doi: 10.17116/repro201723196-102

Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы)

Е.Д. МИРОШИНА, асп. Н.В. ТЮТЮННИК, зав. отд. Н.В. ХРАМЧЕНКО, асп. Д.К. ХАРЧЕНКО, д.м.н., зав. отд. Н.Е. КАН

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» (дир. — акад. РАН Г.Т. Сухих) Минздрава России, Москва, Россия, 117997

В обзоре литературы рассматривается информативность ряда современных методов диагностики преэклампсии (в том числе лабораторных, функциональных), представлены наиболее значимые прогностические маркеры ранней и поздней преэклампсии. Изучение механизмов патогенеза преэклампсии позволит разработать наиболее эффективную и стандартизованную схему диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: преэклампсия, ультразвуковая допплерография, маркеры преэклампсии, маточные артерии, диагностика, плацента.

Modern diagnostic methods of preeclampsia (a review)

E.D. MIROSHINA, N.V. TYUTYUNNIK, N.V. KHRAMCHENKO, D.K. KHARCHENKO, N.E. KAN

Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov Research Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 117997

In this review the actual diagnostic methods of preeclampsia and their predictive value are analyzed. The most informative markers of early and late preeclampsia are presented. Learning the pathogenesis of this disease may provide the most effective and standardized diagnostic of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, doppler ultrasonography, markers of preeclampsia, uterine arteries, diagnostic, placenta.

Преэклампсия (ПЭ) является одним из самых тяжелых осложнений беременности. По данным ВОЗ, распространенность преэклампсии в 7 раз выше в развивающихся (2,8%), чем в развитых странах (0,4%) [1]. Данное заболевание является одной из трех основных причин материнской заболеваемости и смертности во всем мире [2]. По данным Минздрава России [3], гипертензивные осложнения беременности занимают четвертое место в списке причин материнской смертности.

ПЭ может приводить к развитию плацентарной недостаточности, задержке роста плода, что в свою очередь ведет к увеличению частоты преждевременных родов и повышению частоты оперативного родоразрешения и др. [4]. В настоящее время существует много методов диагностики этого осложнения, однако ни один из них не является абсолютно достоверным. В связи с этим целесообразно проведение дальнейших исследований по определению наиболее информативных методов на основе современных представлений о патогенезе данной патологии.

ПЭ является мультисистемным патологическим состоянием, возникающим во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующимся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (⩾0,3 г/л в суточной моче), нередко, отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [5].

В зависимости от срока беременности принято выделять раннюю (возникшую до 34 нед) и позднюю (после 34 нед) ПЭ [6]. Однако многие зарубежные авторы [7] считают ранней ПЭ, ведущую к родоразрешению до 34 нед, а поздней ПЭ, ведущую к родоразрешению после вышеуказанного срока беременности. По степени тяжести выделяют умеренно выраженную и тяжелую ПЭ [5]. При этом наиболее часто ранняя ПЭ бывает тяжелой, а поздняя — умеренно выраженной.

Целесообразность выделения двух вариантов течения ПЭ определяется тактикой ведения беременных: при умеренно выраженной ПЭ необходима госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности, в то время как при тяжелой ПЭ — родоразрешение практически немедленно после стабилизации состояния матери.

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: n_kan@oparina4.ru

Умеренно выраженная ПЭ характеризуется артериальной гипертензией: систолическое артериальное давление (САД) ⩾140 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) ⩾90 мм рт.ст., возникшей при сроке беременности более 20 нед у женщины с нормальным артериальным давлением в анамнезе и протеинурией ⩾0,3 г/л белка в 24-часовой пробе мочи.

Тяжелая ПЭ включает артериальную гипертензию (САД >160 мм рт.ст. или ДАД ⩾110 мм рт.ст.) при двукратном измерении с интервалом 6 ч в состоянии покоя, протеинурию ⩾5,0 г/л в суточной пробе мочи или ⩾3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом 6 ч, или значение 3+ по тест-полоске, олигурию <600 мл/сут, церебральные или зрительные симптомы (головная боль, мелькание мушек и т.д.), отек легких, цианоз, боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте, нарушение функции печени (повышение активности аланин-, аспартатаминотрансфераз), тромбоцитопению (< $100 \cdot 10^9$/л) и задержку внутриутробного роста плода [5].

Учитывая мультифакторность заболевания, невозможно выявить один его этиологический фактор, в связи с чем на сегодняшний день существует множество теорий патогенеза ПЭ.

Одной из основных является иммунологическая. Авторы этой теории полагают, что патогенез ПЭ включает нарушение материнского иммунного ответа на антигены плода [8]. Иммунная дезадаптация способствует нарушению инвазии трофобласта в децидуальную оболочку матки и может быть объяснением того, что женщины с ПЭ обычно первородящие. В пользу этой теории говорит и то, что частота заболеваемости ПЭ женщин, больных ВИЧ, но не получающих антиретровирусную терапию, меньше в сравнении с общей популяцией [9]. Макрофагальная инфильтрация препятствует нормальной инвазии трофобласта, тем самым способствуя развитию ПЭ. Генетические исследования полиморфизма рецепторов NK-клеток к киллер-иммуноглобулину (KIRs) и HLA-C гаплотипа плода показывают, что у пациентов с генотипом KIR-AA и HLA-C2 генотипом плода выше риск развития ПЭ [8].

Второй по распространенности является теория нарушения инвазии трофобласта и эндотелиальной дисфункции. Согласно данной теории, патогенез ПЭ представляется как двухэтапный процесс: первый этап начинается в I триместре с нарушения плацентации и инвазии трофобласта, сопровождающихся массивным апоптозом клеток цитотрофобласта [7, 10, 11]. Вследствие этого возникает второй этап — нарушение процессов ремоделирования гладкомышечных стенок спиральных артерий, которые остаются суженными (диаметр их у женщин с ПЭ составляет меньше $^1/_3$ диаметра таковых у женщин с нормально протекающей беременностью) и не могут обеспечить адекватную перфузию плаценты [10]. Возникающий при этом оксидативный стресс ведет к повреждению плаценты, а также морфологическим изменениям в ней. При этом выброс факторов воспаления и вазоактивных веществ вызывает повреждение эндотелия сосудов с развитием их спазма, что ведет к нарушениям микроциркуляции, гипоксии, гиповолемии, коагулопатии и иммунологическому дисбалансу. Увеличение проницаемости сосудов клинически выражается возникновением отеков и протеинурии, а гиповолемия и нарушение дилатационной способности сосудов ведут к повышению артериального давления и синдрому полиорганной недостаточности.

Гипоперфузия плаценты также приводит к гипоксии плода и, как следствие, задержке его роста и развития, так как эти процессы после 20 нед зависят непосредственно от развития плаценты. Однако, являясь самостоятельной нозологической единицей, задержка роста плода имеет сходные с ПЭ маркеры, что затрудняет дифференциальную диагностику [7, 10, 11]. При неосложненной беременности происходит ремоделирование спиральных артерий в низкорезистентные, дилатированные, ареактивные сосуды, что обеспечивает дальнейшее полноценное развитие плаценты и рост плода. При недостаточности второй волны инвазии трофобласта в маточно-плацентарном русле формируется высокорезистентный кровоток, а вазоконстрикция аркуатных артерий и проксимальных отделов спиральных артерий снижает перфузию межворсинчатого пространства [12]. Исследования также показали, что плацента при ПЭ выделяет в материнский кровоток избыток антиангиогенных факторов, которые вызывают распространенную эндотелиальную дисфункцию, в результате чего возникают гипертензия, протеинурия и другие системные проявления ПЭ [13, 14].

Таким образом, имеющиеся данные об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях ПЭ свидетельствуют о том, что на сегодняшний день необходим поиск методов ранней доклинической диагностики данного заболевания.

В настоящее время описано много предикторов (до 20 нед беременности) и маркеров (после 20 нед беременности) ПЭ, но ни один из них не является достаточно достоверным для котирования его как ведущего. При этом большое внимание сейчас уделяется функциональной диагностике, с помощью которой с высокой степенью вероятности определяются отклонения от нормальных показателей, соответствующие современным представлениям о патогенезе ПЭ.

Большинство исследователей считают необходимым включать в схемы ранней диагностики материнские характеристики. В первую очередь учитываются такие факторы риска развития ПЭ, как возраст моложе 20 лет или старше 40 лет, первая беременность, этническая принадлежность, многоплодная

беременность, ожирение, сахарный диабет, коагулопатии, хронические заболевания почек и ревматологические болезни (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) [15]. Есть указания на роль материнской кардиоваскулярной дисфункции в развитии ПЭ [16, 17]. Считается, что оценка материнских характеристик наиболее эффективна в прогнозировании ранней ПЭ (Ib), причем в комбинации с биомаркерами предиктивная способность модели увеличивается в разы [18].

В современной практике используются следующие биохимические маркеры ПЭ:

PAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы — гликопротеин плазмы крови, первично синтезируемый в плаценте. Наряду с использованием его как маркера анеуплоидий в комбинации с хорионическим гонадотропином человека (чХГ) и врожденного порока развития (ВПР) показана также высокая предиктивная способность PAPP-A (PR ранней ПЭ до 93% в комбинации с другими маркерами) в отношении прогнозирования ПЭ, особенно ранней (Ib), синдрома задержки роста плода (СЗРП), преждевременной отслойки плаценты и мертворождения при определении в I триместре беременности [19].

PlGF — плацентарный фактор роста — белок, синтезируемый плацентой, фактор роста эндотелия сосудов; является высокочувствительным и специфичным прогностическим показателем риска развития ПЭ уже на ранних сроках беременности. D. Gallo и соавт. [20] в своем исследовании выявили, что этот маркер, определяемый на 11—13-й неделе гестации в комбинации с пульсационным индексом (ПИ) маточных артерий (МА) и средним артериальным давлением, в 89% случаев является предиктором ранней ПЭ и в 99% случаев, если определяется на 19—24-й неделе. Т.Ю. Иванец и соавт. [21] также показали, что определение в I триместре беременности сывороточного PlGF в сочетании с допплерометрией МА позволяет увеличить эффективность скрининга ранней ПЭ.

SFLT-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 — белок, вырабатываемый плацентой. Белок SFlt-1 способен связывать и нейтрализовывать ангиогенные факторы, необходимые для нормального формирования сосудов плаценты, такие как VEGF (рецептор фактора роста эндотелия сосудов, от англ. vascular endothelial growth factor) и плацентарный фактор роста (PlGF). При связывании VEGF и PlGF с sFlt-1 они становятся неспособными взаимодействовать со своими рецепторами на клетках эндотелия и поэтому теряют свою нормальную функцию. Таким образом, по функции sFlt-1 относится к антиангиогенным факторам (к этой группе также относится растворимый эндоглин).

При нормально протекающей беременности уровень sFlt-1 остается стабильно низким вплоть до 33—36 нед беременности, после чего он возрастает примерно на 145 пг/мл в неделю вплоть до родов. Напротив, при ПЭ уровень sFlt-1 повышен, а уровень VEGF и других факторов роста снижен. Считается, что этот дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов является одной из причин развития ПЭ. Степень повышения уровня sFlt-1 различается при ранней и поздней ПЭ. Так, по сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с ранней ПЭ (Ia) уровень sFlt-1 в крови повышен в 43 раза, а с поздней — в 3 раза. Повышение уровня sFlt-1 фиксируется за 5 нед до клинических проявлений ПЭ. Этим изменениям в свою очередь предшествует низкая плазменная концентрация свободного PlGF, отмечающаяся на 13—16-й неделе беременности (PR ранней ПЭ до 87,7% в комбинации с другими маркерами) [7, 22]. Таким образом, обнаружение изменений в соотношении уровня PlGF и sFlt-1 в течение беременности имеет значение для подтверждения диагноза ПЭ (чувствительность — 89%, специфичность — 97%) [23].

AFP (альфа-фетопротеин) — главный плазменный белок плода, продуцируемый его желточным мешком и печенью. AFP, по-видимому, является фетальным аналогом сывороточного альбумина — они имеют похожие физические свойства и их присутствие обратно пропорционально. Необъяснимое другими причинами повышение уровня сывороточного AFP (возможно также в сочетании с β) во II триместре является предиктором ранней ПЭ [22, 24].

чХГ — гормон, продуцируемый клетками трофобласта с 10—12-го дня после зачатия. Установлено, что чХГ стимулирует ангиогенез, поэтому сегодня повышение его концентрации во II триместре >3 МоМ также входит в критерии ПЭ, по данным клинических рекомендаций РФ 2013 г. [24, 25].

IMA — ишемически измененный альбумин — новый маркер ПЭ во II триместре. Проведенные исследования показали его высокую предиктивную способность при измерении на 20—24-й неделе беременности, причем независимо от материнских характеристик, данных допплерографии и других лабораторных методов исследования [26].

Последние исследования показали значимость определения HbF — фетального гемоглобина. Установлено, что увеличенная продукция данного маркера может являться одним из этиологических факторов ПЭ. Более того, в комбинации с A1M (гемскэвенджер альфа1-микроглобулин) он может являться биомаркером ПЭ (PR любой ПЭ 69%) [27].

Следует отметить, что, несмотря на высокую прогностическую ценность, изолированное определение биохимических маркеров не всегда может обеспечить полноценный уровень диагностики ПЭ.

На сегодняшний день ультразвуковые методы диагностики прочно завоевали большую популярность благодаря неинвазивности, высокой инфор-

мативности и возможности быстрого получения результатов. Диагностика изменений плодовой и материнской гемодинамики позволяет своевременно предотвратить неблагоприятные исходы. Применение ультразвуковых допплерографических методов исследования может помочь в определении стадийности, прогнозировании течения ПЭ и оценке терапевтического воздействия различных медикаментов.

Одним из значимых методов диагностики ПЭ является оценка церебральной гемодинамики у матери. Ее изменение подтверждается данными аутопсий женщин, умерших от осложнений ПЭ. Исследование мозгового кровотока проводят методом транскраниальной допплерографии. При помощи данного метода по характеру и степени выраженности патологических изменений церебральной гемодинамики возможно прогнозировать риск развития ПЭ, определить степень тяжести данного заболевания, а также провести дифференциальную диагностику ПЭ от других состояний, сопровождающихся артериальной гипертензией. E. Franco-Macías и соавт. [28] показали, что средняя скорость кровотока в передней, средней и задней мозговых артериях увеличивается у женщин с ПЭ, а индексы периферического сосудистого сопротивления снижаются. Данный феномен объясняется срывом мозговой ауторегуляции, что характерно для беременных с ПЭ. Н.В. Храмченко и соавт. [29] приводят результаты изменений показателей гемодинамики в прямом синусе и базальных венах Розенталя при артериальной гипертензии у беременных. Авторы подчеркивают, что увеличение скоростных показателей кровотока в венозных сосудах мозга, косвенно указывающих на развитие внутричерепной венозной гипертензии, существенно усугубляет состояние у беременных с ПЭ и может приводить к серьезным последствиям.

Перспективным направлением диагностики ПЭ является изучение изменений гемодинамики сосудов глазничного бассейна у беременных женщин с ПЭ с помощью периорбитальной допплерометрии. Данный метод исследования представляет особую значимость вследствие того, что у пациенток с ПЭ бывают эпизоды нарушений зрительной функции, а в тяжелых случаях возможна отслойка сетчатки.

В публикациях последних лет зарубежных и отечественных авторов все большее внимание уделяется исследованию функции сердца у женщин с ПЭ. С началом бурного развития современного ультразвукового оборудования и новых технологий в эхокардиографии появилась возможность оценки функционального состояния сердца, позволяющая на ранних этапах выявлять минимальные нарушения работы сердца. С помощью новых методов эхокардиографии — тканевый допплер и speckle tracking, расширяющих фундаментальные представления о функции миокарда желудочков сердца, возможно установление ранних нарушений диастолической функции сердца у беременных с ПЭ до появления систолической дисфункции и клинических проявлений [30, 31]. Однако позитивным моментом является то, что изменения сердца при ПЭ обратимы. Это было отмечено в работе M. Al-Nashi и соавт. [32], указавших на отсутствие изменений в систолической и диастолической функции у женщин, перенесших ПЭ в отдаленном периоде.

Поражение почек при ПЭ остается актуальной проблемой в современном акушерстве и нефрологии, что обусловлено высокой распространенностью данной патологии (2—14% всех беременностей) и непредсказуемостью ее исхода. По данным Ф.К. Ахмедова и соавт. [33], оценка почечного кровотока позволяет выявить системные нарушения гемодинамики у беременных с ПЭ. Повышение сосудистого сопротивления с увеличением индекса резистентности (ИР) и систолодиастолического отношения (СДО) коррелирует со степенью тяжести заболевания, и поэтому может быть использовано в диагностических целях.

При ПЭ значимым является оценка фетоплацентарного кровотока. При этом наиболее полная информация может быть получена при одновременном исследовании кровотока в обеих МА, артериях пуповины, во внутренних сонных или магистральных артериях головного мозга. L. Guedes-Martins и соавт. [34] доказали, что нет большой клинической ценности в допплерографии у беременных группы низкого риска в отношении гипертензивных расстройств, однако в тех случаях, когда риск есть, важное значение имеет оценка кровотока МА в прогнозировании ПЭ и задержки роста плода, особенно ранних их форм. ПИ МА, по данным современных исследований [35], является наиболее показательным значением в допплерометрии. Однако по другим данным [36] наиболее чувствительным показателем нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения является возрастание индекса резистентности в исследуемых сосудах. Этот вопрос все еще нуждается в более детальном рассмотрении и проведении большего количества исследований.

Считается, что у беременных с ПЭ по мере нарастания степени тяжести заболевания наблюдается прогрессирующее уменьшение маточно-плацентарного кровообращения, а также что у беременных с эссенциальной гипертензией I стадии ПИ и ИР маточных артерий снижаются к III триместру. Некоторые исследователи [37] даже считают, что у беременных с ПЭ значения среднего артериального давления и ПИ МА обратно пропорциональны гестационному сроку на момент родоразрешения.

Другим оцениваемым показателем является скорость кровотока в МА. Измерение скорости кровотока МА с помощью допплерометрии показывает, что на протяжении второй половины неосложненной беременности численные значения индексов доп-

плерометрии кровотока в МА остаются практически стабильными и к концу беременности СДО не превышает 2,0 [38]. Однако такое СДО неоднозначно является точным показателем, так как в более поздних исследованиях авторы установили, что при нормальной беременности СДО менее 2,6. Превышение этого уровня ассоциировано с беременностью, осложненной мертворождением, преждевременными родами, задержкой роста плода и ПЭ. На кривой скорости кровотока МА может определяться ранняя диастолическая выемка, которая также может явиться предиктором ПЭ [39].

Важный диагностический признак — появление диастолической выемки на кривых скоростей кровотока в МА, возникающей в начале диастолы. За патологическую диастолическую выемку следует принимать только такое изменение кровотока, когда ее вершина достигает или находится ниже уровня конечной диастолической скорости. Установлено, что двойная выемка во II триместре беременности показывает прогрессирующее ухудшение кровотока МА и неблагоприятный исход беременности [40].

Существует мнение, что материнская венозная гемодинамика коррелирует с поздней протеинурией, однако достоверных данных, подтверждающих этот факт, все еще недостаточно [41, 42]. Несмотря на это, в настоящее время считается, что оценка венозного кровотока также важна в диагностике ПЭ [32].

Кроме того, при помощи функциональных методов проводят также диагностику состояния плода. Для оценки рисков ПЭ также используется ПИ средней мозговой артерии плода: отношение ПИ средней мозговой артерии плода к ПИ МА женщины может предсказывать перинатальный исход [43].

По данным А.М. Громовой и соавт. [44], значения СДО, ПИ и ИР в артерии пуповины у женщин с ПЭ достоверно превышают таковые у здоровых беременных и увеличиваются в зависимости от тяжести патологии. При ПЭ тяжелой степени отмечается критическое состояние кровотока в сосудах пуповины. Исследования показали, что 3D допплерография и компьютерный анализ кальцификации плаценты могут быть использованы в диагностике и оценке тяжести ПЭ и СЗРП. Кроме того, ПИ МА независимо от гестационного срока является очень эффективным предиктором гистологических изменений плаценты [10, 14, 45].

Еще одной современной методикой, описанной B.Osmanski и соавт. [46], является ультрабыстрая допплерография, представляющая новый способ диагностики, с помощью которой можно воссоздать высококачественную карту васкуляризации плаценты без применения контрастных веществ. Это позволяет дифференцировать материнский и фетальный кровоток по пульсации сосудов (авторы полагают, что материнские сосуды не пульсируют в отличие от фетальных, поэтому можно дифференцировать сосуды по скорости кровотока). Очевидно, что изменения материнских артерий, регистрируемые по данным этого исследования, могут иметь большое значение в диагностике задержки роста плода и ПЭ [47].

Наиболее перспективным на сегодняшний день считается создание моделей скрининга, включающих как биомаркеры, так и клинические данные. В связи с этим разработано немало схем такой диагностики. Но даже среди них до сих пор не представляется возможным выделить единую, которой могло бы придерживаться все медицинское сообщество.

Так, в обзорной статье U. Anderson и соавт. [47] рассмотрено 6 исследований последних 5 лет и выбраны наиболее эффективные схемы диагностики ПЭ в I триместре: лучше всего прогнозирует раннюю (Ib) ПЭ модель, включающая PAPP-A и P1GF в сочетании с САД, ПИ и ИР МА, а также материнские характеристики. В отношении других вариантов ПЭ лучше проявила себя схема с HbF и A1M, которая прогнозирует как раннюю, так и позднюю ПЭ, а также не зависит от показателей допплерографии. С учетом отсутствия обзоров и метаанализов исследований таких моделей во II и III триместрах данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, результаты анализа данных современных исследований показывают, что на сегодняшний день, несмотря на множество методов диагностики, все еще актуальна проблема выделения среди них наиболее эффективного, который бы обеспечил наиболее достоверную оценку тяжести и прогноз развития ПЭ. Вышеуказанное обосновывает необходимость дальнейшего поиска наиболее информативных методов ранней диагностики ПЭ, направленной на возможность своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. World Health Report 2005: make every mother and child count. Geneva (Switzerland): WHO. 2005.
2. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012 Feb;36(1):56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011
3. Запорожец Э.Е., Шувалова М.П., Цымлякова Л.М., Фролова О.Г., Огрызко Е.В., Суханова Л.П. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма №32 за 2012 г. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ

«НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 2013;48-50, 59-61. [Zaporozhets EE, Shuvalova MP, Tsymlyakova LM, Frolova OG, Ogryzko EV, Sukhanova LP. Key performance indicators of services for maternal and child health in the Russian Federation. Statistical Form 32 for the year 2012. M.: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, FGBU «NTsAGIP im. V.I. Kulakova» Minzdrava Rossii, FGBU «TsNIIOIZ» Minzdrava Rossii. 2013;48-50, 59-61. (In Russ.)].

4. World Health Organization. *WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia*. Geneva (Switzerland): WHO. 2011.

5. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Башмакова Н.В., Баев О.Р., Кан Н.Е., Клименченко Н.И., Макаров О.В., Никитина Н.А., Петрухин В.А., Пырегов А.В., Рунихина Н.К., Сидорова И.С., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С., Холин А.М., Шмаков Р.Г., Шешко Е.Л. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде, преэклампсия, эклампсия. *Клинические рекомендации (протокол). МЗ РФ.* М. 2014;23. [Sukhikh GT, Serov VN, Adamyan LV, Filippov OS, Bashmakova NV, Baev OR, Kan NE, Klimenchenko NI, Makarov OV, Nikitina NA, Petrukhin VA, Pyregov AV, Runikhina NK, Sidorova IS, Tetruashvili NK, Tyutyunnik VL, Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Shmakov RG, Sheshko EL. Hypertensive disorders in pregnancy, during labor and postpartum, preeclampsia, eclampsia. *Clinical guidelines (protocol) MZ RF.* M. 2014;23 (In Russ.)].

   Доступно по: http://www.mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/015_2014.pdf

   Ссылка доступна на 11.10.2016

6. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013;10:4-11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Early and late pre-eclampsia: a paradigm for the pathobiology and clinical practice. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;10:4-11. (in Russ)].

7. Anderson UD, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. First trimester prediction of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Sep;17(9):584.

   doi: 10.1007/s11906-015-0584-7

8. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:173-192.

   doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149

9. Mattar R, Amed AM, Lindsey PC, Sass N, Daher S. Preeclampsia and HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Dec 1;117(2):240-241.

   doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.04.014

10. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia — from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life*. 2015;8:Spec Issue:62-65.

11. Mose JC. The role of maternal & fetal doppler in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Jul;4(3):242.

    doi: 10.1016/j.preghy.2014.04.010

12. Грищенко В.И., Липко О.П. Современный взгляд на патогенез и лечение преэклампсии. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2008;2(11):4-7. [Grischenko VI, Lipko OP. The modern view of the pathogenesis and treatment of preeclampsia. *Meditsinskie aspektyi zdorovya zhenschinyi*. 2008;2(11):4-7. (In Russ.)].

13. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T. 2006. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642-649.

    doi: 10.1038/nm1429

14. Moran MC, Mulcahy C, Zombori G, Ryan J, Downey P, McAuliffe FM. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec;195:12-17.

    doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023

15. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-799.

    doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17987-2

16. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation*. 2014;130(8):703-714.

    doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003664

17. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014;130(6):475-483.

    doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554

18. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11—13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):66-74.

    doi: 10.1002/pd.2660

19. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41-55.

    doi: 10.1111/1471-0528.13096

20. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19—24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Nov 25.

    doi: 10.1016/j.ajog

21. Холин А.М., Иванец Т.Ю., Ходжаева З.С., Гус А.И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и допплерометрии маточных артерий. *Акушерство и гинекология*. 2015;5:42-48. [Kholin AM, Ivanets TYu, Khodzhaeva ZS, Gus AI. Screening of early preeclampsia in the first trimester of pregnancy on the basis of combined estimate of maternal serum placental growth factor and uterine artery Doppler. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;5:42-48 (In Russ.)].

22. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting wilson and jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4):317-319.

    doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0042-96862008000400018

23. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Гончарова Е.А., Ходжаева З.С., Вавина О.В. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности. *Проблемы репродукции*. 2012;3:83-87. [Ivanets TYu, Alekseeva ML, Goncharova EA, Khodzhaeva ZS, Vavina OV. Preeclampsia markers in I and II trimesters of pregnancy. *Problemy reproduktsii*. 2012;3:83-87. (In Russ.)].

24. Yliniemi A, Makikallio K, Korpimaki T, Kouru H, Marttala J, Ryynanen M. Combination of PAPP-A, fhCGβ, AFP, PlGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015 Jun 11;9:13-20.

    doi: 10.4137/CMRH.S21865

25. Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Münstedt K, Rao CV, Lang U, Preissner KT. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):5290-5296.

    doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020642

26. Doğan K, Guraslan H, Çankaya A, Dağdeviren H, Ekin M. Ischemia-Modified Albumin (IMA): A Novel Marker for Preeclampsia Independent of Uterine Artery Notching Identified by Doppler Ultrasound. *Hypertens Pregnancy*. 2015 Nov; 34(4):516-524.

    doi: 10.3109/10641955.2015.1096371

27. Anderson UD, Olsson MG, Rutardottir S, Centlow M, Kristensen KH, Isberg PE, Thilaganathan B, Akerström B, Hansson SR. Fetal hemoglobin and alpha1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):520.e1-e5.

doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.058

28. Franco-Macías E, Quesada CM, Cayuela-Domínguez A, Miranda-Guisado ML, Stieffel García-Junco P, Gil-Peralta A. Anomalies in brain haemodynamics in pre-eclamptic expectant mothers. *Rev Neurol*. 2003 Oct 1-15;37(7):615-618.

29. Храмченко Н.В., Шифман Е.М., Гус А.И. Сосудистые изменения глазничного бассейна у беременных женщин с преэклампсией. *Акушерство и гинекология*. 2012;1:17-22. [Khramchenko NV, Shifman EM, Gus AI. Vascular changes in the orbital pool in pregnant women with preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;1:17-22. (In Russ.)].

30. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension*. 2011;57:85-93.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 110.162321

31. Cong J, Fan T, Yang X, Shen J, Cheng G, Zhang Z. Maternal cardiac remodeling and dysfunction in preeclampsia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;31(7):1361-1368.

doi: 10.1007/s10554-015-0694-y

32. Al-Nashi M, Eriksson MJ, Östlund E, Bremme K, Kahan T. Cardiac structure and function, and ventricular-arterial interaction 11 years following a pregnancy with preeclampsia. *J Am Soc Hypertens*. 2016 Apr;10(4):297-306.

doi: 10.1016/j.jash.2016.01.012

33. Ахмедов Ф.К., Туксанова Д.И., Аваков В.Е., Нажмутдинова Д.К., Негматуллева М.Н. Особенности почечного и печеночного кровотока у беременных с преэклампсией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013;7:47-50. [Akhmedov FK, Tuksanova DI, Avakov VE, Nazhmutdinova DK, Negmatulleva MN. Features of renal and hepatic blood flow in pregnant women with preeclampsia. *International Journal of Applied and Basic Researches*. 2013;7:47-50. (In Russ.)].

34. Guedes-Martins L, Cunha A, Saraiva J, Gaio R, Macedo F, Almeida H. Internal iliac and uterine arteries Doppler ultrasound in the assessment of normotensive and chronic hypertensive pregnant women. *Sci Rep*. 2014 Jan 21;4:3785.

doi: 10.1038/srep03785

35. Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Muramoto M, Takita H. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 May;45(5):539-543.

doi: 10.1002/uog.14633

36. Guedes-Martins L, Saraiva J, Felgueiras Ó, Carvalho M, Cerdeira A, Macedo F. Uterine artery impedance during puerperium in normotensive and chronic hypertensive pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jun;291(6):1237-1246.

doi: 10.1007/s00404-014-3560-6

37. Tayyar A, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risk model in screening for preeclampsia by mean arterial pressure and uterine artery pulsatility index at 30—33 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(1):18-27.

doi: 10.1159/000360792

38. *Акушерство: национальное руководство*. Под ред. Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М., Айламазяна Э.К. М: ГЭОТАР-Медиа. 2013. [Kulakov VI, Radzinskii VE, Savel'eva GM, Ailamazyan EK. (eds.). *Obstetrics: national guideline*. Moscow: GEOTAR-Media. 2013. (In Russ.)].

39. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable metaanalysis. *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):701-711.

doi: 10.1503/cmaj.070430

40. Polat I, Gedikbasi A, Kiyak H, Gulac B, Atis A, Goynumer G, Dundar O, Ark C. Double notches: association of uterine artery notch forms with pregnancy outcome and severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015 Feb;34(1):90-101.

doi: 10.3109/10641955.2014.982330

41. Gyselaers W, Tomsin K, Staelens A, Mesens T, Oben J, Molenberghs G. Maternal venous hemodynamics in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Jun 23;14:212.

doi: 10.1002/uog.13427. doi: 10.1186/1471-2393-14-212

42. Mesens T, Tomsin K, Oben J, Staelens A, Gyselaers W. Maternal venous hemodynamics assessment for prediction of preeclampsia should be longitudinal. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(3):311-315.

doi: 10.3109/14767058.2014.916673

43. Adiga P, Kantharaja I, Hebbar S, Rai L, Guruvare S, Mundkur A. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Reprod Med*. 2015(614747):2356-7104.

doi: 10.1155/2015/614747

44. Громова А.М., Лихачев В.К., Добровольская Л.Н., Мартыненко В.Б., Макаров О.Г. Динамика изменений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах при преэклампсии. *Журнал Мир медицины и биологии*. 2011;2(7):111-114. [Gromova AM, Likhachev VK, Dobrovol'skaya LN, Martynenko VB, Makarov OG. Dynamics of changes of blood flow in utero-placental and fetal-placental basins in preeclampsia. *Zhurnal Mir meditsiny i biologii*. 2011;2(7):111-114. (In Russ.)].

45. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early and late preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 May;47(5):580-585.

doi: 10.1002/uog.15799

46. Osmanski BF, Lecarpentier E, Montaldo G, Tsatsaris V, Chavatte-Palmer P, Tanter M. Discriminative imaging of maternal and fetal blood flow within the placenta using ultrafast ultrasound. *Sci Rep*. 2015 Sep 16;5:13394.

doi: 10.1038/srep13394

47. Anderson UD, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. First trimester prediction of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Sep;17(9):584.

doi: 10.1007/s11906-015-0584-7