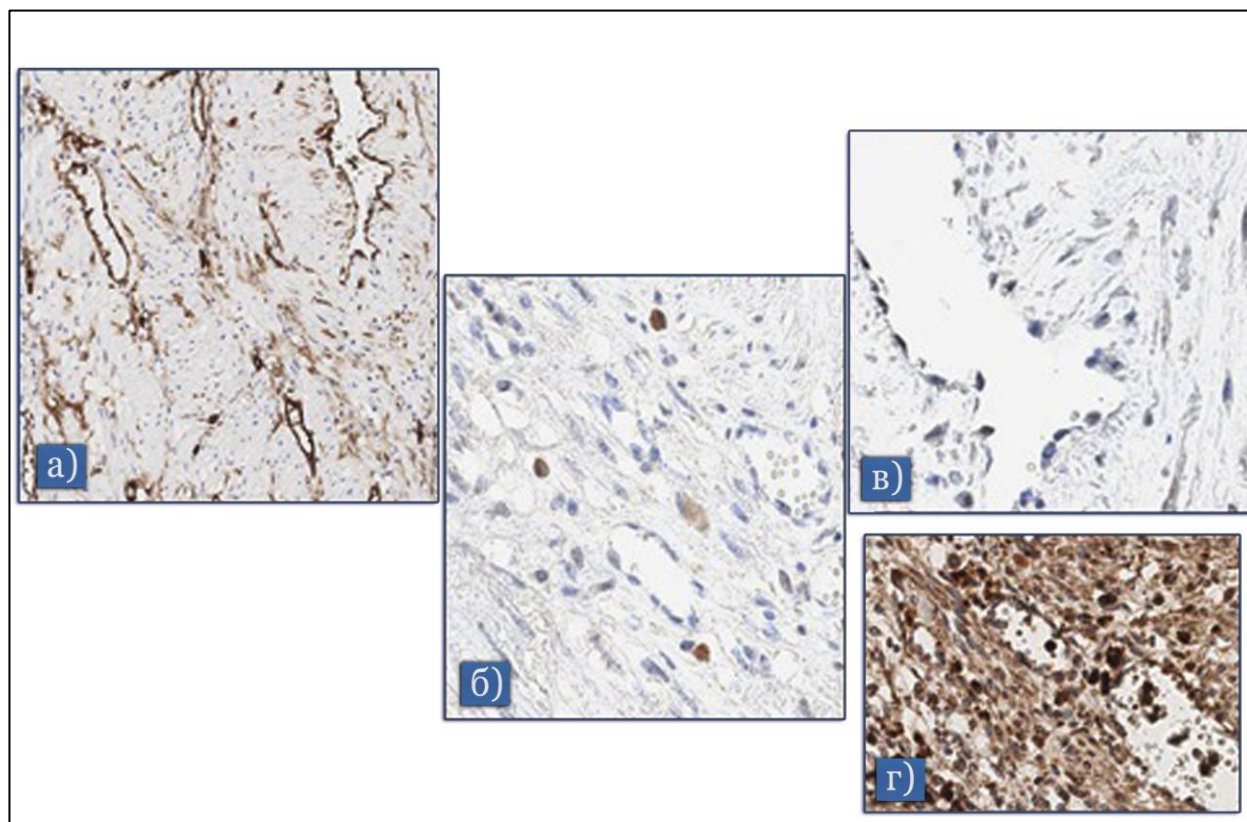


Рис. 10 (а-г). Иммуногистохимическое исследование кровеносных сосудов маточно-плацентарной площадки у пациенток при ПЭ с антителами - узкие просветы сосудов при неполной перестройке маточно-плацентарных артерий (а - CD34/CD3,1 x20), низкая экспрессия инвазивного трофобласта (б - MMP-9, x40); отсутствие эндovasкулярного трофобласта в стенках сосудов (в - MMP-2, x40)

Несмотря на общие признаки полиорганной недостаточности по данным патоморфологического заключения, клинические проявления этих нарушений носят индивидуальный характер в зависимости, вероятнее всего, от экстрагенитальной патологии и компенсаторных возможностей организма.

Своевременная диагностика тяжелой ПЭ так же сопряжена с выделением понятия «атипичной» преэклампсии. Анализ показал, что более чем у половины пациенток с тяжелыми формами заболевание протекало атипично – значения АГ и выраженность протеинурии не соответствовали тяжести состояния у 45 (29,6%), АГ без протеинурии – у 49 (32,4%), протеинурия без АГ в сочетании с отеками и дополнительными лабораторными критериями ПЭ – у 4 (2,6%). При этом у

наиболее тяжелых пациенток (II и III групп) частота атипичного течения ПЭ составила 66,7% и 80,0% соответственно (рис. 11); сочетание тяжелой АГ и выраженной протеинурии у пациенток с Э и погибших пациенток не превышало 30%, в связи с чем тяжесть их состояния была недооценена, несмотря на целый ряд дополнительных критериев (массивные отеки, головная боль, снижение числа тромбоцитов, повышение уровня трансаминаз печени и другие).

Понятие «атипичной» ПЭ согласуется с данными Sibai и соавт. которые дополнительно в атипичную форму ПЭ включают развившуюся до 20 недель и в позднем послеродовом периоде [191].

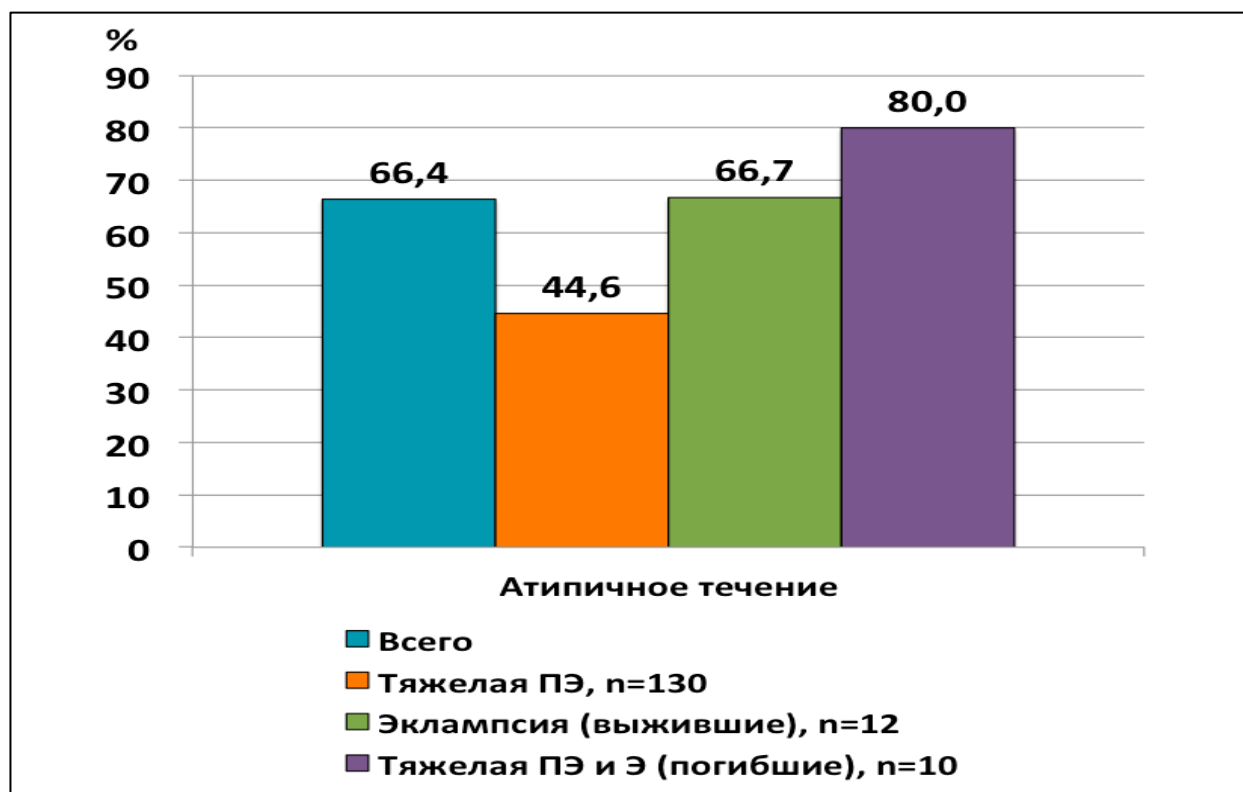


Рис. 11. Частота встречаемости атипичного течения у пациенток с тяжелыми формами ПЭ

В книге Pregnancy hypertension, представленной на FIGO 2015, отмечено, что за последние 5 лет в Великобритании, США, Канаде и ряде других стран при ПЭ были выделены «угрожающие состояния», включающие признаки изменений в каждой системе органов, которые повышают риск развития тяжелых, зачастую

необратимых, осложнений: ЦНС – головная боль, зрительные нарушения; сердечно-сосудистая система и органы дыхания – боли в груди, диспноэ, снижение сатурации кислорода; кровь – тромбоцитопения, лейкоцитоз; почки – повышение креатинина и мочевой кислоты в плазме; печень – тошнота, рвота, боли в эпигастрии/правом подреберье, повышение АЛТ/АСТ/ЛДГ/билирубина; изменения в фето-плацентарном комплексе (выраженное маловодие, СЗРП, нарушение маточно-плацентарного кровотока). Эти симптомы по старой классификации относились к «преэклампсии» и свидетельствовали о высоком риске развития эклампсии.

По результатам нашего исследования так же видется целесообразным включить в существующую классификацию понятие «угрожающего состояния» или «критическую стадию», представляющую собой сочетание различных симптомов, жалоб, лабораторных изменений, свидетельствующих о дисфункции жизненно важных органов (рис. 12). Расширение понятия «тяжелая преэклампсия» позволит своевременно диагностировать состояния, требующие экстренной помощи и снизить уровень материнской смертности.

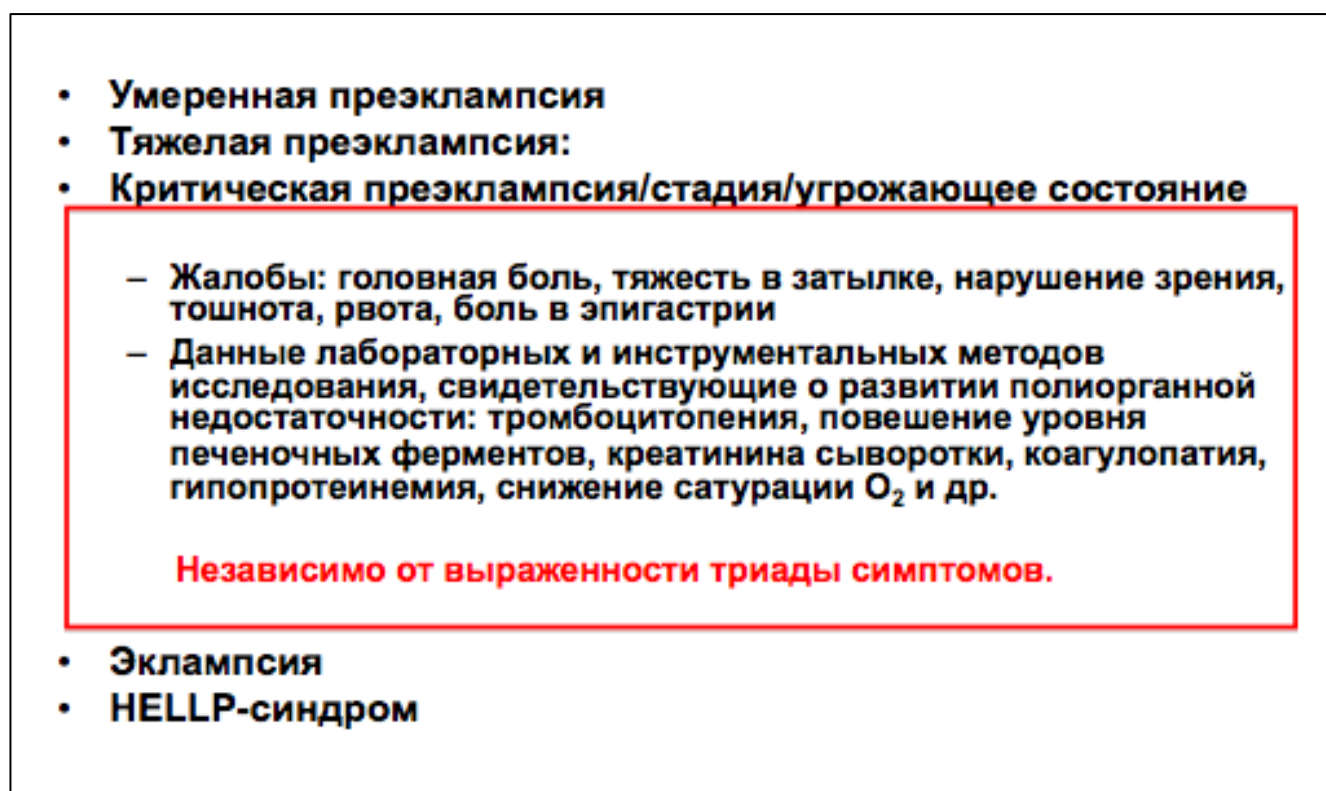


Рис. 12. Модель классификации ПЭ

3.2 Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений головного мозга у пациенток с тяжелой преэклампсией

При определении состояния пациенток с преэклампсией (ПЭ) внимание врачей в основном приковано к двум основным её симптомам – АГ и протеинурии – в то время как проявления неврологического дефицита часто недооцениваются, и это может привести к тяжелым осложнениям [27]. Последствия перенесенной тяжелой ПЭ и Э проявляются не только в раннем послеродовом периоде, но и в последующие годы жизни пациентки: имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, заболеваний почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти [18,25]. Указанное еще раз подчеркивает необходимость поиска дополнительных максимально объективных методов оценки как изменений в ЦНС, так и тяжести состояния при ПЭ.

Головная боль и зрительные нарушения – наиболее частые жалобы, связанные с поражением ЦНС при ПЭ, свидетельствующие о высоком риске развития таких тяжелых осложнений как эклампсия, инсульт, кортикальная слепота или отслойка сетчатки, транзиторная ишемическая атака (ТИА), кома [18,28]. Диагностика причины указанных состояний зачастую бывает затруднена. Объективным методом оценки состояния ГМ в таких ситуациях может быть МРТ. Показания для проведения МРТ у пациенток с ПЭ четко не сформулированы и в клинической практике в основном используется в случае развития Э, признаках нарушения мозгового кровообращения, изменениях уровня сознания (оглушение, кома) [26].

В связи с этим, для оценки прогностической значимости МРТ ГМ у пациенток с ПЭ, а так же для формулирования показаний к его проведению, нами было проведено комплексное ретроспективное исследование 36 пациенток с тяжелой ПЭ, которым в ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ и ПМЦ г. Москвы было проведено МРТ головного мозга. 16 МРТ ГМ проведено во время беременности, 20 – в раннем послеродовом периоде. У всех пациенток показанием к проведению исследования была головная бол, а у одной пациентки в послеродовом периоде

так же отмечен еще один грозный симптом поражения ГМ – потеря зрения (в нашем исследовании – правым глазом).

Диагноз ПЭ установлен на основании основных критериев заболевания (АГ и протеинурия), а степень тяжести – согласно современным клиническим рекомендациям по гипертензивным расстройствам беременности: умеренной ПЭ соответствует АГ повышение САД до 140-159 и/или ДАД до 90-109 мм рт.ст; САД $\geq 160/110$ мм рт.ст или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. соответствуют тяжелой АГ. Умеренная протеинурия – это уровень белка $>0,3$ г/24 ч или $>0,3$ г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, массивная – >5 г/24 ч или >3 г/л, в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов. Кроме того, при постановке диагноза учитывались дополнительные критерии ПЭ (тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз печени, отеки и др.).

Критерием исключения было наличие в анамнезе установленных ранее органических поражений головного мозга по данным МРТ.

Возраст пациенток варьировал от 23 до 46 лет. Более трети были старше 35 лет – 14 (38,9%), 30-35 лет – 12 (33,3%), 23-29 лет – 10 (27,8%).

24 (66,7%) были первородящими, повторнородящих – в 2 раза меньше (12 – 33,3%), из их числа почти у половины – 5 (41,7%) предыдущая беременность осложнилась ПЭ.

Соматический анамнез в нашем исследовании был отягощен у каждой второй. Из них характерными были НЖО у 7 (19,4%), АГ или гипертоническая болезнь у 6 (16,6%), заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит, острый пиелонефрит в анамнезе) у 6 (16,6%), что в 2 раза выше среднепопуляционной.

У 29 (80,6%) умеренная ПЭ диагностирована до данной госпитализации. Срок манифестации симптомов ПЭ был 30-32 недели у 9 (25%), 34-36 недель – у 20 (55,6%). Все они получали антигипертензивную терапию и наблюдались амбулаторно.

В последующем пациентки были госпитализированы в ОРИТ с симптомами ПЭ и жалобами на головную боль из приемного (16) или послеродового отделения (20).

Срок беременности на момент госпитализации составил: 34-36.6 недель – у 10, 37-40.6 недель – у 6. В послеродовом периоде пациентки переводились через 12-48 ч. после родоразрешения.

Из 16 беременных на момент поступления в ОРИТ уровень АД был 130/90 – 2, 140-159/100 – 8, 160-180/100-100 – 6. Протеинурия выявлена у 13 из 16: умеренная – 8, массивная – 5. Из дополнительных симптомов ПЭ почти у всех беременных (14 из 16) отмечены отеки ног и кистей; у половины (7) – тромбоцитопения ($110-150 \cdot 10^9 / \text{л}$); повышение уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) в 2-3 раза – 4. По данным ультразвукового исследования плода и доплерометрии кровотоков в маточно-плацентарном комплексе, задержка роста плода I степени диагностирована у 4, умеренное маловодие – у 7, нарушение кровотоков в маточных артериях – у 8.

Среди 20 пациенток, поступивших в палату интенсивной терапии после родов, на момент возникновения головной боли уровень АД составил: 130/90 мм рт.ст. – у 2, 140-159/100 мм рт.ст. – у 10, 160-180/100-100 мм рт.ст. – у 8, то есть более чем у половины цифры АД соответствовали умеренной ПЭ. При поступлении в стационар и во время родов, а так же в послеродовом периоде до ухудшения состояния уровень АД у них варьировал от 120/80 до 135/85 мм рт.ст. Протеинурия выявлена у 9: умеренная – 5, массивная – 4. Из дополнительных симптомов ПЭ почти у всех (14 из 16) отмечены отеки ног и кистей; у половины (9) – тромбоцитопения ($110-150 \cdot 10^9 / \text{л}$); 4 – повышение уровня трансаминаз печени в 2-3 раза. У 12 роды велись через естественные родовые пути на фоне эпидуральной анестезии, 8 были родоразрешены путем операции кесарева сечения (4 – в плановом порядке, учитывая несостоятельный рубец на матке после операции кесарева сечения, 4 – учитывая острую гипоксию плода в первом периоде родов). Все пациентки получали антигипертензивную терапию в

послеродовом периоде, однако, магнизиальная терапия никому из них не проводилась.

Из вышеуказанного следует, что более чем у половины (24 – 66,7%) ПЭ протекала атипично: уровень АД и протеинурии – «классических» критериев ПЭ – не соответствовал реальной тяжести состояния пациенток (рис. 13), которая была обусловлена их сочетанием с дополнительными критериями (отеки, тромбоцитопения, повышения уровня трансаминаз печени – рис. 14) и признакам поражения ЦНС (головная боль).

Для объективной оценки состояния ГМ и уточнения тяжести состояния всем было проведено МРТ головного мозга. У 17 (47,2%) диагностированы различные изменения ГМ (таблица 15). У 15 из них (41,7%) выявленная патология связана с АГ: синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) – у 5 (13,9%) (рис. 15а), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК – рис. 15б) – 2 (5,6%), очаги сосудистого генеза – 8 (22,2%); у 2 выявленные изменения не связаны с АГ: киста левой височной области – 1 (2,8%), микроаденома гипофиза – 1 (2,8%) (рис. 15в); пациентки направлены к профильным специалистам. У 19 (52,8%) патологических изменений ГМ по данным МРТ выявлено не было.

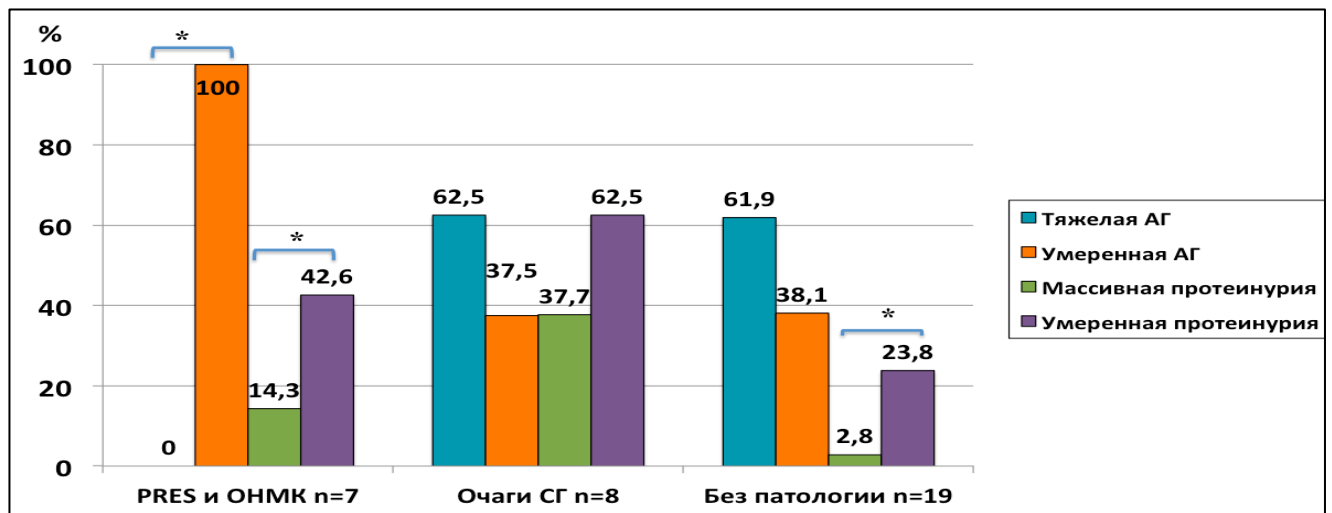


Рис. 13. Выраженность основных симптомов ПЭ в зависимости от результатов МРТ головного мозга

Примечание: * – Анализ внутригрупповых различий проведен по критерию χ^2 , $p < 0,05$

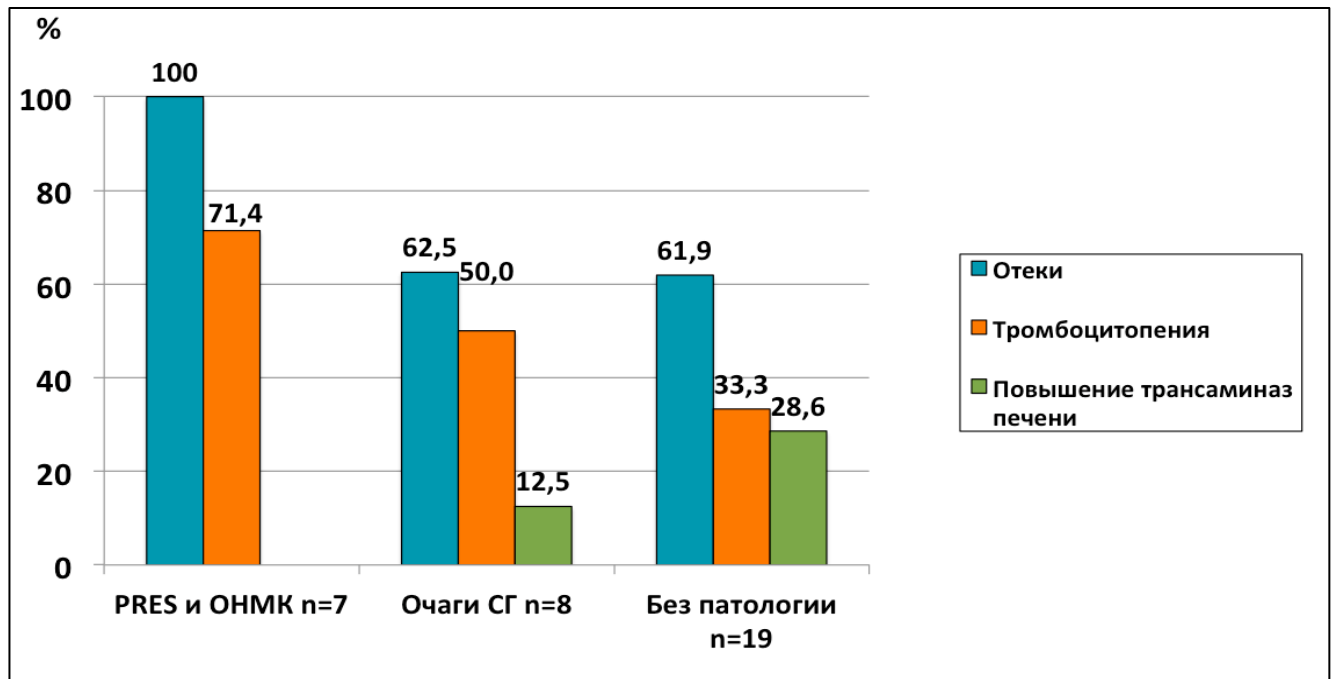


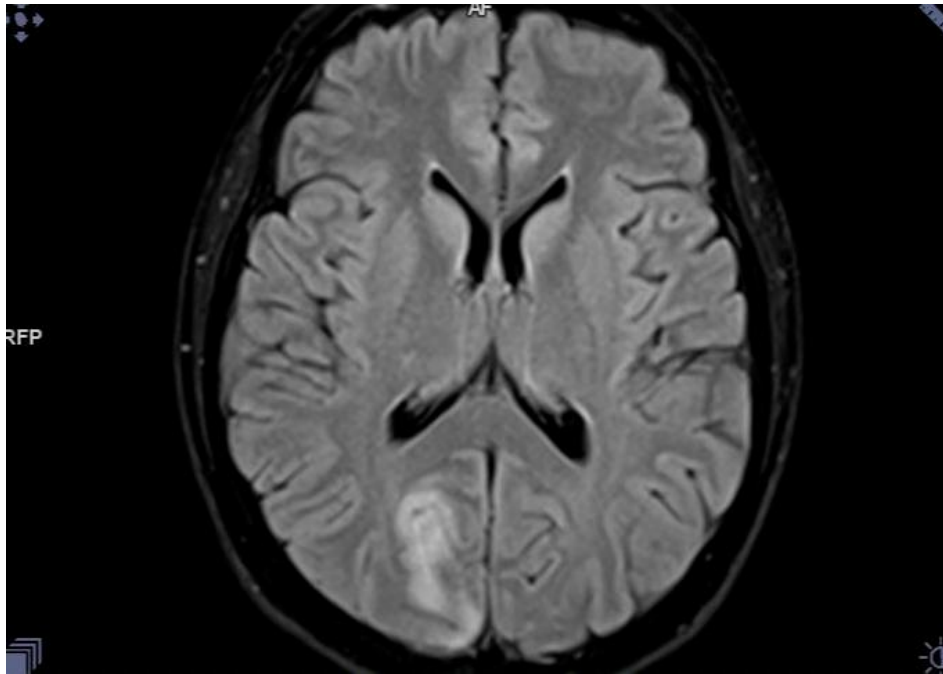
Рис. 14. Дополнительные симптомы ПЭ в зависимости от результатов МРТ головного мозга

В таблице 15 представлено распределение результатов МРТ ГМ относительно времени проведения исследования (во время беременности/в послеродовом периоде). Достоверно чаще ($p < 0,05$, по критерию χ^2) изменения по данным МРТ выявлены в послеродовом периоде. Учитывая атипичных характер течения ПЭ у половины пациенток, было уделено особое внимание анализу особенностей течения и проявлений данного заболевания в зависимости от результатов МРТ головного мозга.

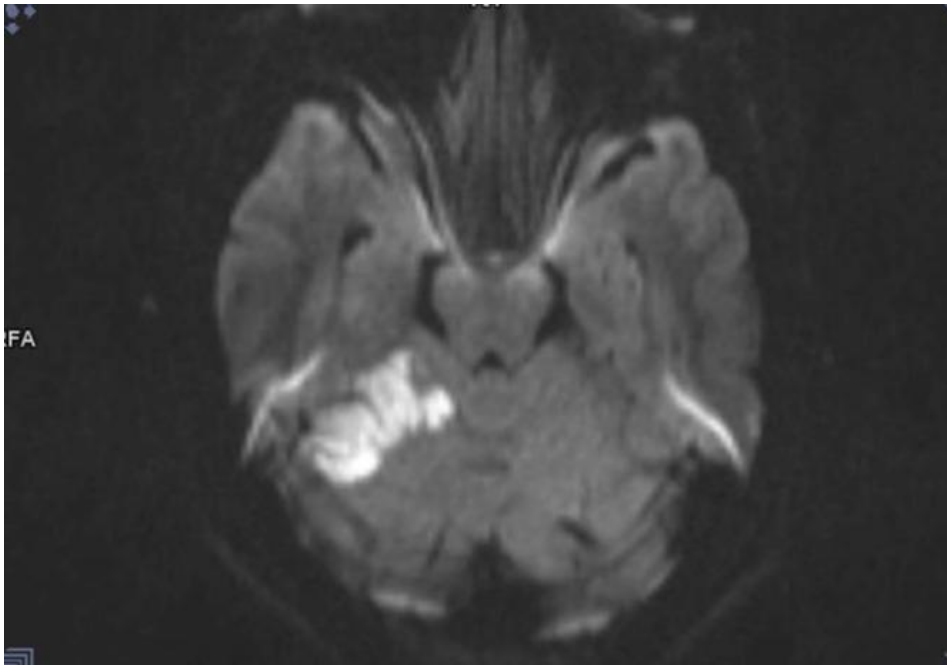
Изменения, выявленные при проведении МРТ головного мозга во время беременности и в послеродовом периоде у пациенток с ПЭ

	МРТ во время беременности (n) 16	МРТ в послеродовом периоде (n) 20	ВСЕГО (n, %) 36
PRES	3	2	5 (13,9%)
ОНМК		2	2 (5,6%)
Очаги сосудистого генеза	2	6	8 (22,2%)
Патология, не связанная с АГ			2 (5,6%)
киста височной области		1	1 (2,7%)
микроаденома гипофиза		1	1 (2,7%)
Всего выявлено изменений	5	12*	17 (47,2%)
Изменения не обнаружены	11	8	19 (52,8%)

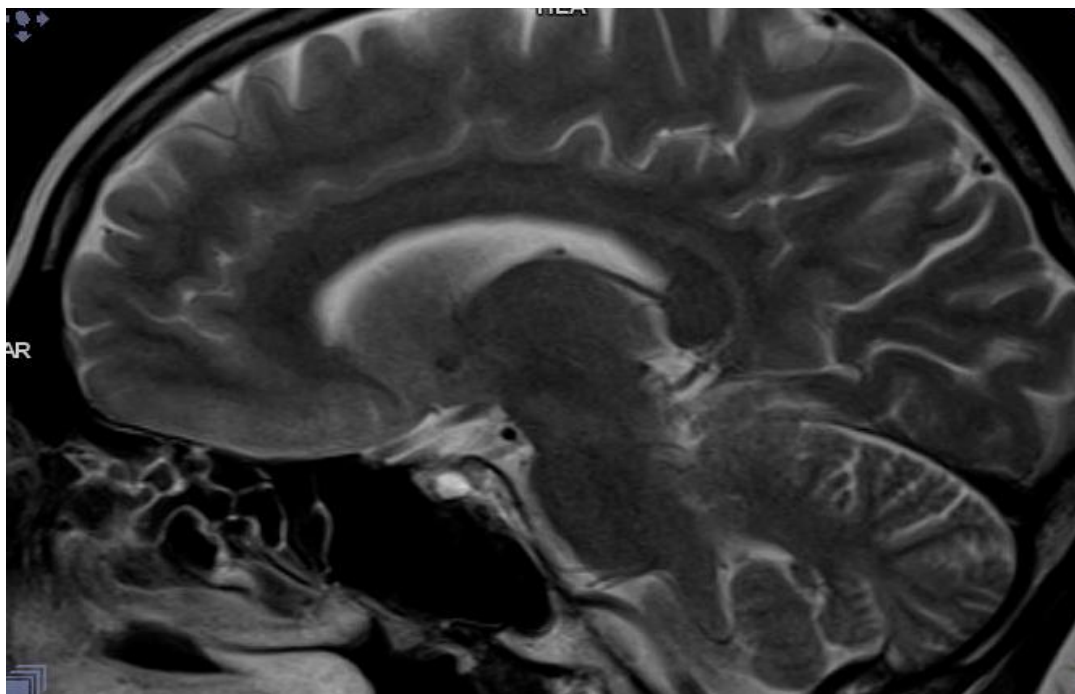
Примечание: * – анализ различий частоты выявленных изменений между группами (во время беременности и после родов) проведен по критерию χ^2 , $p < 0,05$



15a



156



15в

Рис. 15 (а-в). а – Аксиальное изображение FLAIR, в кортикальных и субкортикальных отделах правой затылочной доли зона вазогенного отека (PRES); б – Аксиальное DWI изображение, зона ограничения диффузии в левом полушарии мозжечка – ОНМК в острейшую-острую стадию; в – Сагиттальное T2 взвешенное изображение, микроаденома гипофиза.

PRES, который по результатам нашего исследования выявлен как во время беременности (у 3), так и в послеродовом периоде (у 2), характеризуется, в случае своевременной диагностики и адекватной терапии, обратимой лейкоэнцефалопатией при отсутствии существенной деструкции белого вещества. При отсутствии своевременного лечения, он может привести к отсроченному необратимому повреждению тканей мозга, что подчеркивает необходимость ранней диагностики, определяющей тактику ведения пациентки [12,47]. Считается, что PRES развивается в ответ на внезапное, резкое повышение АД с последующим нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения, в то время как абсолютное значение цифр АД не столь показательно [88], что подтверждается данными нашего исследования. Обращает на себя внимание, что 3 из 5 пациентки с PRES поступали в стационар с первым за время беременности

эпизодом подъема АД, а уровень его на момент приступа головной боли варьировал в пределах 130-159/90-100 мм рт.ст., в то время как АД, к которому они адаптированы – 100-110/70 мм рт.ст. Протеинурия отмечена лишь у 2, у всех – умеренная. Из дополнительных критериев ПЭ у всех – отеки голеней и стоп, у 2 из 5 – тромбоцитопения (рис. 4.2).

Учитывая выявленные изменения, 3 беременных родоразрешены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке, 2 родильницы переведены в ОРИТ, то есть результаты МРТ головного мозга позволили уточнить степень тяжести состояния, избежать необоснованного пролонгирования беременности и провести адекватную терапию в послеродовом периоде.

Данные обследований в Nationwide Inpatient Sample женщин в возрасте от 15 до 44 лет свидетельствуют о том, что большинство ОНМК, ассоциированных с беременностью, происходили в послеродовом периоде. В нашем исследовании указанная патология выявлена у 2 пациенток – в послеродовом периоде, при этом у обеих – по геморрагическому типу. Пациентки были госпитализированы в стационар с первым за время беременности эпизодом подъема АД, а уровень его на момент приступа головной боли, который у одной из них сопровождался частичной потерей зрения правым глазом, составил 140-159/100 мм рт.ст. (рис. 4.1) У обеих выявлена протеинурия: умеренная – 1, массивная – 1, а так же отмечены отеки и тромбоцитопения (рис. 4.2). Имеются данные литературы о связи ишемического и геморрагического инсультов при ПЭ с PRES, что еще раз указывает на необходимость своевременной диагностики последнего с целью избегания кровоизлияний в головной мозг [93,134].

Очаги сосудистого генеза, выявленные в нашем исследовании у 2 беременных и 6 родильниц, отражают ишемию тканей ГМ на фоне периодических подъемов АД; у всех 8 пациенток АГ диагностирована до беременности, терапию получали нерегулярно. Выявление таких очагов чаще всего характерно для пациенток с гипертонической болезнью в анамнезе, для гипертонических расстройств беременности, особенно на фоне кризового течения, отсутствия или неадекватной антигипертензивной терапии. Хотя данный вид изменений ГМ не

является острым состоянием и зачастую протекает бессимптомно, при несвоевременном назначении адекватной антигипертензивной терапии, в зонах ишемии может развиваться ОНМК [10,19].

Всем 8 пациенткам с очагами сосудистого генеза по данным МРТ диагноз ПЭ был выставлен до госпитализации. Симптомы ПЭ впервые отмечены в сроки 30-34.6 недель, а на момент госпитализации длительность течения заболевания составила не менее 4 недель, что и обуславливает выявленные изменения. На момент поступления в стационар уровень АД варьировал в пределах 140-170/100 мм рт.ст., у всех выявлена протеинурия (5 – умеренная, 3 – массивная) (рис. 16). Кроме того, у 5 отмечены отеки, 4 – тромбоцитопения, 2 – повышение трансаминаз печени. МРТ во время беременности в связи с жалобами на головную боль проведено двум из этой группы. Учитывая выявленные изменения и сочетание всех критериев ПЭ, обе беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения. У 6 головная боль впервые отмечена в послеродовом периоде, из них у 2 роды протекали через естественные родовые пути, 4 были родоразрешены путем операции кесарева сечения, учитывая высокие цифры АД в сочетании с другими критериями ПЭ и неэффективностью терапии и получали антигипертензивную терапию в послеродовом периоде.

Таким образом, применение МРТ ГМ дает возможность своевременно выявлять изменения в ЦНС при ПЭ, что способствует выработке адекватной тактике ведения пациентки и снижению тяжелых осложнений, в частности, кровоизлияний в головной мозг.

У 19 изменения ГМ при МРТ не выявлены. Из них 5 МРТ было проведено во время беременности, 14 – после родов. Всех беременных, несмотря на отсутствие изменений ГМ по данным МРТ, родоразрешили путем операции кесарева сечения, учитывая высокие цифры АД при поступлении 155-170/100 мм рт.ст., неэффективность проводимой терапии и различное сочетание АГ с протеинурией (10), отеками (13), тромбоцитопенией (7) и повышением трансаминаз печени (6). У этих пациенток, как правило, выраженность «классических» симптомов ПЭ соответствовала тяжести состояния, что помогло

избежать необоснованного пролонгирования беременности. Из 14, которым МРТ было проведено после родов у 12 ПЭ была диагностирована до беременности, они получали антигипертензивную терапию до родов и в послеродовом периоде. Однако им не проводилась магнезиальная терапия, что, вероятно, послужило причиной прогрессирования заболевания и головной боли в послеродовом периоде. Адекватная терапия способствовала стабилизации состояния.

Таким образом, применение МРТ ГМ, наряду с объективной оценкой состояния ЦНС, позволило более точно определить степень тяжести ПЭ, что способствовало проведению своевременного родоразрешения и адекватной терапии. МРТ ГМ показано всем пациенткам с ПЭ в случае возникновения неврологической симптоматики вне зависимости от степени выраженности основных симптомов ПЭ.

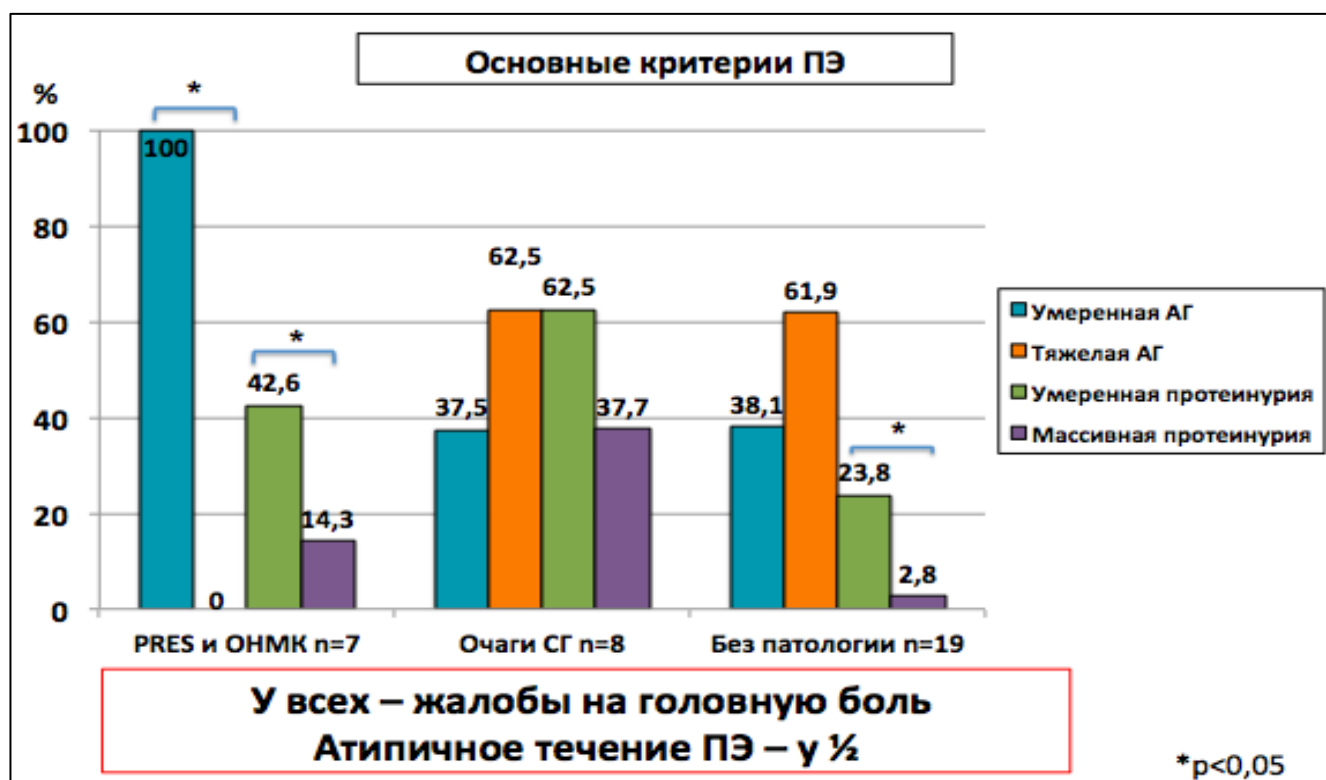


Рис. 16. Клиническая характеристика пациенток и результаты МРТ головного мозга

Примечание: * – Анализ внутригрупповых различий проведен по критерию χ^2 , $p<0,05$

3.3 Оценка функциональной активности фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции

3.3.1 Оценка уровня окислительного стресса с использованием модифицированной методики люминол-активированной ХЛ

Большая часть современной медицинской литературы, посвященная изучению патогенеза ПЭ, сосредоточена непосредственно на проблеме окислительного стресса [16,87,110]. В связи с этим, одной из задач нашего исследования была оценка уровня окислительного стресса в плазме крови беременных с ПЭ модифицированным методом кинетической ХЛ. В первую очередь, в нашей работе особое внимание было уделено оценке общей антиоксидантной активности плазмы у пациенток с тяжелой ПЭ.

Хемилюминесцентный анализ применяется для обнаружения катализаторов, разлагающих пероксид водорода с образованием свободных радикалов (например, обнаружение гемсодержащего соединения - миоглобина в моче после инфаркта, оценка скорости заживления ран по экссудату), определения содержания гемоглобина в крови, исследование защитных механизмов крови (обнаружение фагоцитов и оценка их активности), диагностики небактериальной аллергии (оценка активности эозинофилов, контролирующих воспалительные реакции) [6].

В нашем исследовании, оценка состояния оксидантно-антиоксидантной системы плазмы крови была основана на регистрации кинетики ХЛ в системе АБАП+люминол. Подробное описание методики представлено в главе 2. Модифицированная методика подразумевает новый способ оценки аналитического сигнала.

Принцип метода кинетической ХЛ заключается в регистрации и обработке полной кривой развития ХЛ во времени [5,29]. В качестве генератора свободных радикалов использовали органическое соединение АБАП, которое при нагревании (37⁰С) распадается на два радикала (рисунок 17). В присутствии люминола

регистрировали свечение, достигающее постоянного уровня I_0 (рисунок 18, фаза 1). После добавления исследуемой плазмы свечение прекращалось благодаря нейтрализации радикалов содержащимися в ней антиоксидантами, прежде всего – мочевой кислотой (рисунок 18, фаза 2). После расходования антиоксидантов, свечение вновь нарастало (рисунок 18, фаза 3) и достигало нового стационарного уровня I^* (рисунок 18, фаза 4), который при превышении уровня ХЛ до добавления плазмы может служить показателем прооксидантного действия белков крови.

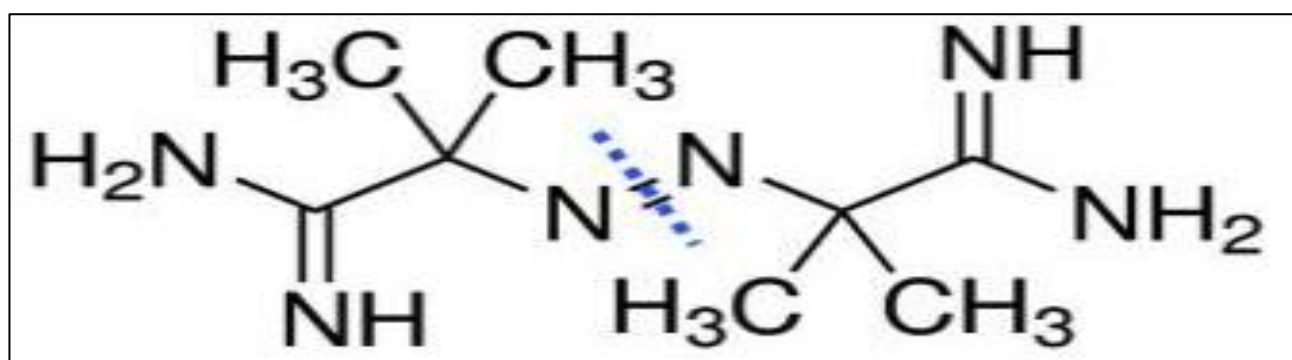


Рис. 17. Схема получения алкилпероксильных радикалов при термоллизе АБАП.

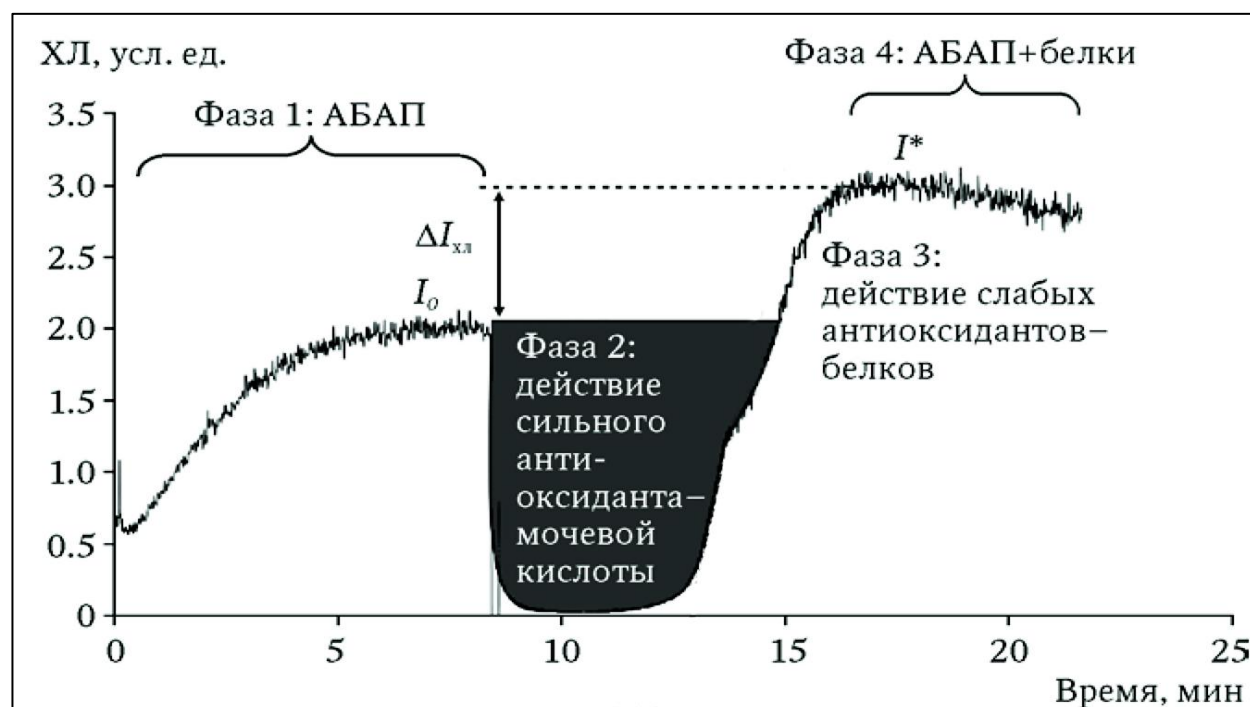
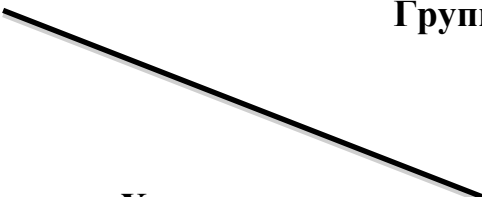


Рис. 18. Кривая развития ХЛ в системе АБАП+люминол+плазма

Был проведен анализ 40 образцов плазмы крови, взятых у пациенток, поступивших в ОРИТ с тяжелой ПЭ. Группу контроля составили 40 пациенток с физиологически протекающей беременностью, которые так же были обследованы с помощью данной методики. Все пациентки были сопоставимы по возрасту, паритету и сроку беременности на момент госпитализации и забора образца крови (таблица 6).

Таблица 6

Клиническая характеристика пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от формы кривой активированной ХЛ НФ

 Группа		
	Характеристика	
	Неосложненная беременность (n=40)	Тяжелая ПЭ (n=40)
Возраст	30,6±7,2	33,9±4,8
Повторнородящие	22	19
Срок беременности на момент забора образца крови		
35-36.6 недель	18	14
доношенный	22	26

В антиоксидантном профиле каждого образца плазмы определялись 2 параметра – общая антиоксидантная емкость сильной фракции плазмы, обеспечиваемая мочевой кислотой и прооксидантная активность ее белковой фракции (уровень оксидативного стресса в белковом звене).

Как видно из данных, приведенных в таблице 7, оба параметра имеют достоверные различия у пациенток с тяжелой ПЭ по отношению к контрольной группе.

Общая антиоксидантная емкость сильной фракции плазмы и антиоксидантная активность белковой фракции у пациенток с тяжелой ПЭ и физиологически протекающей беременностью

Показатель	Неосложненная беременность (n=40)	Тяжелая ПЭ (n=40)
Общая антиоксидантная емкость сильной фракции плазмы (усл. ед.)	252 [209,5; 278,8]	651 [507,5; 849,7]*
Прооксидантная активность белковой фракции плазмы (усл. ед.)	0,0099 [0,0052; 0,0349]	0,0056 [0,0040; 0,0075]*

Примечание: * Данные представлены медианой (Me) и квантилями [Q₁; Q₃]. Анализ проведен по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$.

Аналитический показатель, отражающий емкость сильной антиоксидантной фракции (мочевая кислота, билирубин, аскорбат) в нашем исследовании имел достоверное отличие ($p < 0,05$) у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению с группой неосложненной беременности. Повышение значения общей антиоксидантной емкости сильной фракции плазмы у пациенток с тяжелой ПЭ в 2,5-3 раза по сравнению с группой контроля, свидетельствует о повышенном уровне оксидативного стресса у них. Полученные результаты могут быть интерпретированы как подтверждение более высокого уровня оксидативного стресса у пациенток с ПЭ, в ответ на который и происходит мобилизация эндогенных антиоксидантов.

Прооксидантная активность белковой фракции плазмы (альбумин, глобулины) так же имеет достоверное различие ($p < 0,05$) у пациенток с ПЭ и с неосложненной беременностью. Среднее значение данного параметра в 1,6 раз выше у пациенток с ПЭ. Как показано в исследованиях Владимирова Ю.А. и

соавторов, повышение прооксидантной активности белков плазмы свидетельствует о хроническом окислительном стрессе [29]. Вероятно, снижение значений данного параметра у пациенток с ПЭ в нашем исследовании относительно и связано с гипопроотеинемией, отмеченной у 28 (70%) пациенток.

При индивидуальном анализе пациенток с тяжелой ПЭ, проведенном с учетом большой вариабельностью значений общей антиоксидантной емкости плазмы, достоверных различий в выраженности симптомов заболевания, сроке его манифестации, сопутствующей патологии выявлено не было. Вероятно, столь широкий диапазон значений связан с лекарственной терапией, которую ряд пациенток получал до поступления в стационар. В частности, ряд препаратов центрального действия, например, метилдопа, влияет на метаболизм эндогенных антиоксидантов и, в частности, мочевой кислоты.

3.3.2 Оценка функциональной активности НФ с использованием модифицированной методики люминол-активированной ХЛ

В современных клинических исследованиях показана ассоциация между ПЭ и увеличением уровня циркулирующих TNF α , которые характеризуются продуцированием и секрецией IL-17, провоспалительного цитокина, наиболее известного благодаря его способности к активации НФ, продуцирующих активные формы кислорода [96]. Активные формы кислорода обладают выраженной деструктивной активностью по отношению к липидному бислою клеточных мембран, что играет важную роль в развитии, в частности, системного эндотелиоза при ПЭ.

В связи с этим, кроме определения антиоксидантной активности плазмы, у 40 пациенток, поступивших в ОРИТ в тяжелом состоянии с ПЭ, нами была проведена оценка функциональной активности нейтрофилов с помощью модифицированной методики люминол-активированной ХЛ. Группу контроля составили 40 пациенток с физиологически протекающей беременностью, которые так же были обследованы с помощью данной методики.

Полученная кривая ХЛ (методика проведения эксперимента была описана в главе 2) состоит из 3 частей: 1) Спонтанная ХЛ, 2) ХЛ после предстимуляции ФМА и 3) ХЛ после основной стимуляции фМЛФ (рисунок 19).

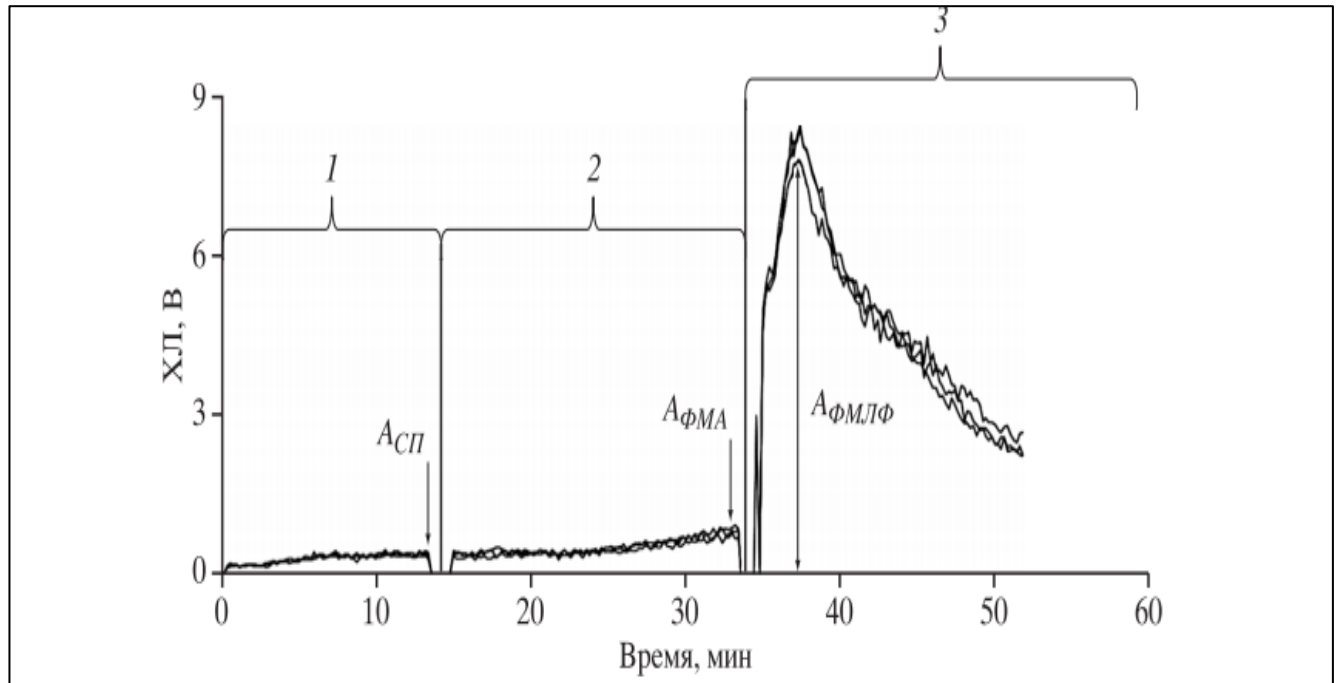


Рис. 19. Типичная хемилюминограмма крови здорового человека

1 – спонтанный ответ; 2 – предстимуляция ФМА; 3 – основной стимул фМЛФ. $A_{СП}$ – амплитуда спонтанного ХЛ ответа; $A_{ФМА}$ – амплитуда ответа, индуцированного ФМА; $A_{ФМЛФ}$ – амплитуда ответа, индуцированного фМЛФ

Из аналитических показателей, которые можно вычислить и оценить по данным кривой ХЛ, нами были рассчитаны 4 значения:

1. Интенсивность спонтанной ХЛ на 10й минуте свечения, нормированное на количество НФ (n) ($I^*_{СП} = I_{СП} / n_{НФ}$).
2. Коэффициент праймирования ($K_{П}$), определяемый как отношение максимальной интенсивности свечения после добавления ФМА к $I_{СП}$.
3. Коэффициент активации ($K_{А}$), определяемый как отношение максимальной интенсивности свечения после добавления фМЛФ к $I_{СП}$.

4. Коэффициент затухания (K_d), определяемый как отношение интенсивности ХЛ спустя 23 минуты после пика быстрой вспышки (в ответ на добавление фМЛФ) к значению ХЛ на этом пике.

Проведя сравнение перечисленных аналитических показателей, выявлены достоверные отличия между значениями коэффициента праймирования и коэффициента активации между пациентками с тяжелой ПЭ и пациентками с физиологическим течением беременности ($p < 0,05$) (табл. 8)

Таблица 8

Аналитические показатели кривой развития ХЛ нейтрофилов у пациенток с ПЭ и неосложненной беременностью

	Неосложненная беременность (n=40)	ПЭ (n=40)
I*сп	1,85 [0,33; 3,13]	1,41 [0,57; 1,78]
Kd	0,41 [0,36; 0,52]	0,42 [0,29; 0,62]
Kп	5,21 [2,2; 7,07]	75,41 [25,84; 120,58] *
Ka	91,18 [28,35; 122,27]	177,96 [41,8; 262,42] *

Примечание: *Данные представлены медианой (Me) и квантилями [Q_1 ; Q_3].

Анализ проведен по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

Уровень спонтанного свечения НФ (I*сп) достоверно не отличался между пациентками с ПЭ и физиологически протекающей беременностью, что закономерно, поскольку данный параметр отражает фагоцитарную активность при инфекционном процессе, который не был отмечен у пациенток, включенных в исследование. Коэффициент затухания (K_d) так же достоверно не различался - он отражает активизацию популяции фагоцитирующих НФ, которая не характерна для неинфекционных процессов.

Обращает на себя внимание статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между коэффициентом праймирования (K_p). Повышение среднего значения данного параметра у пациенток с ПЭ в 15 раз по сравнению с контрольной

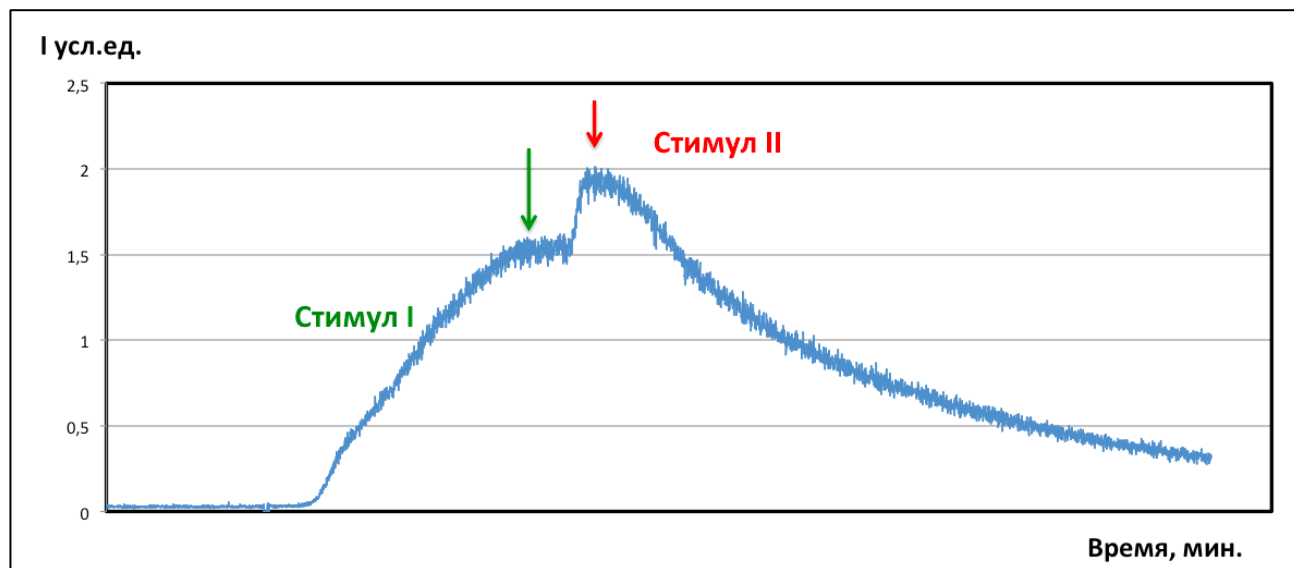
группой свидетельствует о выраженной преактивации НФ провоспалительными цитокинами, циркулирующими в крови.

Коэффициент активации (Ка) так же имеет достоверные различия ($p < 0,05$) у пациенток с тяжелой ПЭ. У пациенток с ПЭ данный показатель в среднем в 2 раза выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью. Данный показатель отражает активность НФ в крови. Его высокие значения у пациенток с ПЭ свидетельствует о качественном изменении НФ при развитии данного осложнения беременности и их повышенной активности.

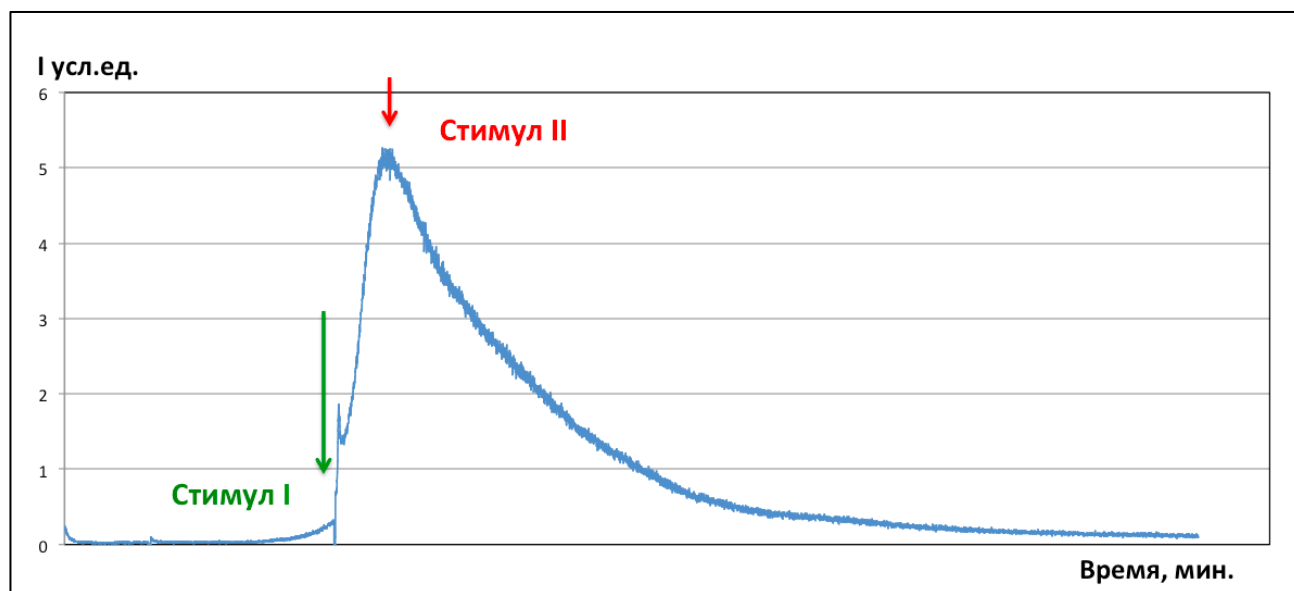
Поскольку активированные НФ напрямую обладают повреждающим тканевым действием, а так же продуцируют дополнительные медиаторы воспаления и хемокины, важным является тот факт, что в процессе анализа полученных данных у пациенток с ПЭ было выделено 2 вида кривых ХЛ: с преимущественным ответом на предстимуляцию ФМА (стимул I – рис. 20а) и с преимущественным ответом на основную стимуляцию фМЛФ (стимул II рисунок 20б).

В соответствии с формой кривой ХЛ все пациентки были ретроспективно разделены на 2 группы. Первую составили 22 пациенток, у которых при анализе формы ХЛ был выявлен преимущественный ответ на введение основного стимула – фМЛФ, вторую – 18 пациентки с преимущественным ответом на предстимуляцию ФМА. Был проведен анализ особенностей течения беременности и родов пациенток выделенных групп.

Как видно из представленных таблице 9 данных, пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, паритету, сроку гестации на момент манифестации симптомов ПЭ и госпитализации.



20а



20б

Рис. 20 (а, б). Кривая активированной ХЛ НФ

а. Преимущественный ответ на предстимуляцию ФМА (Стимул I).

б. Преимущественный ответ на основную стимуляцию фМЛФ (Стимул II).

Основная клиническая характеристика пациенток с тяжелой ПЭ в зависимости от формы кривой активированной ХЛ НФ

Характеристика \ Группа	Группа 1 макс.ответ на основной стимул (n=22)	Группа 2 макс. ответ на предстимуляцию (n=18)
Возраст		
20-29 лет	5	4
30-35 лет	8	12
35-44 года	5	6
Повторнородящие	10	11
ПЭ в анамнезе	7	8
Срок беременности на момент манифестации ПЭ (недели)		
34-36.6	5	7
37-40	13	15
Срок на момент госпитализации (недели)		
34-36.6	4	5
37-40	14	17

На рисунке 21 представлено сравнение выделенных групп по степени выраженности основных и дополнительных симптомов ПЭ. Достоверных отличий в выраженности основных критериев ПЭ – АГ и протеинурии между группами выявлено не было. Обращает на себя внимание, что у пациенток с максимальным ответом на предстимуляцию достоверно чаще отмечены выраженные отеки и сочетание АГ и протеинурии (любой степени выраженности) с дополнительными

лабораторными симптомами ПЭ (тромбоцитопени, повышение уровня трансаминаз печени, коагулопатии). Указанное свидетельствует о более тяжелом течении ПЭ у пациенток данной группы, что подтверждается статистически значимым различием по еще одному параметру – эффективность проводимой терапии. У пациенток 2 группы – с максимальным ответом на предстимуляцию – достоверно реже отмечен положительный эффект от терапии ПЭ.

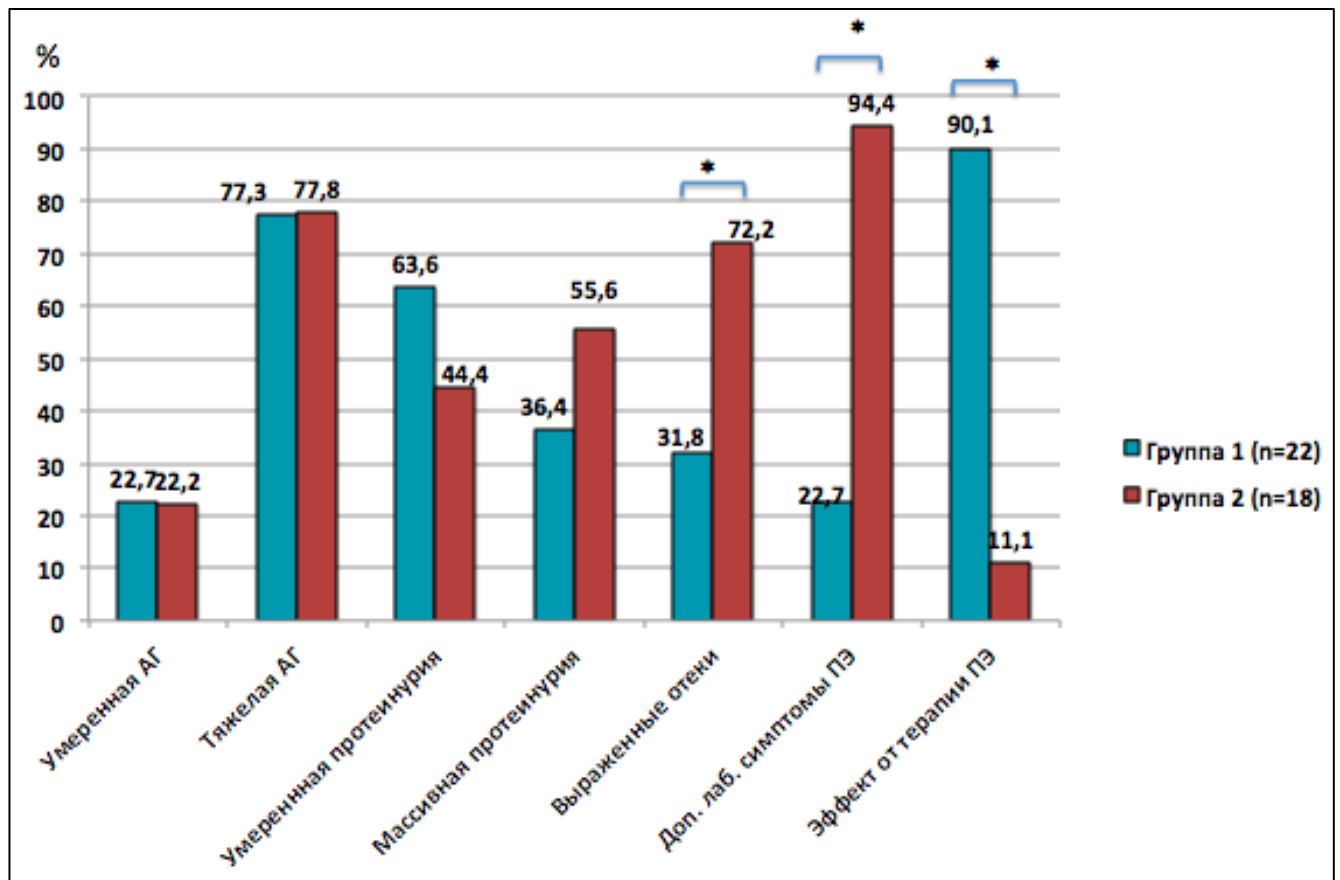


Рис. 21. Выраженность симптомов ПЭ в зависимости от формы кривой активированной ХЛНФ

Примечание: * – Анализ внутригрупповых различий проведен по критерию χ^2 , $p < 0,05$

Так, из 22 пациенток 1 группы, комплексная терапия ПЭ была эффективна у 20, в связи с чем пациентки были переведены в родовое отделение. В дальнейшем у 15 родов протекали через естественные родовые пути под тщательным контролем АД и на фоне эпидуральной анестезии. 4 были родоразрешены в плановом порядке путем операции кесарева сечения, учитывая

несостоятельный рубец на матке и только 1 была прооперирована в экстренном порядке, учитывая повторный эпизод подъема АД, нарастание отеков и протеинурии. 2 пациентки, у которых эффекта от терапии ПЭ достигнуть не удалось были родоразрешены путем операции кесарева сечения в течение 2 часов от момента госпитализации.

Из 18 пациенток второй группы, 15 были родоразрешены путем операции кесарева сечения в течение 2х часов с момента госпитализации, учитывая нестабильность цифр АД на фоне проводимой терапии и нарастание протеинурии в динамике. 2 были переведены в родовое отделение, однако в течение суток обе были повторно переведены в ОРИТ и родоразрешены путем операции кесарева сечения в связи с повторным эпизодом подъема АД, отсутствием эффекта от проводимой терапии. То есть только у 1 пациентки 2 группы после перевода в родовое отделение роды в дальнейшем велись через естественные родовые пути.

При проведении сравнения ранее выделенных 4х аналитических показателей кривой активированной ХЛ НФ, между выделенными группами достоверные отличия выявлены по 1 показателю: коэффициент праймирования ($p < 0,05$) (табл. 10).

Повышение Кп у пациенток 2 группы отражает выраженную преактивацию НФ и согласуется с клиническими данными.

Таким образом, данный показатель является перспективным прогностическим критерием эффективности терапии тяжелой ПЭ, что важно для избежания необоснованного пролонгирования беременности и своевременного родоразрешения.

Различия аналитических показателей кривой развития ХЛ нейтрофилов у
пациенток с ПЭ (группа 1 и группа 2)

	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=18)
I*сп	1,41 [0,69; 2,15]	1,4 [0,53; 1,77]
Кп	30,91 [4,15; 32,26]	111,01 [41,17; 160,77] *
Ка	196,29 [38,55; 267,64]	163,29 [52,52; 262,42]
Кd	0,45 [0,3; 0,63]	0,4 [0,25; 0,57]

*Примечание: * Данные представлены медианой (Me) и квартилями [Q₁; Q₃].
Анализ проведен по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$.*

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПЭ является одной из наиболее сложных проблем современного акушерства. В настоящее время по данным ВОЗ ПЭ осложняет в среднем течение 2,2% беременностей, занимая одно из лидирующих мест в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению ПЭ, ее этиология и патогенез остаются до конца не изученными, что определяет отсутствие возможности максимально эффективной профилактики, специфических маркеров для ранней диагностики и патогенетической терапии. Это, в свою очередь, приводит к увеличению частоты таких грозных осложнений ПЭ: почечная и печеночная недостаточность, кровоизлияния в головной мозг, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды. Даже при своевременной диагностике и адекватной терапии ПЭ, эта осложнение беременности в дальнейшем имеет ряд последствий для пациенток: доказаны отдаленные негативные последствия для почек, сердечно-сосудистой системы, головного мозга [25,112,140].

Ни одна из множества теорий развития ПЭ на данный момент не является общепринятой. Наиболее доказанной является «плацентарная», согласно которой в основе патогенеза лежит неполноценная инвазия трофобласта, ведущая к нарушению процессов имплантации и дисфункции эндотелия – сначала местной, а затем и системной, что и приводит к развитию клинических симптомов данного осложнения беременности (M.Cfn, B.Guver и соавт., 2014; Кокоева Ф.Б., Торчинов А.М., 2014). Однако у ученых остается множество вопросов касаясь как причины нарушения инвазии трофобласта, так и справедливости данной теории для всех пациенток с ПЭ, поскольку все больше специалистов выделяют 2 разных варианта ее течения в зависимости от срока манифестации клинических симптомов: раннюю – при развитии их до 34 недель и позднюю – после 34 недель беременности [67]. Кроме того, все чаще в литературе встречается описание клинических наблюдений атипично протекающей ПЭ и даже эклампсии, что

затрудняет ее диагностику и, следовательно, приводит к запоздалому началу терапии и несвоевременному родоразрешению [64,123,191].

В связи с этим, в проведенном нами исследовании, учитывая многообразие вариантов клинического течения ПЭ, были проанализированы современные клиничко-анамнестические особенности течения данного осложнения беременности у пациенток с его тяжелыми формами, которые особенно требуют своевременной диагностики и терапии с целью предотвращения развития осложнений. Кроме того, в данной работе изучены изменения головного мозга у пациенток с тяжелой ПЭ и неврологической симптоматикой, выявляемые по данным МРТ, а так же использованы новые методики кинетической хемилюминисценции цельной крови и плазмы для оценки функциональной активности НФ и уровня окислительного стресса при тяжелых формах данного осложнения беременности.

Работа проведена в 3 этапа. На первом, с целью выявления особенностей течения ПЭ в современных условиях, был проведен анализ 152 историй родов пациенток, поступивших в ОРИТ роддома с ПЭ в тяжелом состоянии. На втором этапе 36 пациентам с ПЭ, поступившим в ОРИТ с жалобами на головную боль, для объективной оценки состояния ЦНС было проведено МРТ головного мозга. Кроме того, у 40 пациенток с тяжелой ПЭ была проведена оценка общей антиоксидантной активности плазмы и функциональной активности НФ с использованием модифицированной методики люминол-активированной ХЛ. На третьем этапе проводилось сопоставление диагностических и лечебных мероприятий с исходами беременности. Оценивалась прогностическая значимость: различных критериев ПЭ и их сочетания; МРТ ГМ у пациенток с головной болью; данных о функциональной активности фагоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы. Осуществлялась статистическая обработка полученных результатов.

На первом этапе, для выполнения поставленных задач, мы посчитали целесообразным выделить 3 группы: в I группу вошли 130 пациенток с тяжелой ПЭ, во II группу – 12 пациенток, у которых на фоне ПЭ развился приступ

эклампсии, и, благодаря своевременной и адекватной терапии проявления заболевания в обеих группах были купированы и пациентки выжили. III группу составили 10 пациенток, погибших от осложнений тяжелой ПЭ: эклампсия – 3, кровоизлияние в головной мозг – 3, полиорганная недостаточность – 2, HELLP-синдром – 2.

Особое внимание было уделено особенностям течения ПЭ у пациенток I группы для составления общей картины клинического течения заболевания в современных условиях, а так же сравнительному анализу пациенток II и III группы для выявления особенностей течения ПЭ при максимальной степени ее тяжести и выявления причины материнской смертности от ПЭ.

Возраст пациенток имел большую вариабельность и статистически не отличался между группами. Обращало на себя внимание, что у половины погибших пациенток возраст составил 18-19 лет, что может косвенно указывать на о недостаточную настороженность в отношении молодых пациенток, которых условно принято считать «здоровыми».

Представляет интерес тот факт, что у 39 (36,4%) повторнородящих отмечена ПЭ во время предыдущей беременности, что может свидетельствовать о генетической предрасположенности ее развития. Кроме того, у 25 (23,4%) повторнорожавших во время предыдущей беременности были диагностированы различные признаки фето-плацентарной недостаточности (ВЗРП, маловодие).

В литературе часто указывается на связь ПЭ с рядом соматических заболеваний матери: хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек (хронический пиело- и гломерулонефрит, мочекаменная болезнь), эндокринопатии и другие [13]. В нашем исследовании частота экстрагенитальной патологии в 1,5-2 раза превышала среднепопуляционную, особенно – повышенный индекс массы тела (70 – 46,1%) и патология почек (58 – 38,2%).

Учитывая важность своевременной диагностики ПЭ и точной оценки степени ее тяжести для выработки адекватного плана ведения пациенток, нами была проанализирована частота встречаемости и степень выраженности основных

и дополнительных симптомов данного осложнения беременности, а так же наиболее частые их сочетания.

Основным симптомом ПЭ считается АГ. Согласно действующим клиническим рекомендациям, критерием тяжелой ПЭ является уровень АД $\geq 160/110$ мм рт.ст. В нашем исследовании АГ различной степени тяжести (тяжелая – 104 - 68,4%, умеренная – 44 - 28,9%) отмечена у всех пациенток I и II групп и у 6 из 10 (тяжелая – 3 - 30%, умеренная – 3 - 30%) – III группы. Следует особо подчеркнуть, что значение АД оценивалось без учета исходных (нормальных для пациентки) его значений. У 4 (40,0%) погибших пациенток АД было в пределах 130/90 мм рт.ст., что относится к нормотензии, однако по отношению к нормальным для них значениям (90/60 мм рт.ст.), установлено повышение САД на 40-45 мм рт.ст. У 33 пациенток с тяжелой ПЭ, 8 – с эклампсией и 7 погибших пациенток наблюдалась умеренная АГ или нормотензия, однако, при анализе исходных цифр АД выявлено, что у 1/3 из них установлено повышение САД на 60 мм рт.ст. и более. Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным является учет исходного уровня АД пациенток, к которому они адаптированы, и считать значимым повышение САД на 20-30 мм рт.ст., и ДАД на 10-15 мм рт.ст. от исходного.

Согласно клиническим рекомендациям по АГ 2017 года Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации по проблемам сердца, уровень САД 120-129 и ДАД < 80 мм рт. ст. должен расцениваться как повышенный, а при САД 130-139 или ДАД 80-89 мм рт.ст. выставляется диагноз АГ. В случае попадания САД и ДАД в разные категории, рекомендуется оценивать АГ по наиболее высокой категории. Это согласуется с полученными нами данными, которые свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным является учет исходного уровня АД пациенток, к которому они адаптированы, а клинически значимым необходимо повышение САД на 20-30 мм рт. ст., и ДАД на 10-15 мм рт. ст. от исходного. Кроме того, видится целесообразным перенос нижней границы значения САД для постановки АГ со 140 до 130 мм рт. ст. Такие изменения позволят поднять чувствительность АД как критерия до 98,7%.

Второй из основных симптомов ПЭ – протеинурия. Критерием тяжелой ПЭ является массивная протеинурия ($>5\text{г} / 24 \text{ ч}$, или $> 3 \text{ г/л}$ в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или «+++» по тест-полоске). Из всех пациенток с тяжелыми формами ПЭ умеренная протеинурия отмечена у 36 (23,7%), массивная – у 69 (45,4%), а у остальных 47 (30,9%) была выявлена протеинурия, однако уровень белка в моче не достигал диагностически значимого. То есть с одной стороны достоверно чаще ($p<0,05$, по критерию χ^2) была выявлена массивная протеинурия, однако то или иное количество белка в моче было определено у всех пациенток с тяжелой ПЭ.

Белок в моче выявлен у 7 из 12 (58,3%) выживших после эклампсии и у 4 из 10 (40,0%) погибших от тяжелых форм ПЭ. Важно отметить, что у пациенток этих групп достоверно чаще ($p<0,05$, по критерию χ^2) было определено в моче диагностически незначимое количество белка или его отсутствие. Полагаем, что это может быть связано с тяжелой почечной недостаточностью и снижением диуреза вплоть до анурии у 4 из 10 погибших пациенток, что не дает возможность адекватно провести исследование. С учетом этого, мы считаем целесообразным учитывать любое количественное определение белка в моче при постановке диагноза тяжелой ПЭ в сочетании с другими ее симптомами, что обеспечит чувствительность данного критерия в ее диагностике до 70%.

В 2005 года на форуме «Мать и дитя» для данного осложнения беременности была предложена классификация Г.М. Савальевой, поддержанная большинством присутствующих, в которой был рекомендован ряд параметров, необходимых для ее диагностики. В соответствии с этой классификацией, до недавнего времени третьим классическим симптомом ПЭ, согласно являлись отеки. Следует отметить неоднозначность современного подхода к этому симптому ПЭ. В настоящий момент, в соответствии с клиническими рекомендациями, они не учитываются при постановке диагноза ПЭ и в оценке степени ее тяжести, так как принято считать, что отеки сопровождают до 80% физиологически протекающих беременностей.

В нашем исследовании патологические отеки (на фоне отрицательного диуреза, анасарка, резкая прибавка массы тела) отмечены у трети пациенток с тяжелой ПЭ, половины – с эклампсией и у 2/3 погибших пациенток. Высокая частота умеренных значений АГ и протеинурии у пациенток с эклампсией и погибших от ПЭ наряду с частотой массивных отеков в этих группах, ставит под сомнение выведение отеков из критериев ПЭ, поскольку это ведет к поздней постановке диагноза и недооценке степени тяжести. Отеки любой степени выраженности (скрытые и явные), а особенно массивные и быстро нарастающие, более правильно с клинических позиций рассматривать патологическим явлением, особенно если они сочетаются с отрицательным диурезом. В таком случае, чувствительность данного критерия в диагностике ПЭ составит 48,7%.

В мировом сообществе акушеров-гинекологов нет однозначного мнения о дополнительных критериях и особых состояниях, характеризующих тяжесть ПЭ. Наиболее общепринятыми являются такие клинико-лабораторные симптомы как: головная боль, нарушения зрения, боли в эпигастрии и правом наружном квадранте, тошнота, рвота, тромбоцитопения, повышение в 2 и более раз уровня трансаминаз печени, гипопротеинемия [45,207].

В нашем исследовании достоверно чаще в структуре жалоб отмечена головная боль (64 – 42,1%, $*p < 0,05$, по критерию χ^2) Кроме головной боли, в структуре активных жалоб отмечены нарушения зрения (23 – 15,1%), боли в эпигастрии (22 – 14,5%), тошнота и рвота (15 – 9,9%). Статистически значимых отличий частоты встречаемости этих жалоб между группами выявлено не было.

При оценке дополнительных лабораторных критерии ПЭ выявлено: тромбоцитопения – у 53 (34,9%), гипоальбуминемия – 50 (32,9%), повышение трансаминаз печени – 49 (32,2%), гиперкоагуляция – 29 (19%). При статистическом анализе, различия в частоте встречаемости различных лабораторных изменений по группам выявлено не было, что свидетельствует о значимости всех дополнительных критериев заболевания в оценке тяжести состояния пациентки.

Проанализировав структуру жалоб, клинических и лабораторных симптомов ПЭ и их наиболее частые сочетания, по результатам нашего исследования мы выделили 3 основные формы течения тяжелой ПЭ: «классическая», с преимущественно «центральной» и «печеночным» синдромами

Классическая форма отмечена у 58 (38,2%), клинически выражается тяжелой АГ, выраженной протеинурией в сочетании с отеками и лабораторными изменениям или без них.

«Центральный» синдром – у 51 (33,6%) пациенток – представляет собой сочетание АГ различной степени тяжести и головной боли, в то время как протеинурия и отеки отмечены у 1/3. Особенностью «центрального» синдрома является быстрое развитие его клинических проявлений, что связано с ограниченным пространством внутри мозгового отдела черепа и быстрым проявлением клиники при нарастании отека головного мозга.

«Печеночный» синдром – у 18 (11,8%) – включает в себя жалобы на тошноту или боли в эпигастрии, АГ и протеинурию различной степени выраженности, патологические отеки, тромбоцитопению, повышение трансаминаз печени. Он может достаточно длительно протекать без выраженных симптомов, проявляясь лишь изменениями лабораторных показателей, с последующим резким ухудшением общего состояния и развитием печеночной недостаточности.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с эклампсией и погибших пациенток чаще отмечено течение ПЭ по типу «центрального» и «печеночного» синдромов. Это еще раз подчеркивает необходимость тщательной оценки совокупности всех симптомов ПЭ для выставления адекватной степени тяжести, так как у пациенток с данными формами протекания данного осложнения беременности, основные симптомы – АГ и протеинурия – могут быть умеренными или отсутствовать вовсе.

Выделение понятия атипичной преэклампсии имеет большое значение для клинической практики, поскольку атипично протекающие формы чаще других остаются длительное время недиагностированными, что ведет к запоздалому

началу терапии и худшим исходам. Точного определения в настоящий момент нет, но наиболее часто под атипичной понимают ПЭ с АГ, но без протеинурии или с протеинурией без АГ, а так же развившуюся до 20 недель и в позднем послеродовом периоде.

Анализ полученных нами в ходе исследования данных показал, что почти у половины пациенток с тяжелыми формами заболевание протекало именно атипично – значения АГ и выраженность протеинурии не соответствовали тяжести состояния у 45 (29,6%), АГ без протеинурии – у 34 (22,4%), протеинурия без АГ в сочетании с отеками и дополнительными лабораторными критериями ПЭ – у 21 (13,8%). При этом у наиболее тяжелых пациенток (II и III групп) частота сочетания тяжелой АГ и выраженной протеинурии не превышала 30%, в связи с чем тяжесть их состояния была недооценена, несмотря на целый ряд дополнительных критериев (массивные отеки, головная боль, снижение числа тромбоцитов, повышение уровня трансаминаз печени и другие).

Таким образом, под «атипичной» целесообразно понимать те клинические наблюдения ПЭ, когда тяжесть состояния пациентки не соответствует выраженности основных критериев ПЭ – АГ и протеинурии. Именно для таких форм ПЭ важно учитывать все вышеописанные ее дополнительные симптомы с целью адекватной оценки степени тяжести заболевания и назначения адекватной терапии, а так же своевременного родоразрешения.

В классификации, используемой до 2015 года, такое состояние носило название «преэклампсия» и было удобно для клинической практики, так как для этого состояния был выработан четкий алгоритм действий, в том числе – родоразрешение в экстренном порядке после стабилизации состояния пациентки – что помогало избегать развития тяжелых осложнений. В настоящее время симптомы, ранее характерные для преэклампсии включены в критерии тяжелой формы заболевания, но они не выделяются отдельно, как требующие повышенной настороженности врача в отношении развития эклампсии.

По результатам нашего исследования видется целесообразным включить в существующую классификацию понятие «угрожающего состояния» или

«критическую стадию», представляющую собой сочетание различных симптомов, жалоб, лабораторных изменений, свидетельствующих о дисфункции жизненно важных органов и требующее экстренного оперативного родоразрешения при отсутствии эффекта от проводимой терапии.

Такая необходимость подтверждается опытом зарубежных коллег, так общество акушеров и гинекологов Канады разработало список «угрожающих состояний» при ПЭ и их последствий, что соотносится с преэклампсией по старой классификации.

Чувствительность индивидуальной оценки жалоб пациенток, отдельных дополнительных критериев ПЭ и, особенно, их сочетания с выделением синдромов составляет от 80 до 92%. Расширение понятия «тяжелая преэклампсия» и выделения понятия «критическая стадия» позволит своевременно диагностировать состояния, требующие экстренной помощи и родоразрешения и снизить уровень материнской смертности.

Следует отметить, что вне зависимости от преобладания той или иной формы течения ПЭ, у всех 10 погибших пациенток по данным патологоанатомического и патогистологического заключения отмечены признаки полиорганной недостаточности. Особенно обращает на себя внимание поражение трех органов-мишеней – почек, печени и головного мозга.

Со стороны почек имеет место нефропатия по типу гломерулярного эндотелиоза, гломерулонефрит (мембранозный, мезангиопролиферативный).

Печень, макроскопически, как правило значительно увеличена в размерах, с подкапсульными кровоизлияниями и очаговыми и диффузными фокусами желтушного или белесовато-желтушного окрашивания. Микроскопически наблюдаются центролобулярные некрозы, подкапсульные и внутрипаренхиматозные кровоизлияния, очаговая/диффузная жировая дистрофия гепатоцитов.

Симптомы поражения головного мозга в последнее время нередко занимают лидирующее место по манифестации ПЭ. Определяются обширные внутримозговые, вентрикулярные и субарахноидального кровоизлияния с

прорывом крови в желудочковую систему, требующие морфологического исключения возможного разрыва существующей аневризмы церебральных сосудов.

Крайне важным морфологическим подтверждением ПЭ и Э является детальное комплексное изучение маточно-плацентарной площадки как в удаленной матке, так и на аутопсии. Данное комплексное исследование позволяет объективно оценить просвет и состояние стенок маточно-плацентарных артерий, включая характерные для ПЭ. У всех погибших пациенток были выявлены изменения в виде неадекватной перестройки стенок спиральных артерий матки с развитием субэндотелиального склероза и фрагментами мышечных волокон.

Представленные данные аутопсии свидетельствуют о ведущей роли нарушения плацентации в патогенезе ПЭ и системность поражения организма вне зависимости от преобладающих симптомов, что еще раз подчеркивает необходимость учета всех симптомов ПЭ при постановке диагноза и оценке степени ее тяжести.

С учетом разнообразия форм течения ПЭ, важное значение имеет разработка объективных методов диагностики, позволяющих уточнять степень тяжести заболевания и своевременно диагностировать его осложнения.

Одним из тяжелых осложнений ПЭ является кровоизлияние в головной мозг, частота которого, по данным ВОЗ, за последние 5 лет в мире возросло в 6 раз число (Отчет ВОЗ, 2017). При определении состояния пациенток с ПЭ внимание врачей в основном приковано к двум основным её симптомам – АГ и протеинурии – в то время как проявления неврологического дефицита часто недооцениваются, что может привести к тяжелым осложнениям, поэтому одним из перспективных дополнительных методов диагностики является МРТ головного мозга.

На втором этапе исследования, проведено комплексное проспективное исследование 36 пациенток с тяжелой ПЭ, которым было проведено МРТ головного мозга с целью определения диагностической ценности метода при данном осложнении беременности. В исследование были включены беременные и

родильницы с ПЭ и жалобами на головную боль. Пациентки были госпитализированы в ОРИТ с симптомами ПЭ и жалобами на головную боль из приемного (16) или послеродового отделений (20). У одной, поступившей после родов, помимо головной боли отмечалась частичная потеря зрения правым глазом.

Следует отметить, что по данным МРТ почти у половины – 17 (47,2%) диагностированы различные изменения ГМ. Выявленные изменения можно разделить на связанные с АГ (15 пациенток) и не связанные с АГ (2 пациентки). При этом в структуре изменений, связанных с АГ, можно выделить 2 группы изменений: острые – PRES и ОНМК по геморрагическому типу и предсуществующие в течение длительного периода времени – очаги сосудистого генеза.

Обращает на себя внимание атипичность течения ПЭ у пациенток, которым МРТ было проведено во время беременности. Так, уровень АД у беременных составил: 130/90 – 2, 140-159/100 – 8, 160-180/100-100 – 6, то есть у 10 из 16 не соответствовал тяжелой АГ. Протеинурия – второй основной критерий ПЭ – так же не соответствовала тяжести состояния у 11 из 16: умеренная – 8, массивная – 5, а у 3 не отмечена. Тяжесть состояния пациенток была во многом обусловлена сочетанием головной боли с АГ и протеинурией любой степени выраженности, а так же дополнительными симптомами: почти у всех (14 из 16) отмечены выраженные отеки ног и кистей, а так же передней брюшной стенки; у половины (7) – тромбоцитопения ($110-150 \cdot 10^9 / \text{л}$); повышение уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) в 2-3 раза – 4. По данным ультразвукового исследования плода и доплерометрии кровотоков в маточно-плацентарном комплексе, задержка роста плода I степени диагностирована у 4, умеренное маловодие – 7, нарушение кровотоков в маточных артериях – 8.

Среди 20 пациенток, поступивших в палату интенсивной терапии после родов, так же отмечалась атипичность течения ПЭ во время беременности. После родов: на момент появления головной боли уровень АД составил 130/90 – 2, 140-159/100 – 10, 160-180/100-100 – 8, то есть более чем у половины цифры АД

соответствовали умеренной ПЭ. Протеинурия выявлена лишь у половины (9 из 20): умеренная – у 5, массивная – у 4. Из дополнительных симптомов ПЭ почти у всех (14 из 16) отмечены выраженные отеки ног и кистей, а так же передней брюшной стенки; у половины (9) – тромбоцитопения ($110-150 \cdot 10^9$ /л); 4 – повышение уровня трансаминаз печени в 2-3 раза. Все пациентки получали антигипертензивную терапию в послеродовом периоде, однако, магнезиальная терапия никому из них не проводилась до появления головной боли. Изменения по данным МРТ достоверно чаще ($p < 0,05$, по критерию χ^2) выявлены именно в послеродовом периоде, что может свидетельствовать о недооценке тяжести ПЭ до родов и неадекватной терапии.

Таким образом, у половины пациенток с головной болью, с учетом основных критериев, ПЭ протекала атипично – тяжесть состояния не соответствовала выраженности классических критериев заболевания. Обращает на себя внимание, что как у беременных, так и у пациенток в послеродовом периоде, у которых диагностированы PRES и ОНМК, достоверно чаще отмечена умеренная АГ. Ведущим симптомом была головная боль, которая и обуславливала тяжесть состояния.

PRES, диагностированный у 3 пациенток во время беременности и у 2 в послеродовом периоде, характеризуется обратимой лейкоэнцефалопатией без существенной деструкции белого вещества [47]. При отсутствии своевременного лечения он может осложниться развитием массивного инфаркта головного мозга или привести к отсроченному необратимому повреждению тканей мозга, в связи с чем особенно важна его ранняя диагностика, определяющая тактику ведения пациентки [12,88]. Считается, что PRES развивается в ответ на внезапное, резкое повышение АД с последующим нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения, в то время как абсолютное значение цифр АД не столь показательно [120].

ОНМК по геморрагическому типу диагностировано у 2 пациенток, оба раза – в послеродовом периоде. В литературе существуют сведения о развитии кровоизлияний в головной мозг при ПЭ при несвоевременной диагностике PRES

и его переходе в ОНМК [28,121]. Это еще раз подчеркивает необходимость своевременной диагностики PRES – на стадии обратимых изменений и МРТ как метода, помогающего в обнаружении данного патологического состояния головного мозга.

У 8 пациенток по данным МРТ выявлены очаги сосудистого генеза: у 2 – во время беременности и 2 – в послеродовом периоде. Хотя данный радиологический синдром не является специфичным для определенного заболевания, чаще всего в литературе он описан как показатель длительного течения АГ, особенно – при неадекватной ее терапии. Проанализировав течение беременности у 8 пациенток с очагами сосудистого генеза, было выявлено, что у 6 до беременности отмечались периодические подъемы АД, однако пациентки регулярно не наблюдались у кардиолога или терапевта и антигипертензивную терапию не получали, а у 2 ПЭ развилась в 32 недели и подъемы АД отмечались вплоть до родов в 39-40 недель. Указанное свидетельствует о возможности рассматривать очаги, выявленные при МРТ, как изменения сосудистого генеза, в большей мере связанные с длительно текущей АГ и неполной медикаментозной коррекцией.

На основании результатов МРТ, 3 беременные с PRES и 2 с очагами сосудистого генеза были родоразрешены в экстренном порядке – вне зависимости от выраженности остальных симптомов ПЭ, была скорректирована терапия у 10 пациенток, у которых в послеродовом периоде были выявлены изменения ГМ, связанные с АГ.

У 19 (52,8%) пациенток изменения головного мозга по данным МРТ обнаружены не были. Вероятно, головная боль у них была по типу «гипертонического криза», так как САД на момент приступа головной боли у составлял в этой группе 170-180 мм рт.ст., в то время как пациентки адаптированы к значениям 110-115 мм рт.ст.

Таким образом, головная боль у пациенток с ПЭ является грозным симптомом и является дополнительным показанием к проведению МРТ головного мозга, как исследования, позволяющего объективно оценить его поражение. В

случае обнаружения изменений, связанных с АГ, во время беременности, следует отказаться от ее дальнейшего пролонгирования. В послеродовом периоде при обнаружении таких изменений следует скорректировать проводимую терапию.

Фундаментальные исследования показали, что ПЭ ассоциируется с системным воспалительным ответом, эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, активацией системы комплемента и метаболическими нарушениями, пусковым механизмом которых является неполноценная инвазия трофобласта, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии [77,195,]. В последующем присоединяется реакция материнского организма, характеризующаяся системным воспалительным ответом и нарушением функционирования эндотелия [4]. Дисфункция эндотелиальных клеток является ключевым патологическим моментом, который приводит к полиорганной недостаточности [168].

Большая часть современной медицинской литературы сосредоточена на проблеме окислительного стресса в патогенезе ПЭ, в особенности – в поражении эндотелия [16,87,110]. В связи с этим, особое внимание в нашей работе было уделено оценке окислительного стресса у пациенток с тяжелой ПЭ. С использованием новой хемилюминесцентной методики, описанной в главе 2, был проведен анализ 40 образцов плазмы крови, взятых у пациенток, поступивших в ОРИТ с тяжелой ПЭ. Одновременно с помощью данной методики были обследованы 40 пациенток с физиологически протекающей беременностью, которые составили контрольную группу.

Пациентки с ПЭ и неосложненным течением беременности были сопоставимы по возрасту и сроку беременности на момент взятия биоматериала. Из симптомов ПЭ у пациенток основной группы были отмечены АГ, протеинурия, отеки, тромбоцитопения. Уровень АД составил: 140-159/100 – у 25 (62,5%), 160-180/100-100 – у 15 (37,5%); протеинурия умеренная – 30 (75%), массивная – 5 (12,5%), а у 5 (12,5%) – не отмечена; отеки ног, кистей и передней брюшной стенки – у 22 (55%); тромбоцитопения ($110-150 \cdot 10^9/\text{л}$) – у 17 (42,5%); по данным ультразвукового исследования плода и доплерометрии кровотоков в

маточно-плацентарном комплексе, задержка роста плода I степени диагностирована у 4 (10%), умеренное маловодие – 11 (27,5%), нарушение кровотоков в маточных артериях и артерии пуповины – 17 (42,5%). Тяжесть ПЭ определялась по совокупности ее симптомов с учетом наиболее измененного параметра.

Окислительный стресс является нарушением баланса между оксидантной и антиоксидантной системами организма, поэтому для его полноценной оценки требуется описание обоих этих составляющих. Существует ряд методик для определения АФК и активности антиоксидантных веществ в плазме крови [6]. Особенностью нового подхода, который мы применили в нашем исследовании, является возможность в одном эксперименте получить показатели состояния оксидантно-антиоксидантной системы плазмы крови.

Согласно методике, описанной во второй главе, после добавления АБАП в качестве генератора свободных радикалов, в присутствии люминола регистрировали свечение, имеющее постоянный уровень. После добавления плазмы крови свечение прекращалось за счет нейтрализации радикалов ее антиоксидантами. Соответственно, первый из определяемых аналитических показателей отражает емкость сильной антиоксидантной фракции (мочевая кислота, билирубин, аскорбат) и в нашем исследовании его значения были достоверно выше ($p < 0,05$, по критерию χ^2) у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению с группой неосложненной беременности. Полученные результаты могут быть интерпретированы как подтверждение более высокого уровня оксидативного стресса у пациенток с ПЭ, в ответ на который и происходит мобилизация эндогенных антиоксидантов. Чувствительность данного метода оценки тяжести ПЭ по данным нашего исследования составила 94%.

После полного расходования антиоксидантов свечение вновь нарастало и достигало нового стационарного уровня, по которому можно судить о прооксидантном действии белков плазмы крови в случае, если он превышает первый стационарный уровень до ее добавления. В соответствии с этим, второй аналитический параметр отражает выраженность окислительной модификации

белков плазмы (альбумин, глобулины). Этот показатель достоверно ниже в группе пациенток с ПЭ ($p < 0,05$, по критерию χ^2). Следуя гипотезе о высоком уровне оксидативного стресса при ПЭ, мы ожидали увидеть повышение прооксидантной активности плазмы. Анализируя течение беременности у обследованных пациенток с целью определения вероятной причины такого различия в уровне прооксидантной активности белков плазмы, было выявлено, что у 28 (70%) пациенток с ПЭ была отмечена гипоальбуминемия, в то время, как у всех пациенток контрольной группы изменений лабораторных показателей выявлено не было. Вероятнее всего, столько низкая выраженность окислительной модификации белков плазмы связана не с их качественным, а с количественным изменением, обусловленное клиническим проявлением ПЭ – гипопроотеинемией, и гипоальбуминемией в частности.

Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают данные литературы о повышении уровня оксидативного стресса при ПЭ, который, как было показано в ряде исследований, играет одну из ведущих ролей в развитии системного эндотелиоза и полиорганной недостаточности.

Исследования Cornelius D.C. и соавторов показали ассоциацию между ПЭ и увеличением уровня циркулирующих TNF- α , которые характеризуются продуцированием и секрецией IL-17, провоспалительного цитокина, наиболее известного благодаря его способности к активации нейтрофилов. В свою очередь, активированные нейтрофилы продуцируют реактивные формы кислорода в качестве защитных механизмов против внеклеточных патогенов, что в норме отражает работу врожденного иммунитета [96].

Нейтрофильный гранулоцит является одной из наиболее активных клеток, в числе первых отвечающей на воздействие повреждающих факторов. Кислород-зависимая микробоцидность, проявляющаяся в результате активации НФ, реализуется за счет генерации спектра АФК [1].

Существует целый ряд методик для оценки функциональной активности НФ в отношении выработки АФК, однако подавляющее большинство имеет ряд существенных недостатков. Например, НСТ-тест и методики, основанные на

изменении оптической плотности индикаторов под действием клеточных ферментов, широко распространены и относительно просты в исполнении, однако не дают возможности оценки динамики синтеза АФК клетками [113,149]. Цитометрические же методы оценки кислородного метаболизма НФ требуют дорогостоящего оборудования и реактивов.

Хемилюминисцентные методики оценки окислительного стресса активно используются с 70-х годов XX века. Поскольку интенсивность собственного свечения НФ очень мала, широкое распространение получила методика активированной ХЛ, предложенной в начале 1970-х годов R.Allen и соавторами, которую можно использовать для исследования как цельной крови, так и чистых клеточных популяций.

В нашей работе был использован новый подход к ХЛ исследованию функциональной активности НФ в образце цельной крови двумя стимулами. По мнению авторов методики, такой алгоритм исследования позволяет достичь наиболее высокой чувствительности и воспроизводимости анализа, нивелируя воздействие на НФ, связанное с выделением и хранением образцов крови.

С помощью модифицированной методики люминол-активированной ХЛ, нами была проведена оценка функциональной активности нейтрофилов у пациенток с ПЭ. Было проанализировано 40 образцов цельной крови, полученные результаты сравнивали с показателями контрольной группы – 40 пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Была проведена оценка основных 4 показателей – спонтанной интенсивности свечения ($I^*_{сп}$), коэффициента праймирования ($Kп$), коэффициента активации ($Kа$) и коэффициента затухания (Kd). По результатам статистического анализа полученных данных было установлено, что значения коэффициентов праймирования и активации были достоверно выше ($p < 0,05$, по критерию χ^2) у пациенток с ПЭ по сравнению с таковыми у пациенток при неосложненной беременности, что свидетельствует о большей активности фагоцитов и их преактивации при ПЭ.

Все больше исследовательских работ по всему миру посвящены изучению механизмов взаимосвязи различных звеньев патогенеза ПЭ. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов, например таких как ФНО- α , Ил-1 β , Ил-6, Ил-8, безусловно, играет одну из ведущих ролей в развитии системного эндотелиоза [75,79,80]. Повышенная преактивация НФ, выявленная в нашем исследовании у пациенток с ПЭ, вероятно во многом связана как раз этими сигнальными молекулами.

На основании формы кривой ХЛ, все пациентки с ПЭ ретроспективно были разделены на 2 группы. Первую группу составили 22 пациентки, у которых максимальная интенсивность свечения была достигнута после добавления основного, второго стимула – фМЛФ, который является сильным индуктором ХЛ нейтрофилов. Во вторую группу вошло 18 пациенток с преимущественным ответом на первый стимул – ФМА, который является слабым и в норме способствует лишь преактивации НФ для максимальной их реакции на основной. Такой атипичный ответ на введение ФМА отражает выраженную предстимуляцию НФ, что, в свою очередь, свидетельствует о крайне высоком уровне оксидативного стресса и, как следствие, высоком уровне провоспалительных цитокинов в крови.

Из исследуемых аналитических показателей достоверное отличие между группами с 2 разными видами кривых ХЛ было определено только для одного параметра – коэффициента праймирования – он достоверно выше у пациенток с преимущественным ответом на первый стимул ($p < 0,05$, по критерию χ^2). Поскольку это показатель отражает степень преактивации НФ, данное различие согласуется с теорией о причине различий формы кривой ХЛ. Уровень оксидативного стресса у пациенток этой группы столь высок, что даже после введения слабого стимула, достигается максимум активации фагоцитов с высвобождением АФК.

Для выявления перспектив использования полученных результатов в клинической практике, проведен а оценка клинического течения ПЭ в зависимости от формы кривой ХЛ. При анализе обращает на себя внимание, что

достоверно ($p < 0,05$, по критерию χ^2) они отличаются по таким параметрам как выраженность отеков и наличие дополнительных лабораторных симптомов, свидетельствующих о тяжести течения заболевания (тромбоцитопения, повышения уровня трансаминаз печени, коагулопатия), а так же и эффективности проводимой терапии. Лишь у 2 (11,1%) пациенток из группы с преимущественным ответом НФ на предстимулирующую терапию ПЭ была эффективна, в то время как остальные были прооперированы в течение 2 часов от момента поступления в связи с тяжелым состоянием и неэффективной терапией. При этом стоит особо подчеркнуть, что у 4 (22,2%) пациенток данной группы уровень АД соответствовал умеренной, а не тяжелой ПЭ, а у 8 (44,4%) отмечен умеренная, а не массивная протеинурия, что еще раз подчеркивает частоту атипичного течения ПЭ и важность дополнительных ее симптомов, которые в совокупности и определяют тяжесть состояния. В нашем исследовании чувствительность данного метода составила 88,9%.

Из описанного следует, что коэффициент праймирования может стать прогностическим критерием эффективности терапии тяжелой ПЭ, что важно для избежания необоснованного пролонгирования беременности и своевременного родоразрешения.

Таким образом, у пациенток с ПЭ отмечается преактивация нейтрофилов и их повышенная функциональная активность, что, объясняется повышенным уровнем оксидативного стресса и, как следствие, высоким уровнем провоспалительных цитокинов, активирующих НФ с высвобождением дополнительных АФК, что лишь усугубляет дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, запуская «порочный круг».

Коэффициент праймирования, как следует из полученных нами результатов, может стать прогностическим критерием эффективности терапии тяжелой ПЭ, что важно для избежания необоснованного пролонгирования беременности и несвоевременного родоразрешения.

ВЫВОДЫ

1. В современных условиях основной особенностью течения ПЭ является ее атипичность (66,4%) и синдромальность (94,8%), быстрое прогрессирование симптомов, отсутствие поэтапного развития основных проявлений заболевания, что является основной причиной недооценки тяжести заболевания и материнской смертности.
2. МРТ головного мозга является объективным методом оценки состояния поражения головного мозга у пациенток с тяжелой ПЭ и неврологической симптоматикой, позволяющим у 47,2% выявить изменения, связанные с АГ, и способствующим своевременному родоразрешению, а так же проведению адекватной терапии в послеродовом периоде.
3. МРТ головного мозга показано всем пациенткам с ПЭ и неврологической симптоматикой, вне зависимости от степени выраженности основных классических симптомов ПЭ.
4. Оценка общей антиоксидантной активности плазмы с использованием модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции свидетельствует о повышении уровня оксидативного стресса у пациенток с тяжелой ПЭ, что подчеркивает его роль в патогенезе заболевания.
5. Использование модифицированной методики люминол-активированной хемилюминисценции для оценки функциональной активности фагоцитов является перспективным методом прогностической оценки эффективности терапии тяжелой ПЭ, что позволит избежать необоснованного пролонгирования беременности и своевременного родоразрешения у 88,9% пациенток.
6. При оценке степени тяжести ПЭ следует оценивать уровень АД относительно исходных значений, учитывать любое количественное определение белка в моче, патологические отеки как критерий заболевания, данные МРТ головного мозга, дополнительные критерии ПЭ, свидетельствующие о тяжелом течении заболевания вне зависимости от

степени выраженности основных классических симптомов, что повышает точность диагностики до 96-98%%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке диагноза ПЭ и оценке степени ее тяжести следует:

- Учитывать исходные цифры АД, к которым адаптирована пациентка.
- Считать значимым повышение САД на 20-30 мм рт. ст., и ДАД на 10-15 мм рт. ст. от исходного.
- Учитывать любое количественное определение белка в моче как симптом ПЭ.
- Считать отеки, особенно массивные в сочетании с отрицательным диурезом, симптомом ПЭ.
- Степень тяжести выставять в соответствии с наиболее измененным симптомом ПЭ.
- Ввести понятие «критическое состояние», при котором показано экстренное родоразрешение.

2. Для своевременной диагностики поражения головного мозга при ПЭ и предотвращения тяжелых осложнений – проводить МРТ головного мозга пациенткам с неврологическими симптомами вне зависимости от степени выраженности основных критериев заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБАП – 2,2'-азо-бис(2-амидинопро- пан)дигидрохлорид
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АОС – антиоксидантная система
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АТ – антитела
- АФК – активные формы кислорода
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГУС – гемолитико-уремический синдром
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МАГА – микроангиопатической гемолитической анемией
- МАК – мембраноатакующий комплекс
- МКБ X – международна статистическа классификац болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСЛ – маннозо-связывающий лектин
- НЖО – нарушение жирового обмена
- НФ – нейтрофил
- НЦД – нейроциркуляторная дистония
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПЭ – преэклампсия
- РДС – респираторный дистресс синдром

РНК – рибонуклеиновая кислота

САД – систолическое артериальное давление

СЗРП – синдром задержки роста плода (ЗРП – задержка роста плода)

СК – система комплемента

СРО – свободнорадикальное окисление

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ФМА – 4 β -форбол-12-миристан-13-ацетатом

фМЛФ – N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин,

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХЛ – хемилюминисценция

ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

Э – эклампсия

HELLP- синдром - hemolysis (гемолиз); EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP — low platelet count

NEPES– 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

ICAM-1 – Intercellular adhesion molecule-1 (молекулы межклеточной адгезии-1)

IL-4 (ИЛ-4) – интерлейкин-4, IL-6 (ИЛ-6) – интерлейкин-6, IL-10 (ИЛ-10) – интерлейкин-10, IL-17 (ИЛ-17) – интерлейкин-17

INF- γ – интерферон- γ

PlGF – фактора роста плаценты

PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome (синдром задней обратимой энцефалопатии)

sFlt-1 – FMS-подобная тирозинкиназа-1

β -ХГЧ – β -субъединица хорионического гонадотропина человека

Th1 – Т-хэлпер 1 типа, Th12 – Т-хэлпер 2 типа, Th17 – Т-хэлпер 17 типа

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

VCAM-1 – Vascular cellular adhesion molecule-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1)

VEGF – фактора роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акатьева, А.С. Клинико-патогенетические особенности различных вариантов тяжелой преэклампсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Акатьева Альбина Салаватовна. – М., 2015.
2. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Александрова Н.В., Баев О.Р. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8. – С. 4-10.
3. Алексеев, А.В. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминисценции с использованием 2,2'-азо-бис(2-амидинопропана) / Алексеев А.В. [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 2: химия. – 2012. – Т.53, №3. – С. 187-193.
4. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 4-15.
5. Владимиров, Ю.А. Кинетическая хемилюминисценция как метод изучения реакций свободных радикалов / Ю.А. Владимиров [и др.] // Биофизика – 2011. – Т.56, №6. – С. 1081-1090.
6. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминисценция / Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. // Успехи биологической химии. – 2009. – Т.49, №1. – С. 341-388.
7. Ворожищева, А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 24 с.
8. Галина, Т.В. Преэклампсия: резервы улучшения исходов для матери и плода: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01/ Галина Татьяна Владимировна. – М., 2011.
9. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 102, № 4, Прил. 1. – С. 1-40.
10. Захарова, Е.М. Роль лейкоариоза в развитии цереброваскулярных заболеваний

- / Захарова Е.М. // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 81-83.
11. Иванец, Т. Ю. Маркеры преэклампсии в I и III триместрах беременности / Т. Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 83–87
 12. Кадыков, А.С. Дисциркуляторная энцефалопатия / Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. // Медицинский совет. – 2013. – №3. – С.12-17.
 13. Кан, Н. Е. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 39-44.
 14. Кирсанова, Т.В. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза / Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И., Шмаков Р.Г. // Акушерствао и гинекология – 2018. – №7. – С. 46-56.
 15. Кирсанова, Т.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью / Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. // Акушерствао и гинекология – 2016. – №12. – С. 5-14.
 16. Кокоева, Ф.Б. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) / Ф.Б. Кокоева, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 7-10.
 17. Куликов, С. А. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Куликов Сергей Александрович. – Иваново, 2011. – 26 с.
 18. Лихачев, С.А. Неврологические проявления гестоза / Лихачев С.А., Астапенко А.В., Осос Е.Л. // МСеждународные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – №6. – С. 54-63.
 19. Маджидова, Ё.Н. Магнитно-резонансная томография при хронической ишемии мозга гипертонического и атеросклеротического генеза / Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д. // Международный неврологический журнал. – 20147 – №2(64). – С. 46-51.

20. Макаров, И. О. Значение эндотелиоза в развитии гестоза / И.О. Макаров, Т.В. Шеманаева, С.Р. Гасанова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 16-19.
21. Моисеева, И.В. Исследование вазомоторной функции эндотелия у женщин с преэклампсией различной степени тяжести / И. В. Моисеева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6. – С. 28-32.
22. Образцов, И.В. Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемилюминисцентному анализу / Образцов И.В. [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9 (18), №4. – С. 418-425.
23. Павлов, К.А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста / Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 11-16.
24. Панова, И.А. Синтез матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов периферическими фагоцитами у беременных с гипертензивными расстройствами / Панова И.А. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 3. – С. 26–32.
25. Перфилова, В.Н., Последствия гестоза (преэклампсии) / В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н.Тюренков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №2. – С.13-18.
26. Письмо Минздрава России от 07.06.2016 г. № 15-4/10/2-3483 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (Приложение: Гипертензия во время беременности, родов и послеродового периода. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Г. Т. Сухих [и др.]. – М., 2016. – 73 с.).
27. Попков, А.В. Новые подходы к оценке неврологического статуса у пациенток с преэклампсией / Попков А.В., Долгошапко О.Н. // Оригінальні дослідження. – 2010. – №4. – С.25-27.

28. Попова, Н.А. Неврологические проявления гестоза / Попова Н.А., Хафизова И.Ф., Якупов Э.З. // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Том 7., приложение 2. – С. 150-154.
29. Проскурнина, Е.В. Кинетическая хемилюминисценция как метод оценки окислительного стресса при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Проскурнина Е.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.161, №1. – С. 149-152.
30. Радьков, О.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии / О.В. Радьков [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т.3, №2. – С.20-24.
31. Радьков, О.В. Полиморфизм гена толл-подобного рецептора 4 и риск артериальной гипертензии у беременных: исследование случай - контроль / О.В. Радьков [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 65, № 11, Часть 3. – С. 43-45.
32. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 7-94.
33. Савельева, Г.М. Эклампсия в современном акушерстве. / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 4-9.
34. Сидорова, И.С. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, No 4. – С. 74-78.
35. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – No 1. – С. 72-78.
36. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 72–78.
37. Сидорова, И.С. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина // Российский вестник

- акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, No 3. – С. 4-10.
38. Сидорова, И.С. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, No 3. – С. 4-8.
 39. Сидорова, И.С. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2013. – No 2. – С. 35-40.
 40. Сидорова, И.С. Патоморфологические особенности повреждений мозга при тяжелой преэклампсии и эклампсии / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2014. – No 3. – С. 44-48.
 41. Сидорова, И.С. Преэклампсия / Сидорова И.С. // РФ: Медицинское информационное агентство – 2016.
 42. Сидорова, И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России / И.С. Сидорова // Российский вестник акушера- гинеколога. – 2015. – Т. 15, No 2. С. 4-9.
 43. Сидорова, И.С. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2013. – No 5. – С. 10-16.
 44. Сидорова, И.С. Состояние материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в Российской Федерации в 2014г. Что меняется в процессе анализа? / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, О.С. Филиппов // Российский вестник акушера- гинеколога. – 2015. – Т. 15, No 6. – С. 4-11.
 45. Сидорова, И.С. Тяжелая преэклампсия и эклампсия – критические состояния для матери и плода / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2013. – No 12. – С. 34-40.
 46. Сидорова, И.С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология – 2014. – № 6. – С. 4-9.

47. Скворцова, В.И. Синдром задней обратимой энцефалопатии / В.И. Скворцова, Л.В. Губский, Е.А. Мельникова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2010. – № 5. – С. 104–109.
48. Созарукова, М.М. Изменения в кинетике хемилюминисценции плазмы как мера системного окислительного стресса в организме человека. / Созарукова М.М. [и др.] // Биофизик. – 2016. – Т.61, №2. – С. 337-344.
49. Созарукова, М.М. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии. / Созарукова М.М. [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – №1. – С. 61-67.
50. Трифонова, Е.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е.А. Трифонова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2016. – №1. – С. 8-14.
51. Фетисова, И.Н. Генетические факторы развития преэклампсии / И.Н. Фетисова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13-16.
52. Хлестова, Г.В. Роль повреждения синцитиотрофобласта ворсин плаценты в патогенезе преэклампсии / Г.В. Хлестова, Н.В. Низяева // В книге: XI Международный конгресс по репродуктивной медицине. Материалы. –2017. – С. 215-216.
53. Ходжаева, З.С. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. / З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 25-31.
54. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 12-17.
55. Ходжаева, З.С. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии / Ходжаева З.С. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 47.

56. Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 10. – С. 4–11.
57. Чулков, В.С. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их связь с течением и исходами беременности / В.С. Чулков, Н. К. Вереина, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – Т. 68, № 11. – С. 22-25.
58. Шетикова, О.В. Определение роли ангиогенных факторов в прогнозировании развития преэклампсии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Шетикова Ольга Владимировна. – М., 2010.
59. Щеголев, А.И. Диагностическая значимость гистологических характеристик плаценты зависит от вида и степени тяжести преэклампсии / А.И. Щеголев, В.М. Ляпин // В сборнике: *Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов Российское общество патологоанатомов*. – 2017. – С. 369-370.
60. Щеголев, А.И. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии / Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М., Куликова Г.В., Шмаков Р.Г. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – No 7. – С. 104-107.
61. Ahmad, S. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia / Ahmad S., Ahmed A. // *Circ Res*. – 2004. Vol. 95. – P. 884-91.
62. Ahmed, A. Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in human placenta / Ahmed A., Li X., Dunk C., Whittle MJ., Rushton DI., Rollason T. // *Growth Factors*. – 1995. – Vol. 12. – P. 235- 43.
63. Ahmed, A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a review / Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. // *Placenta*. – 2000. – Vol. 21. – P. 16-24.
64. Albayrak, M. Atypical preeclampsia and eclampsia: report of four cases and review

- of the literature / Albayrak M. [et al.] // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2010. – Vol.11 . – P.115-117.
65. Alpoim, P.N. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia / P. N. Alpoim [et al.] // Nitric Oxide. – 2014. – Vol. 42. – P. 19- 23.
 66. American College of Obstetricians and Gynecologists / Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG practice bulletin no. 33. (Level III) // Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 99. P. – 159–167.
 67. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension / X. L. Li [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 47-52.
 68. Antonios, T.F. Microvascular remodelling in preeclampsia: quantifying capillary rarefaction accurately and independently predicts preeclampsia / T. F. Antonios [et al.] // Am J Hypertens. – 2013. – Vol. 26, № 9. – P. 1162-1169.
 69. Astudillo, R. Expectant management in pregnant women with early and severe preeclampsia and concomitant risk factors / Astudillo R. // Pregnancy Hypertension: An international Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2013. – Vol. 3. – P. 235-241.
 70. Baergen, R.N. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta / Baergen R.N. // New York: Springer. – 2005.
 71. Bartynski, W.S. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome / Bartynski W.S., Boardman J.F. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2007. – Vol.28. – P.1320–1327.
 72. Bembalgi, S. A Study of Eclampsia Cases Associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome / Bembalgi S., Kamate V., Shruthi K.R. //J Clin Diagn Res. – 2015. – Vol.9№7. – QC05-QC07.
 73. Benedetto, C. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia / C. Benedetto [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2007. – Vol. 86, № 6. – P. 678-682.
 74. Benirschke, K. Pathology of the Human Placenta, 5th ed. / Benirschke K.,

- Kaufmann P., Baergen R.N. // New York: Springer – 2006.
75. Benyo, D.F. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia / Benyo DF., Smarason A., Redman CW., Sims C., Conrad KP. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. —Vol. 86(6). – P. 2505–1210.
 76. Blaauw, J. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women / Blaauw J. [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, № 3. – P. 626-632.
 77. Boeldt, D. S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D. S. Boeldt, I. M. Bird // *J Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232, № 1. – P. 27-44.
 78. Bombell, S. Tumour necrosis factor (-308A) polymorphism in pre-eclampsia: meta-analysis of 16 case-control studies / S. Bombell, W. McGuire // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2008. – Vol. 48, № 6. – P. 547-551.
 79. Bouças, A.P. Role of innate immunity in preeclampsia: a systematic review / A. P. Bouças [et al.] // *Reprod Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 10. – P. 1362-1370.
 80. Brito, J.A. Enzyme activity of superoxide dismutase and zincemia in women with preeclampsia / Brito J.A. [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2013. – Vol.28, №2. – P.486-490.
 81. Brockelsby, J. VEGF via VEGF receptor-1 (Flt-1) mimics preeclamptic plasma in inhibiting uterine blood vessel relaxation in pregnancy: implications in the pathogenesis of preeclampsia / Brockelsby J., Hayman R., Ahmed A., Warren A., Johnson I., Baker P. // *Lab Invest.* – 1999. – Vol. 79. – P. 1101-11.
 82. Brodzski, J. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch / J. Brodzski [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 154-162.
 83. Brooks, S.A. miRNAs is a common regulator of the transforming growth factor (TGF)-B-pathway in the preeclamptic placenta and cadmium-treated trophoblasta: links between the environment, the epigenome and preeclampsia / Brooks S.A. // *Food Chem Toxicol.* – 2016. – Vol. 98(PtA). – P. 50-57.
 84. Brosens, J.J. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature / Brosens J.J., Pijnenborg R.,

- Brosens I.A. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2002. Vol. 187. – P. 1416-1423.
85. Bürk, M.R. Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of pre-eclamptic placentae / Bürk MR, Troeger C, Brinkhaus R, Holzgreve W, Hahn S. // Placenta.- 2001. – Vol. 22(4). – P. 309–1610.
 86. Burnett, M.M. Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors / Burnett M.M. [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2010. – Vol.112. –P.886–889.
 87. Can, M. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia / Can M. [et al.] // Tissue and Cell. – 201. – Vol. 43, № 6. – P. 477-481.
 88. Casey, S.O Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome / Casey S.O. [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21. № 7. – P. 1199–1206.
 89. Chaiworapongsa, T. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia / Chaiworapongsa T., Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 190. – P. 1541-47.
 90. Chaiworapongsa, T. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia / Chaiworapongsa T., Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2005. – Vol. 17. – P. 3-18.
 91. Chaiworapongsa, T. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology / Chaiworapongsa T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., Romero, R. // Nat. Rev. Nephrol. – 2014. – Vol. 10 (8). – P.466-480.
 92. Chen, W. Significance of toll-like receptor 4 signaling in peripheral blood monocytes of pre-eclamptic patients / W. Chen [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 486-494.
 93. Chou, M.C. Posterior reversible encephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging in 12 cases / Chou M.C. [et al.] // Kaohsiung J Med Sci. – 2004. – Vol. 20: 8. – P. 381–388.
 94. Conti, E. Growth factors in preeclampsia: a vascular disease model. A failed

- vasodilation and angiogenic challenge from pregnancy onwards? / Conti, E., Zezza, L., Ralli, E., Caserta, D., Musumeci, M.B., Moscarini, M., et al. // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2013. – Vol. 24 (5). – P. 411-425.
95. Contro, E. Cell-free fetal DNA for the prediction of pre-eclampsia at the first and second trimesters: a systematic review and meta-analysis. / E. Contro, D. Bernabini, A. Farina // *Mol Diagn Ther.* – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 125-135.
 96. Cornelius, D.C. TH17- and IL-17- mediated autoantibodies and placental oxidative stress play a role in the pathophysiology of pre-eclampsia / Cornelius D.C., Lamarca B. // *Minerva Ginecol.* – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 243-249.
 97. Covarrubias, D.J. Posterior reversible encephalopathysyndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images / Covarrubias D.J. [et al.] // *Am J Neuroradiol.* – 2002. – Vol. 23:6. – P. 1038–1048.
 98. Dai, B. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for pre-eclampsia: a meta-analysis / B. Dai [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 519, № 1. – P. 187-193.
 99. Davey, D.A. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy / Davey D.A., MacGillivray I. // *Am. J Obstet Gynecol.* – 1988. – Vol. 158. – P. 892-8.
 100. Davis, K.R. Microvascular vasodilator response to acetylcholine is increased in women with pre-eclampsia / K. R. Davis [et al.] // *BJOG.* – 2001. – Vol. 108, № 6. – P. 610- 614.
 101. De Groot, C. J. Interleukin 10 -2849AA genotype protects against pre-eclampsia / C. J. de Groot [et al.] // *Genes. Immun.* – 2004. - Vol. 5, № 4. – P. 313-314.
 102. De Lima, T. H. Cytokine gene polymorphisms in preeclampsia and eclampsia / T. H. de Lima [et al.] // *Hypertens Res.* – 2009. – Vol. 32, № 7. – P. 565-569.
 103. Derham, R.J. Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks: stepwise logistic regression analysis of prognostic factors / Derham R.J., Hawkins D.F., de Vries L.S., Aber V.R., Edder M.G. // *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1989. – Vol. 96. – P. 1173-81.
 104. Didion, S. P. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular

- dysfunction / S. P. Didion [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 619-624.
105. Franchim, C.S. Inflammatory mediators gene polymorphisms in preeclampsia / C. S. Franchim [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 338-346.
 106. Gathiram, P. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology / Gathiram P., Moodley J. // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2016. – Vol.27, № 2. – P.71-78.
 107. Germain, S.J. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles / Germain S.J. Sacks G.P., Soorana S.R., Sargent I.L., Redman C.W. // *J Immunol*. – 2007. – Vol. 178(9). – P. 5949–5610.
 108. Gilbert, J.S. Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression / Gilbert J.S., Gilbert S.A., Arany M., Granger J.P. // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 399–403.
 109. Granger, J.P. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension / Granger J.P., Alexander B.T., Bennett W.A., Khalil R.A. // *Am J Hypertens*. – 2001. – Vol. 14. – P. 178–185.
 110. Guerby, P. Oxidative stress and preeclampsia: A review / P. Guerby [et al.] // *Gynecol Obstet Fertil*. – 2015. – Vol. 43, № 11. – P. 751-756.
 111. Gupte, S. Preeclampsia-Eclampsia / Gupte S., Wagh G. // *J Obstet Gynaecol India*. – 2014. – Vol.64, № 1. – P.4-13.
 112. Haddad, B. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation / Haddad B., Deis S., Goffinet F, et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2004. – Vol.190. – P. 1590–7.
 113. Haeger, M. Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count / Haeger M., Unander M., Norder-Hansson B., Tylman M., Bengtsson A. // *Obstet Gynecol*. – 1992. – Vol. 79(1). – P. 19–26.
 114. Haggerty, C.L. Association between allelic variants in cytokine genes and preeclampsia / C.L. Haggerty [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol. 193,

№ 1. – P. 209-215.

115. Hansson, S.R. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin / Hansson S.R., Naay A., Erlandsson L. // *Front Physiol.* – 2014. doi: 10.3389/fphys.2014.00516.
116. Harmon, Q.E. Polymorphisms in inflammatory genes are associated with term small for gestational age and preeclampsia / Q. E. Harmon [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol. 71, № 5. – P. 472-484.
117. Harville, E.W. Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome / Harville E.W., Viikari J.S., Raitakari O.T. // *Epidemiology.* – 2011. – Vol. 22. – P. 724–730.
118. Hayashi, M. Increased levels of macrophage colony-stimulating factor in the placenta and blood in preeclampsia / Hayashi M., Hoshimoto K/, Ohkura T., Inaba N. // *Am J Reprod Immunol.* – 2002. – Vol. 47(1). – P. 19–2410.
119. Hennessy, A. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia / Hennessy A., Pilmore H.L., Simmons L.A., Painter D.M. // *J Immunol.* – 1999. – Vol. 163(6). – P. 3491–5.
120. Hinchey, J. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / Hinchey J. [et al.] // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 334(8). – P.494–500.
121. Holdcroft, A. Neurological complications associated with pregnancy / Holdcroft A., F.B., Hargrove R.L., Hawkins D.F, Dellaportas C.I. // *Br J Anaesth.* – 1995. – Vol. 75 (5). – P. 522–6.
122. Hung, T.H. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia / Hung T.H., Charnock-Jones D.S., Skepper J.N., Burton G.J. // *Am J Pathol.* - 2004. – Vol. 164(3). – P. 1049–6110.
123. Imdad, A. Atypical eclampsia / Imdad A. [et al.] // *J Pak Med Assoc.* – 2009. – Vol.7 . – P.489-490.
124. Kamali-Sarvestani, E. Association study of IL-10 and IFN-gamma gene polymorphisms in Iranian women with preeclampsia / E. Kamali-Sarvestani [et al.]

- // J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol. 72, № 1-2. – P. 118-126.
125. Katabuchi, H. Characterization of macrophages in the decidual atherotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells / Katabuchi H., Yih S., Ohba T., Matsui K., Takahashi K., Takeya M., et al. // Med Electron Microsc. - 2003. – Vol. 36(4). – P. 253–6210.
 126. Khan, F. Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops / F. Khan [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1123-1128.
 127. Kınay, T. Severe preeclampsia versus HELLP syndrome: maternal and perinatal outcomes at <34 and ≥ 34 weeks' gestation / T. Kınay [et al.] // Balkan Med J. – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 359-363.
 128. Koga, K. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia / Koga K., Osuga Y., Yoshino O., Hirota Y., Ruimeng X., Hirata T., et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 2348-51.
 129. Kohen, J.M. Maternal Antioxidant Levels in Pregnancy and Risk of Preeclampsia and Small for Gestational age Birth: A systematic Review and Meta-Analysis / Kohen J.M. [et al.] / PLoS One. – 2015. – doi: 10.1371/journal.pone.0135192.
 130. Ku, D.D. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries / Ku D.D., Zaleski J.K., Liu S., Brock T.A. // Am J Physiol. – 1993. – Vol. 265. – P. 586-92.
 131. Lagriel, S. Determinants of Recovery from Severe Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome / Lagriel S. [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol.8(11). – doi:10.1371/annotation/2d87c752-042a-4c61-9254-9a3c73620bcd.
 132. Lam, C. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia / Lam C., Lim K.H., Karumanchi S.A. // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1077-85.
 133. Lamarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia / B. Lamarca // Minerva

- Ginecol. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 309-320.
134. Lee, V.H. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / Lee V.H. [et al.] // Arch Neurol. – 2008. – Vol. 65. – P.205–210.
 135. Lee, Y. H. Meta-analysis of associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to pre-eclampsia / Y. H. Lee, J. H. Kim, G. G. Song // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – Vol. 182. – P. 202-207.
 136. Lenasi, H. The effect of nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibition on cutaneous microvascular reactivity / H. Lenasi, M. Strucl // Eur. J. Appl. Physiol. – 2008. – Vol. 103, № 6. – P. 719-726.
 137. Levine, R.J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F. et al. // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. P. 672–83.
 138. Liu, Q.Y. Investigations into the association between polymorphisms in the interleukin-10 gene and risk of early-onset preeclampsia / Q.Y. Liu [et al.] // Genet Mol Res. 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 19323-19328.
 139. Lyall, F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy – a review / Lyall F. // Placenta. – 2005. – Vol. 26. – P. 31-36.
 140. Madazli, R. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early and late-onset preeclampsia / Madazli R. // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol. 290(1). P. 53-57.
 141. Magee, L.A. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review / Magee L.A., Yong P.J., Espinosa V., Cote A.M., Chen I., von Dadelszen P. // Hypertension in pregnancy. – 2009. – Vol. 28(3). – P. 312- 47.
 142. Masoura, S. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study / S. Masoura [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – Vol. 175. – P. 119-123.
 143. Masuyama, H. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia / H. Masuyama [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117, № 3. – P. 314-320.
 144. Matsubara, K. Role of nitric oxide and reactive oxygen species in the

- pathogenesis of pre-eclampsia / K. Matsubara [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 239-247.
145. Maynard, S.E. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute / Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., et al. // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2014. – Vol.15. – P. 30-5.
 146. McKeeman, G.C. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop / McKeeman G.C., Ardill J.E., Caldwell C.M., Hunter A.J., McClure N. // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 1240-6.
 147. McKinney, A.M. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings / McKinney A.M. [et al.] // Am J Roentgenol. – 2007. – Vol.189. – P. 904–912.
 148. Medica, I. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis / I. Medica, A. Kastrin, B. Peterlin // Eur J Obstet Gynecol Re- prod Biol. – 2007. – Vol. 131, № 2. – P. 115-126.
 149. Mellembakken, J.R. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia / Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K., Ueland T., Hestdal K., Videm V. // Hypertension. – 2002. – Vol. 39(1). – P. 155–60.
 150. Mirahmadian, M. Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Iranian patients with pre-eclampsia / M. Mirahmadian [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 60, № 2. – P. 179-185.
 151. Mitani M. Clinical features of fetal growth restriction complicated later by preeclampsia / Mitani M. et al // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2009. – Vol. 35 (5). – P. 882-887.
 152. Mohajertehran, F. Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor- α and interleukin 1- β genes in patients with pre-eclampsia / F. Mohajertehran [et al.] // Iran J Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 224-229.
 153. Molvarec, A. Association between tumor necrosis factor (TNF)-alpha G-308A gene polymorphism and preeclampsia complicated by severe fetal growth

- restriction / A. Molvarec [et al.] // Clin Chim Acta. – 2008. – Vol. 392, № 1-2. – P. 52-57.
154. Moore Simas, T.A. Angiogenic biomarkers for prediction of early preeclampsia onset in high-risk women / T.A. Moore Simas [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2014. – Vol. 27, № 10. – P. 1038-1048.
 155. Morbidelli, L. Nitric oxide mediates mitogenic effect of VEGF on coronary venular endothelium / Morbidelli L., Chang C.H., Douglas J.G., Granger H.J., Ledda F., Ziche M. // Am J Physiol. – 1996. – Vol. 270. – P. 411-5.
 156. Muto, H. Risk assessment of hypertensive disorders in pregnancy with maternal characteristics in early gestation: A single-center cohort study / H. Muto [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.55, №3. – P.341-345.
 157. Nikuei, P. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia / Nikuei P., Malekzadeh K., Rajaei M., Nejatizadeh A., Ghasemi N. // Iran J Reprod Med. – 2015. – Vol. 13(5). – P. 251-62.
 158. Nishizawa, H. Analysis of nitric oxide metabolism as a placental or maternal factor underlying the etiology of pre-eclampsia / H. Nishizawa [et al.] // Gynecol Obstet Invest – 2009. – Vol. 68, № 4. – P. 239-247.
 159. Odendaal, H.J. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks gestation: a randomized controlled trial / Odendaal H.J., Pattinson R.C., Bam R. et. all. // Obstetrics and Gynecology. – 1990. – Vol. 76. – P. 1070-5.
 160. Oudejans, C.B. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts / Oudejans C.B., van Dijk M., Oosterkamp M., Lachmeijer A., Blankenstein M.A. // Hum Genet. – 2007. – Vol. 120. – P. 607-612.
 161. Ozturk, E. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in preeclampsia with or without eclampsia in a Turkish population / E. Ozturk [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2011. - Vol. 37, № 12. – P. 1778-1783.
 162. Palei, A.C. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology / Palei A.C., Spradley F.T., Warrington J.P., George E.M.,

- Granger J.P. // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2013. – Vol. 208. – P. 224–33.
163. Pang, Z.J. Comparative study on the expression of cytokine – receptor genes in normal and preeclamptic human placentas using DNA microarrays / Pang Z.J., Xing FQ. // *J Perinat Med*. - 2003. – Vol. 31(2). – P. 153–6210.
 164. Park, H. J. Combined screening for early detection of pre-eclampsia / H. J. Park, S. S. Shim, D. H. Cha // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 17952-17974.
 165. Pavlakis, S.G. Occipital-parietal encephalopathy: a new name for an old syndrome. Pavlakis S.G. [et al.] // *Pediatr Neurol*. – 1997. – Vol.16(2). – P.145–148.
 166. Pazarbaşı, A. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene in Turkish women with pre-eclampsia and eclampsia / A. Pazarbaşı [et al.] // *Acta Med Okayama*. – 2007. – Vol. 61, № 3. – P. 153-160.
 167. Pereira, R.D. Angiogenesis in the Placenta: The role of Reactive Oxygen Species Signaling / Pereira R.D. [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2015. – doi: 10.1155/2015/814543.
 168. Phipps, E. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines / Phipps E. [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol.6. – №11(6). – P.1102-1113.
 169. Pinheiro, M.B. Severe preeclampsia: association of genes polymorphisms and maternal cytokines production in Brazilian population / M. B. Pinheiro [et al.] // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 71, № 2. – P. 232-237.
 170. Powers, R.W. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia and risk of adverse pregnancy outcome / R.W. Powers [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 374–381.
 171. Prochazka, M. Markers of endothelial activation in preeclampsia / M. Prochazka [et al.] // *Clin Lab*. – 2015. – Vol. 61, № 1-2. – P. 39-46.
 172. Ramsay, J.E. Enhancement of endothelial function by pregnancy / J.E. Ramsay [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 475–479.
 173. Raymond, D. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia / Raymond D., Peterson E. // *J. Obstet Gynecol Surv*. – 2011. – Vol. 66. – P. 497–

- 506.
174. Reddy, A. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia / Reddy A., Suri S., Sargent I.L., Redman C.W., Muttukrishna S. // PLoS One. – 2009. – Vol. 4. – P. 44-53.
 175. Redman, C.W. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view / Redman C.W., Sargent I.L. // Placenta. – 2009. – Vol. 30. – P. 38–42.
 176. Reis, Z.S. Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatals? / Z. S. Reis [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2010. – Vol. 32, № 12. – P. 584-590.
 177. Reister, F. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients / Reister F., Frank H.G., Heyl W., Kosanke G., Huppertz B., Schröder W., et al. // Placenta. – 1999. – Vol. 20(2–3). – P. 229–3310.
 178. Reslan, O.M. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia / Reslan O.M., Khalil R.A. // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. – 2010. – Vol. 8. – P. 204–26.
 179. Romao, M. TLR-4 expression and pro-inflammatory cytokine production by peripheral blood monocytes from preeclamptic women / M. Romao [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 276-283.
 180. Sakar, M.N. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension / M.N. Sakar [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, № 16. – P. 1907-1911.
 181. Savvidou, M.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and maternal vascular adaptation to pregnancy / M.D. Savvidou [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 1289-1293.
 182. Schiff, E. Conservative management of severe preeclampsia remote from term / Schiff E., Friedman S.A., Sibai B.M. // Obstet Gynecol. – 1994. Vol. 84. – P. 626–630.
 183. Schoen, J.C. Headache in pregnancy: An Approach to Emergency Department

- Evaluation and Managment / Schoen J.C., Cmpbell R.L., Sadosty A.T. // Western Journal of Emergency Medicine. – 2015. – Vol.2. – P.291-299.
184. Schonkeren, D. Differential distribution and phenotype of decidual macrophages in preeclamptic versus control pregnancies / Schonkeren D., van der Hoorn M.L., Khedoe P., Swings G., van Beelen E., Claas F., et al. // Am J Pathol. – 2011. – Vol. 178(2). – P. 709–1710.
 185. Serrano, N.C. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia a multicenter case-control study / N.C. Serrano [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 702- 707.
 186. Sharma, A. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre- eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women / A. Sharma [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 58, № 1. – P. 21-30.
 187. Shengxu, Li Childhood Risk Factors and Pregnancy-Induced Hypertension: The Bogalusa Heart Study / Shengxu Li, Xu Xiong, Emily Harville, Tao Zhang, Dianjianyi Sun et al. // Am J Hypertens. – 2016. – Vol. 29(10). – P. 1206-11.
 188. Sibai, B. Preeclampsia / Sibai B., Dekker G., Kupfermic M. // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
 189. Sibai, B.M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester / Sibai B.M., Akl S., Fairlie F., Moretti M. // Am J Obstet Gynecol. – 1990. – Vol. 163. – P. 733–738.
 190. Sibai, B.M. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial / Sibai B.M., Mercer B.M., Schiff E., et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1994. – Vol. 171. – P. 818–22.
 191. Sibai, B.M. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / Sibai B.M., Stella C.L. // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol 200:481.e1-481.e7.
 192. Sibai, B.M. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications / Sibai B.M., Barton J.R. // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 514-19.
 193. Sibai, B.M. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in mid-trimester / Sibai B.M., Taslimi M., Abdella T.N. et all.

- // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1985. – Vol. 152. – P. 32-7.
194. Sibai, B.M. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study / Sibai B.M., Gordon T., Thom E., Caritis S.N., Klebanoff M., McNellis D., Paul R.H. // The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol. – 1995. – Vol. 172. – P. 642–648.
 195. Singh, A. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of pre-eclampsia / A. Singh [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2010. – Vol. 63, № 3. – P. 244-251.
 196. Skjaerven, R. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort / R. Skjaerven [et al.] // British Medical Journal. – 2005. – Vol. 331, № 7521. – P. 877–879.
 197. Sohlberg, S. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia / S. Sohlberg [et al.] // Am J Hypertens. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 120-125.
 198. Sohlberg, S. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study / S. Sohlberg [et al.] // Placenta. – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 202-206.
 199. Song, L. Association between Interleukin-10 gene polymorphisms and risk of early-onset preeclampsia / L. Song, M. Zhong // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 11659-11664.
 200. Sowmya, S. Evaluation of Interleukin-10 (G-1082A) Promoter Polymorphism in Preeclampsia / S. Sowmya [et al.] // J Reprod Infertil. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 62-66.
 201. Stonek, F. A tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism and pregnancy complications: results of a prospective cohort study in 1652 pregnant women / F. Stonek [et al.] // Reprod Sci. – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 425-429.
 202. Stonek, F. Absence of an association of tumor necrosis factor (TNF)-alpha G308A, inter- leukin-6 (IL-6) G174C and interleukin-10 (IL-10) G1082A polymorphism in women with preeclampsia / F. Stonek [et al.] // J Reprod Immunol. – 2008. – Vol. 77, № 1. – P. 85-90.

203. Stonek, F. Interleukin-10 -1082 G/A promoter polymorphism and pregnancy complications: results of a prospective cohort study in 1,616 pregnant women / F. Stonek [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 430-433.
204. Svensson-Arvelund, J. The placenta in toxicology. Part II: systemic and local immune adaptations in pregnancy / Svensson-Arvelund J., Ernerudh J., Buse E., Cline J.M., Haeger J.D., Dixon D., et al. // *Toxicol Pathol.* – 2014. – Vol. 42(2). – P. 327–3810.
205. Swamy, M.K. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of severe preeclampsia between 24 and 34 week of gestation / Swamy M.K., Patil Kamal, Nageshu Shailaja. // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* – 2012. – Vol. 62(4). – P. 413–418.
206. Taylor, R.N. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies / Taylor R.N., Grimwood J., Taylor R.S., McMaster M.T., Fisher S.J., North R.A. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. – P. 177-82.
207. The FIGO textbook of pregnancy hypertension / Magee L.A., von Dadelszen P., Stones W. // UK: The Global Library of Women's Medicine – 2016.
208. Tidwell, S.C. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia / Tidwell S.C., Ho H.N., Chiu W.H., Torry R.J., Torry D.S. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 1267-72.
209. Tinsley, J.H. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats / J. H. Tinsley [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 3. – P. 713-719.
210. Valdes, G. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy / G. Valdes [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 79-85.
211. Valensise, H. Early and late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease / H. Valensise [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 873-880.
212. Van der Merwe, J.L. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease – what does the placenta reveal? / J. L. van der Merwe [et al.] // *Hypertens*

- Pregnancy. – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 457-467.
213. Wallace, A.E. Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells: a remodelling partnership / Wallace A.E., Fraser R., Cartwright J.E. // *Hum Reprod Update*. – 2012. Vol. 18(4). – P.458–471.
 214. Wheeler, T. Relationship between maternal serum vascular endothelial growth factor concentration in early pregnancy and fetal and placental growth / Wheeler T., Evans P.W., Anthony F.W., Godfrey K.M., Howe D.T., Osmond C. // *Hum Reprod*. – 1999. – Vol. 14. – P.1619-23.
 215. Wilczynski, J.R. Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia / Wilczynski J.R., Tchórzewski H., Banasik M., Głowacka E., Wieczorek A., Lewkowicz P., et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2003. – Vol. 109(1). – P. 8–15.
 216. Williams, P.J. Altered decidual leukocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy / Williams P.J., Bulmer J.N., Searle R.F., Innes B.A., Robson S.C. // *Reproduction*. – 2009. – Vol. 138(1). – P. 177–84.
 217. Wright, D. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history / D. Wright [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2015. – Vol. 213, № 1. – P. 62-72.
 218. Wu, Y. Vascular endothelial growth factor receptor 1, a therapeutic target in cancer, inflammation and other disorders / Wu Y., Zhu Z. // *Curr Med Chem*. – 2009. – Vol.16. – P. 2890-8.
 219. Xie, C. A meta-analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia / C. Xie [et al.] // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 550-559.
 220. Yu, Ch.K.H. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) and development of pre-eclampsia: a case-control study and a meta-analysis / Ch.K.H. Yu [et al.] // *Pregnancy and Childbirth*. – 2006. – Vol. 6. – P. 7-14.
 221. Zhang, J. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension / Zhang J., Zeisler J., Hatch M.C., Berkowitz G. // *Epidemiol Rev*. – 1997. – Vol. 19. – P. 218–232. 179.

222. Zhang, J. Z. Risk factors of recurrent preeclampsia and its relation to maternal and offspring outcome / J. Z. Zhang, J. He // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 258-263.
223. Zhong, Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction / Zhong Y., Tuuli M., Odibo A.O. // Prenat Diagn. – 2010. – Vol. 30(4). – P. 293-308. ^[1]_{SEP}
224. Zhong, Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis / Y. Zhong [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 191-201.
225. Zhong, Y. Serum screening in first trimester to predict preeclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis / Yan Zhong, Fufan Zhu, Yiling Ding // Pregnancy and Childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 191.
226. Zhou, L. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNFalpha with pre-eclampsia in Chinese women / Zhou L. [et al.] // Inflamm Res. – 2016. – Vol. 65, № 9. – P. 717-724.