

федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХЛЕСТОВА
Галина Владимировна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ
РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ И ВАЗОПРЕССИН-
АКВАПОРИНОВОЙ СИСТЕМ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор Баев Олег Радомирович

кандидат биологических наук
Красный Алексей Михайлович

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Актуальность темы	4
Степень разработанности темы исследования.....	4
Научная новизна исследования	7
Практическая значимость.....	8
Основные положения, выносимые на защиту.....	9
Личный вклад автора	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	10
Апробация работы.....	10
Внедрение результатов работы в практику	10
Структура и объем диссертации.....	11
Глава 1. Современные представления о преэклампсии (обзор литературы)	12
1.1. Патогенетические особенности преэклампсии.....	12
1.2. Водный гомеостаз при неосложненном течении беременности и преэклампсии	19
1.2.1. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе преэклампсии	19
1.2.2. Роль вазопрессина и аквапорина 2 в развитии преэклампсии	27
1.2.3. Электролитный состав крови у беременных с преэклампсией....	30
1.3. Современные методы прогнозирования преэклампсии.....	35
Глава 2. Материалы и методы.....	40
2.1. Материалы исследования	40
2.2. Клинико-анамnestическая характеристика пациенток.....	41
2.3. Дизайн исследования	53
2.4. Методы исследования.....	56
2.4.1. Общеклинические методы исследования.....	56
2.4.2. Инструментальные методы исследования	58
2.4.3. Дополнительные лабораторные исследования	59
2.5. Методы статистической обработки данных.....	60
Глава 3. Результаты исследований	62
3.1.1. Клинико-анамnestическая характеристика обследованных женщин	62
3.1.2. Особенности течения беременности и родов у обследованных женщин	68

3.1.3. Перинатальные исходы при преэклампсии и неосложненной беременности	75
3.2.1. Изменение уровней копептина, ренина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7 при преэклампсии и неосложненной беременности	78
3.2.2. Электролитный состав крови у беременных с преэклампсией....	84
3.3. Прогнозирование преэклампсии на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов и определения маркеров водно-электролитного гомеостаза	87
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	95
Выводы.....	110
Практические рекомендации	112
Список сокращений	114
Список литературы	116
Приложение. Алгоритм обследования и ведения беременных	137

Введение

Актуальность темы

На сегодняшний день, несмотря на прогресс медицинских технологий, многие вопросы, касающиеся проблемы преэклампсии (ПЭ), остаются малоизученными, а данные – спорными и противоречивыми. Излечить преэклампсию пока невозможно, поэтому основная цель – прогнозировать её развитие как можно раньше, предотвратить раннюю манифестацию осложнения и уменьшить выраженность клинических симптомов. Следовательно, актуален поиск предикторов для ранней диагностики преэклампсии и методик, которые дадут возможность прогнозировать развитие преэклампсии, чтобы своевременно провести прегравидарную подготовку и комплекс профилактических мероприятий [1]. Причина развития преэклампсии до сих пор не ясна и предполагается мультифакториальная природа этого осложнения. Согласно современным представлениям, преэклампсию рассматривают как недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям, которые возникают с развитием беременности [2]. Беременность требует перестройки гомеостаза организма, что сопровождается значительными изменениями сердечно-сосудистой системы и, в частности, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Степень разработанности темы исследования

Оценка состояния РААС у беременных имеет большое значение для изучения патогенеза таких осложнений, как преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия. Показано, что при преэклампсии экспрессия мРНК и синтез белка АПФ в плацентарной ткани значительно выше, чем у здоровых беременных [3]. Дисбаланс РААС может объяснять изменения электролитного состава плазмы крови при преэклампсии [4]. Имеются также данные о том, что рецептор ангиотензина (AT1-рецептор) активирует множественные внутриклеточные сигнальные пути, задействованные в развитии артериальной

гипертензии, дисфункции эндотелия и ремоделировании сосудистой стенки [5]. Также показана роль AT1-связывающей субстанции и аутоантител к AT1-рецепторам в развитии артериальной гипертензии, в том числе – во время беременности [6–8]. Однако роль ангиотензинов (1-7) и II при преэклампсии на сегодняшний день изучена недостаточно, в том числе отсутствуют данные о характере изменения их продукции с учетом степени тяжести преэклампсии.

Выработка вазопрессина происходит в ответ на повышение осмолярности плазмы крови и уровня артериального давления. Определение содержания вазопрессина в плазме и сыворотке крови нецелесообразно в связи с коротким периодом полураспада вазопрессина. Поэтому для оценки вазопрессинового звена регуляции водно-электролитного гомеостаза принято использовать копептин – инертную часть про-вазопрессина, которая продуцируется в эквимолярном соотношении с активным вазопрессином [9]. Повышение выработки вазопрессина ведет к вазоконстрикции и повышению реабсорбции воды почками за счет повышения содержания аквапорина 2 на мембрanaх собирательных трубочек почек [10], что, в конечном итоге, ведет к повышению артериального давления и объема циркулирующей крови. К настоящему времени нет однозначного мнения о роли копептина при физиологических изменениях системы водно-электролитного гомеостаза во время течения неосложненной беременности и патофизиологических изменениях его уровня при преэклампсии в зависимости от степени её тяжести. В связи с этим гиперактивация системы вазопрессин-аквапорин 2 может являться одним из ключевых механизмов патогенеза гипертензивных расстройств во время беременности.

Цель исследования: оптимизация прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основании оценки состояния ренин-ангиотензиновой и вазопрессин-аквапориновой систем.

Для достижения цели исследования поставлены следующие **задачи**:

1. На основе клинико-лабораторного исследования определить факторы риска развития преэклампсии, оценить особенности течения беременности, родов, материнские и перинатальные исходы у женщин с преэклампсией.
2. Изучить уровень копептина в плазме крови и уровень аквапорина-2 в моче у женщин с неосложненной беременностью и беременных с преэклампсией, а также оценить зависимость между степенью тяжести и сроками манифестации преэклампсии.
3. Определить значение уровней ренина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7 в плазме крови беременных в диагностике ранней и поздней преэклампсии.
4. Определить изменения электролитного состава плазмы крови у беременных с преэклампсией на фоне проведения магнезиальной терапии.
5. Разработать метод прогнозирования и диагностики преэклампсии на основе оценки состояния водного гомеостаза.

Научная новизна исследования

Впервые было проведено исследование уровней ренина, ангиотензина II, ангиотензина 1-7, копептина в плазме крови и аквапорина-2 в моче беременных при неосложненном течении беременности и преэклампсии с учетом ее фенотипа.

Было выявлено, что при неосложненной беременности уровень копептина возрастает постепенно с увеличением ее срока. В группе женщин с преэклампсией его уровень резко возрастает уже с 1 триместра беременности и превышает значение нормы в 1,5 раза ($p=0,041$).

Полученные результаты показали, что с увеличением срока гестации уровень ангиотензина II повышается. У женщин с ранней преэклампсией уровень ангиотензина II в 2,5 раза выше нормы ($p=0,0029$) и его повышение прямо коррелирует со степенью тяжести. При поздней преэклампсии нет различий в его содержании по сравнению с неосложненной беременностью.

С увеличением срока беременности уровень ангиотензина 1-7 постепенно снижается. При ранней преэклампсии уровень ангиотензина 1-7 ниже нормы в 2 раза ($p=0,0001$).

Обнаруженный характер изменений ангиотензина II и ангиотензина 1-7 свидетельствует о высокой предрасположенности беременных к гипертензивным нарушениям. Выраженное повышение ангиотензина II и снижение ангиотензина 1-7 при ранней форме в отсутствие этих изменений при поздней указывает на различия патогенеза двух фенотипов преэклампсии.

Практическая значимость

Предложенная математическая модель прогнозирования преэклампсии на основе оценки клинико-анамнестических факторов и уровня копептина в плазме крови женщин в 11-13 недель беременности позволяет выделить беременных группы высокого риска.

На основе полученных данных разработан калькулятор, учитывающий относительный вклад факторов риска и позволяющий прогнозировать преэклампсию, порог отсечки составил 0,2205 (чувствительность 77,22% и специфичность 85,06%).

Был разработан метод ранней диагностики преэклампсии с 20 недель беременности на основе клинико-анамнестических факторов, уровня копептина и соотношения ангиотензин II к ангиотензину 1-7 в плазме крови беременных женщин. Для расчета создан второй калькулятор (чувствительность 88,61% и специфичность 86,69%).

При коэффициенте прогнозирования более 0,2205 беременную следует отнести к группе женщин, которым показаны дополнительные меры обследования и, в частности, использование калькулятора ранней диагностики преэклампсии в 20 недель беременности.

При коэффициенте ранней диагностики более 0,217 беременных рекомендуется направить в консультативно-диагностический центр учреждения III группы оказания медицинской помощи для углубленного мультидисциплинарного обследования, включая оценку клинико-лабораторных параметров, допплерометрию, изучение суточных биоритмов АД (СМАД), консультирование смежными специалистами, что дает возможность своевременно начать мероприятия для предотвращения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Соответственно увеличению волемической нагрузки во время беременности постепенно возрастает содержание копептина, что отражает основную функцию вазопрессина как регулятора артериального давления, осмолярности и вязкости крови. При преэклампсии чрезмерно выраженное повышение уровня копептина наблюдается уже в ранние сроки беременности, что не соответствует волемическому профилю и свидетельствует о развитии нарушений в регуляции водно-электролитного гомеостаза.
2. При неосложненной беременности наблюдается умеренное повышение уровня ангиотензина II и снижение ангиотензина 1-7, что отражает увеличение объема циркулирующей крови. В сравнении с нормой при ранней преэклампсии содержание ангиотензина II увеличивается в 2,5 раза, тогда как уровень ангиотензина 1-7 снижается в 2 раза, что указывает на выраженную дисрегуляцию сосудистого тонуса и водно-электролитного баланса. При поздней преэклампсии уровень этих маркеров остается в пределах нормы.
3. При сравнении уровня содержания электролитов при неосложненной беременности и преэклампсии выявлена тенденция к снижению уровня натрия в группе преэклампсии, что коррелирует с повышением содержания ангиотензина II. Уровень содержания кальция, магния и калия не различался. На фоне магнезиальной терапии повышение уровня магния сопровождалось выраженным снижением кальция, что свидетельствует об их конкурирующем взаимодействии и определяет эффективность противосудорожной терапии.
4. Модель прогнозирования преэклампсии на основе учета факторов риска (возраст, индекс массы тела пациенток, паритет родов, преэклампсия в анамнезе) и уровня копептина (выше 108,5 нг/мл) позволяет прогнозировать данное осложнение в 11-13 недель беременности с чувствительностью 77,22% и специфичностью 85,06%. Модель ранней диагностики преэклампсии на основе учета вышеперечисленных факторов и показателей состояния водно-

электролитного гомеостаза (соотношение уровней ангиотензина II и ангиотензина 1-7) позволяет диагностировать развитие преэклампсии с 20 недель беременности с чувствительностью 88,61% и специфичностью 86,69%.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении тематики научной работы и ее методологической структуры, формулировке цели и задач, обобщении, анализе, статистической обработке полученных результатов, самостоятельно осуществлял обследование пациенток, участвовал в операциях в качестве ассистента. Автор выполнял анализ данных, полученных при проведении количественного иммуноферментного анализа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы была проведена на межклинической конференции и заседании аprobационной комиссии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанная на основании полученных результатов тактика прогнозирования и ранней диагностики ПЭ используется в практической

деятельности отделений ФГБУ "НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, были разработаны 2 патента. Полученные данные были представлены на Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения» (2017), X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме Мать и Дитя (2017), Maternal fetal neonatal medicine (April 2017), XXIX European Congress of Pathology (2017), XII Международный конгресс по репродуктивной медицине (2018), 26th European Congress of the European Board & College of Obstetrics and Gynecology (2018).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме и состоит из оглавления, списка принятых сокращений, введения, обзора литературы, глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 20 работ на русском языке и 127 работ на английском языке.

Глава 1. Современные представления о преэклампсии (обзор литературы)

1.1. Патогенетические особенности преэклампсии

Преэклампсия – тяжелое мультифакториальное осложнение беременности, сопровождающееся высокой частотой преждевременных родов, материнской и неонатальной смертности, а также отдаленных последствий [11].

Данная патология встречается у 5-7% беременных [12]. Согласно недавним сообщениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), преэклампсия является причиной около 70 000 случаев материнских и 500 000 младенческих смертей ежегодно во всем мире.

Гипертензия является одним из наиболее важных нарушений адаптации организма к беременности и крайне неблагоприятно влияет на исходы беременности [13]. Гипертензивные осложнения во время беременности различны в представлении, течении и патогенезе, и каждое из них должно рассматриваться как проявление клинического синдрома, а не как самостоятельная болезнь [14]. В течение последние нескольких десятилетий по мере изучения патофизиологических процессов, лежащих в основе данного осложнения и разработки лечебно-профилактических мероприятий уровень осложнений беременности, материнской и перинатальной смертности, связанный с этими нарушениями в развитых странах снизился. В других частях мира эти показатели всё ещё остаются высокими [15].

Преэклампсия – это гетерогенное заболевание, поражающее несколько органов и систем организма. Преэклампсия представляет большую опасность для матери и для плода, хотя тяжесть клинических проявлений при ее развитии после 36 недель беременности может варьировать. Риск неблагоприятного исхода для матери и плода значительно возрастает, когда преэклампсия развивается рано, при сроке гестации до 34 недель, или у беременных с отягощенной соматической патологией [16].

Рекомендации большинства научных организаций мира, включая ВОЗ, определяют преэклампсию как специфическое для второй половины

беременности (после 20 недель гестации) осложнение, которое диагностируют при возникновении артериальной гипертензии (140/90 мм рт. ст. и более) и протеинурии (свыше 0,3 г/сутки). По современной классификации отёчный синдром не включён в диагностические критерии преэклампсии, но имеет значение при оценке степени её тяжести. По времени манифестации преэклампсии выделяют раннюю (до 34 недель) и позднюю (после 34 недель) формы преэклампсии. Выявлены различия в клинической картине, морфологических и иммуногистохимических особенностях при ранней и поздней ПЭ, которые подтверждают гетерогенность этого мультисистемного расстройства, определяют различные патогенетические пути и различные исходы беременности при ранней и поздней ПЭ [17]. По тяжести течения выделяют умеренную и тяжелую формы. Умеренная ПЭ встречается у 3-8% беременных; из них в 1-2% случаях она приобретает тяжелое течение.

Клинические критерии тяжелой ПЭ (в дополнение к гипертензии и протеинурии), свидетельствующие о развитии полиорганной недостаточности [18–20]:

- цифры артериального давления 160/100 мм рт. ст. и выше, измеренного как минимум дважды с интервалом 6 ч в горизонтальном положении беременной;
- протеинурия 5 г/сутки и более или 3 г/л в отдельных порциях мочи, полученных дважды с разницей 4 ч и более;
- олигурия 500 мл/сутки и менее;
- отёк лёгких или дыхательная недостаточность (цианоз);
- боль в эпигастральной области или правом подреберье, ухудшение функций печени;
- зрительные нарушения, неврологическая симптоматика;
- тромбоцитопения;
- выраженная задержка роста плода.

Тяжелая преэклампсия часто сочетается с нарушением развития у плода. Причиной является недостаточное получение плодом питательных веществ вследствие фето-плацентарной сосудистой недостаточности, что приводит к замедлению роста и развития. Нарушение в питании плода могут быть настолько значимыми, что привести к его гибели [21].

Наиболее частыми осложнениями при ПЭ являются:

1. присоединение неврологических нарушений (проявляются головной болью, скотомой, болью в эпигастральной области);
2. олигурия (<500 мл / 24 часа);
3. отек легких;
4. тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100\ 000/\text{мм}^3$ при отсутствии других известных причин);
5. дисфункция печени (повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше 70 МЕ/л и/или повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше 70 МЕ/л);
6. развитие HELLP-синдрома (гемолиз, повышенные уровни ферментов печени, тромбоцитопения);
7. задержка внутриутробного роста плода;
8. эклампсия.

В настоящее время нет единого мнения по поводу патогенеза преэклампсии. Одним из важных факторов патогенеза данного состояния является нарушение ремоделирования маточных спиральных артерий [22]. В регуляции ремоделирования спиральных артерий принимают участие различные типы биологически активных молекул (гормоны, ростовые факторы, вазодилататоры, белки клеточной адгезии и протеазы). Одной из таких молекул является вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ, англ.– arginine vasopressin) – пептид, принимающий участие в регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса [9].

Гестационные гипертензивные расстройства и их осложнения входят с список основных причин неблагоприятных исходов для матерей и новорожденных.

Анализ материнской смертности от тяжелых форм преэклампсии и эклампсии показал, что основные причины смерти женщин по-прежнему связаны с несвоевременной диагностикой тяжелой преэклампсии, недооценкой тяжести (несмотря на раннее появление основных симптомов), недостаточным и несвоевременным обследованием (микроальбуминурия, суточная протеинурия, суточное мониторирование артериального давления, допплерометрия, маркеры активации эндотелия, признаки ДВС-синдрома, дистресса плода), запоздалым родоразрешением, ранним прекращением терапии (в том числе магнезиальной) после родоразрешения [23].

Предполагается, что, учитывая рост распространенности ожирения и метаболического синдрома у женщин детородного возраста, эта ситуация будет только ухудшаться [24, 25].

Диагностика преэклампсии остается проблемой, так как клинические проявления сильно варьируют, и болезнь часто прогрессирует в течение нескольких недель, прежде чем диагноз подтверждается. Основной целью диагностики является выявление начинающейся преэклампсии и предотвращение ее прогрессирования.

Клинический диагноз ПЭ обычно основан на определении неспецифических признаков и симптомов, главным образом, артериальной гипертензии и протеинурии [18, 26, 27]. Тем не менее, из-за того, что измерение концентрации белка в моче может быть неточным, а осложнения ПЭ часто развиваются до возникновения симптомов протеинурии, последние руководства рекомендуют устанавливать диагноз ПЭ на основе артериальной гипертензии и признаков дисфункции материнских органов, без протеинурии [28–30]. Кроме того, клинические проявления ПЭ крайне переменчивы, начиная от умеренной ПЭ с поздним началом при доношенном сроке беременности до тяжелой и быстро

прогрессирующей ПЭ с ранней манифестацией, вызывающей необходимость преждевременного, нередко экстренного завершения беременности. При этом может развиваться задержка внутриутробного роста плода и другая перинатальная патология. Эти особенности предполагают, что классические стандарты для диагностики ПЭ не являются достаточными для полноценного понимания всей сложности синдрома. Несомненно, надлежащее ведение беременных женщин с высоким риском ПЭ требует скорейшего и раннего обнаружения заболевания с целью своевременного направления пациенток в специализированные перинатальные центры для проведения терапии, направленной на пролонгирование осложненной беременности и улучшение материнских и перинатальных исходов [30, 31].

Повышение эффективности диагностики достигается путем одновременного учета нескольких факторов, которые связаны с преэкламсией, и расчетом для каждой женщины оценки персонализированного риска. Факторы, влияющие на риск развития ПЭ, были выделены ещё в начале прошлого века. Наиболее часто выделяют паритет [31], наследственность, ПЭ в анамнезе [24, 28], сахарный диабет [32], хроническую артериальную гипертензию [33], возраст матери [24], индекс массы тела (ИМТ) [33], этническую принадлежность [34], а также социально-экономический статус [24]. Тем не менее, лишь сравнительно недавно была проведена статистическая оценка индивидуального риска развития преэклампсии [35, 36], что позволило включить в алгоритмы скрининга в первом триместре беременности дополнительные маркеры, такие как данные допплерометрии маточных артерий и биомаркеры сыворотки материнской крови [28, 35, 37–45]. По результатам исследования факторов риска развития преэклампсии у беременных, у которых профилактика ПЭ оказывается безуспешна, можно судить не только о тех проблемах, которые существуют в области профилактики этого осложнения беременности, но и о существовании дополнительных факторов риска, требующих отдельного внимания.

В последнее время наибольшее внимание занимает вопрос о целесообразности назначения во время скрининга первого триместра

профилактики низкими дозами аспирина, антиоксидантами, витаминами и препаратами кальция для профилактики ПЭ. У женщин, начавших терапию низкими дозами аспирина в 16 недель, было отмечено снижение частоты преэклампсии и задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) на 50% [18, 46, 47]. Эффект профилактики наиболее заметен при раннем развитии преэклампсии. Поздняя профилактика аспирином не только не дает никакой пользы, но и связана с потенциальным увеличением частоты развития осложнений, таких как отслойка плаценты, в то время как слишком раннее начало может приводить к дефектам брюшной стенки плода [48]. Соответственно, с профилактическими целями американским обществом акушеров-гинекологов были разработаны рекомендации по применению 81 мг аспирина после 12 недель гестации у женщин с высоким риском развития преэклампсии. Не было получено данных, свидетельствующий о побочных эффектах данной терапии или противопоказаниях к её проведению [49]. Это позволяет считать скрининг первого триместра идеальной точкой для реализации данной рекомендации. Два недавних исследования продемонстрировали, что женщины с высоким риском преэклампсии, нечувствительные к профилактической терапии низкими дозами аспирина, чаще всего страдают гипертонической болезнью (ГБ), имеют более высокое артериальное давление на момент включения в исследование и ранее существовавший сахарный диабет, а также повышенный ИМТ [50, 51].

Установлено, что при неосложненной беременности трофобласт участвует в регуляции ремоделирования спиральных артерий и способствует нормальному ангиогенезу, секretируя проангиогенные факторы, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и плацентарный рост фактор (PIGF) [52]. Преэклампсия, характеризуется нарушением ремоделирования спиральных артерий и инвазии трофобlasta в процессе плацентации. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1 или sVEGFR-1) представляет собой свободно циркулирующий в крови вариант рецептора VEGF, связывающий и ингибирующий проангиогенные субстанции (VEGF и PIGF). В последнее время большое внимание вышеперечисленным факторам уделяется не только с точки

зрения патогенеза преэклампсии, но и с позиции её диагностики. Показано значимое увеличение соотношения sFlt-1/PIGF при преэклампсии, что является отражением дисбаланса про- и антиангиогенных факторов при ПЭ.

Необходимость уточнения патофизиологии преэклампсии рождает большой интерес к потенциальной роли биомаркеров в прогностическом моделировании. Существуют значительные различия в концентрации растворимого антиангиогенного белка эндоглина (sEng) в крови пациенток с преэклампсией, по сравнению с контрольной группой беременных, на сроках 15 и 20 недель [53]. В 2013 году Майат и его коллеги сообщили, что у женщин в когорте низкого риска развития ПЭ, уровень sFlt-1 и PIGF увеличивался с первого триместра и в течение второго триместра и что скорость изменения PIGF (но не sFlt-1) значительно отличается у пациенток, у которых в дальнейшем развилась ПЭ [54]. Хотя прогноз по данным первого триместра не столь впечатляющий, как по результатам второго скрининга, данные свидетельствуют о том, что определение концентрации PIGF на сроке от 14 до 16-недельного в дополнении к традиционной клинической оценке риска может привести к увеличению выявления женщин с повышенным риском развития преэклампсии. В этом исследовании авторы сообщили, что сочетание ангиогенных биомаркеров первого и второго триместров, с добавлением характеристики расы, индекса массы тела, и артериального давления, ведет к улучшению прогнозирования тяжелой преэклампсии с ранним началом.

На сегодняшний день единственным известным окончательным лечением преэклампсии является родоразрешение. При ранней начальной форме тяжелой преэклампсии родоразрешение является оптимальным методом лечения матери, но оно связано с увеличением перинатальной заболеваемости и смертности. Исследования, существующие до настоящего времени, в основном базировались на экспертном заключении с небольшим количеством ретроспективных исследований, которые рассматривали выжидательную тактику ведения пациенток с ПЭ. Целью выжидательной тактики является улучшение перинатальных исходов, не подвергая опасности жизнь матери. Недавно В.М.

Sibai и J.R.Barton рассмотрели имеющиеся в литературе исследования, касающиеся выжидательной тактики ведения пациенток с ПЭ [55]. В этом обзоре они обобщили данные 1559 пациентов с тяжелой преэклампсией, манифестирующей с 25^{+0} недель гестации и позже. Общая перинатальная смертность составляла от 0 до 16,6%, а смертность при сроке гестации $\geq 30^{+0}$ недель составляла 0%.

1.2. Водный гомеостаз при неосложненном течении беременности и преэклампсии

1.2.1. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе преэклампсии

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – одна из основных систем в организме человека, первостепенная по значимости в регуляции таких физиологических и патофизиологических состояний как тонус сосудов и уровень АД, ремоделирование сосудистой стенки и сердечной мышцы, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, гломерулосклероза и других патологических состояний. Принципиальным открытием конца XX века является обнаружение локальных (тканевых) компонентов РААС, т.е. открытие синтеза всех компонентов этой системы (от ренина до альдостерона) непосредственно в тканях и органах-мишениях.

Секреция ренин-юкстагломерулярных клеток инициирует активацию ферментативно-гормонального каскада РААС. В результате, артериальное давление увеличивается за счет нескольких взаимосвязанных эффектов. Механизм работы этой системы известен уже несколько десятилетий, но недавно были добавлены несколько ранее неизвестных компонентов, таких как ангиотензин-превращающие ферменты 1 и 2 типов (АПФ и АПФ2), а также

ангиотензин 1-7 (англ. – Ang 1-7) и др. Их роль часто оказывается противоположной той, которая характерна для наиболее изученных компонентов. Местные тканевые системы также имеют важные биологические функции. Они действуют в значительной степени независимо от системной активности, и их действие проявляется прежде всего в почках, сердце, кровеносных сосудах, надпочечниках и нервной системе.

Ангиотензин II (англ. – Ang 1-8), основной медиатор РААС, обладает широким спектром действий, и, следовательно, нарушения его функционирования имеют целый ряд неблагоприятных последствий. Чрезмерная активация сопровождается хроническим воспалением, поскольку ангиотензин II стимулирует выработку провоспалительных медиаторов. В результате инициируются дегенеративные процессы и атеросклероз. Дисбаланс РААС связан с наиболее распространенными болезнями цивилизации, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, заболевания почек, преэклампсия, остеопороз и даже нейродегенеративные заболевания. Многие из этих патологических процессов объясняются чрезмерной активацией тканевой системы ренин-ангиотензин. Терапевтические стратегии, основанные на ингибировании РААС используются главным образом при лечении гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний. Преимущества этого класса препаратов, в первую очередь, заключаются в снижении артериального давления, а также в подавлении воспалительных процессов и других патологических явлений, вызванных чрезмерной активацией РААС. По этой причине некоторые считают целесообразным использование ингибиторов РААС и при других заболеваниях, например, при болезни Паркинсона. Дальнейшие исследования дают надежду на совершенствование лечения с применением ингибиторов РААС и разработку новых терапевтических стратегий [56].

Течение неосложненной беременности сопровождается компенсаторными изменениями в РААС и системе вазопрессин-аквапорин 2, которые ответственны за регуляцию водно-электролитного баланса. Эти изменения необходимы для достаточной плацентарной перфузии и последующего благополучия матери и

плода. Однако при преэклампсии происходит дисрегуляция как в РААС, так и в системе вазопрессин-аквапорин 2, что приводит к нарушению как центрального, так и маточно-плацентарного звеньев водного гомеостаза [9, 57].

Оsmолярность плазмы крови определяется преимущественно концентрацией натрия и сопутствующих анионов, поскольку именно натрий является основным внеклеточным катионом. Почечная экскреция воды и натрия регулируется вазопрессином, РААС и атриальным натрийуретическим пептидом. Вазопрессин вызывает повышение экскреции натрия, как и атриальный натрийуретический пептид (АНП, англ. – atrial natriuretic peptide), в то время как альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия за счет активации Na^+/H^+ и Na^+/K^+ обменников в дистальных канальцах и собирательных трубочках, что также приводит к повышению экскреции калия и протонов.

РААС активна во время эмбрионального развития и играет важную роль в регуляции кровотока и артериального давления плода через ангиотензин II [58, 59]. Исследования на животных показали, что ангиотензин II индуцирует рост клеток через AT1-рецептор, который необходим для развития почек плода [60]. У эмбриона человека все компоненты РААС функционируют уже на 5 неделе развития [61, 62]. В одном из исследований была обнаружена экспрессия только AT2-рецепторов в почках плодов человека 17-26 недель гестации [63]. Нефрогенез у человека начинается через 5 недель гестации и прекращается примерно на 36 неделе беременности, к тому времени в почке присутствуют около 1 млн нефронов. Плод начинает производить мочу на сроках 9-12 недель беременности [64, 65].

В формировании маточно-плацентарного комплекса принимают участие как материнские (децидуальные), так и плодовые ткани. С клеточной точки зрения, в плаценте одновременно существуют две РААС – материнская (децидуальная) и плодовая (ворсинчатая или хорионическая). Хорионическая часть маточно-плацентарного комплекса способна продуцировать все компоненты РААС. Symonds и соавт. сообщили о секреции ренина из культуры клеток хориона [66].

Экспрессия гена ренина и ангиотензиногена подтверждена в плаценте человека [67]. Li C и соавт. секвенировали полноразмерную кДНК проренина из ткани плода-плаценты человека, которая была идентична почечной форме проренина [68]. Присутствие ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецептора типа 1 ангиотензина II (AT1) было описано в сосудистой сети человека [69]. Большое количество аминопептидазы-А, продуцируемой в плаценте плода, может локально разрушать ангиотензин II и таким образом выступать в качестве эффективного барьера для ангиотензина II между фетоплацентарным и материнским кровотоком [70]. Экспрессия ренина был показана как в клетках трофобласта, так и в сосудистой системе плода, но АПФ был в основном локализован в эндотелиальных клетках сосудистой системы плода [3].

Функциональная роль РААС на эмбриональной стороне плаценты в целом не определена, но считается, что система принимает участие в регуляции фетоплацентарного кровотока.

Все компоненты РААС также существуют в плаценте. Morgan и соавт. выявили экспрессию ангиотензиногена, ренина, АПФ и ангиотензина I в спиральных артериях и вокруг них в первом триместре беременности [71]. Имеются также данные о том, что уровень AT1-рецептора в плаценте человека повышается при преэклампсии [72].

Продукция компонентов РААС в плаценте может иметь ряд физиологических и патофизиологических эффектов. Местная продукция РААС в спиральных артериях может играть роль в их ремоделировании в процессе развития беременности [73]. Синтез ренина и ангиотензиногена в пролактин-продуцирующих эндокринных клетках децидуальной оболочки также может оказывать вклад в регуляцию РААС [74].

Трансформация стромальных клеток эндометрия матки в децидуальные клетки беременности, а также экспрессия и секреция пролактина регулируются эстрогеном, прогестероном и рядом других паракринных факторов [75]. Стероидные гормоны также регулируют продукцию ангиотензиногена в печени

[76]. Локальный децидуальный синтез компонентов РААС также может изменяться под действием эстрогена, прогестерона и других гормональных факторов [74]. В экспериментах *in vitro* было показано, что активность секреции ренина в децидуальных и стромальных клетках эндометрия увеличивается под влиянием прогестерона [77, 78]. Таким образом, при беременности в женском организме, помимо основного источника продукции ренина (почечного), появляется маточно-плацентарный источник.

Экспрессия мРНК и синтез белка АПФ в плацентарной ткани значительно выше при преэклампсии, чем у здоровых беременных [3]. Учитывая, что активность АПФ появляется в клетках эндотелия пупочной вены человека (англ. – HUVEC – human umbilical vein endothelial cell) при воздействии гипоксии, можно заключить, что фетоплацентарная гипоксия может играть ключевую роль в запуске патофизиологических изменений в РААС при преэклампсии [79]. С другой стороны, не было выявлено существенных различий в уровне активного ренина, АПФ и ангиотензина II между группами пациенток с гипертонической болезнью и здоровых пациенток [80].

Ангиотензин II – основной эффекторный пептид РААС. Он оказывает выраженное и продолжительное сосудосуживающее действие, повышает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), вызывает быстрое повышение АД. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях – вызывает симпатическую активацию и увеличивает секрецию антидиуретического гормона, вызывающего в свою очередь гиперволемию за счет повышения реабсорбции воды и ионов натрия. Все эти эффекты способствуют развитию гипертензии.

Ангиотензин II быстро метаболизируется (период его полураспада составляет 12 мин) при участии аминопептидазы A с образованием ангиотензина III и далее под влиянием аминопептидазы N – ангиотензина IV, также обладающих биологической активностью. Ангиотензин III стимулирует выработку альдостерона надпочечниками, обладает положительной инотропной

активностью. Ангиотензин IV, предположительно, участвует в регуляции гемостаза.

Ангиотензин II оказывает своё действие посредством активации ряда рецепторов (AT-рецепторы). В литературе описаны AT1-, AT2-, AT3-, AT4- и некоторые другие рецепторы, основными считаются AT1- и AT2-рецепторы. Наибольшее сродство ангиотензин II имеет к AT1-рецепторам, с которыми он взаимодействует в первую очередь. Активация AT1-рецепторов ведет к ряду процессов, приводящих к повышению АД. Если уровень ангиотензина II высок, а свободных AT1-рецепторов нет, то ангиотензин II начинает связываться с AT2-рецепторами, к которым имеет меньшее сродство. Активация AT2-рецепторов запускает противоположные процессы, которые приводят к понижению АД.

Ангиотензин II повышает секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны надпочечников. Альдостерон усиливает реабсорбцию ионов натрия и воды в почечных канальцах. Это приводит к увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК), соответственно, к повышению АД. Кроме того, задержка в организме натрия приводит к тому, что натрий проникает в эндотелиальные клетки, что приводит к их набуханию и сужению просвета сосудов. Это ведет к повышению ОПСС и компенсаторному увеличению сердечного выброса. Кроме того, задержка натрия повышает чувствительность AT1-рецепторов к ангиотензину II.

Ангиотензин 1-7 образуется из ангиотензина I под действием нейтральной эндопептидазы и из ангиотензина II под действием АПФ2 и является еще одним эффекторным пептидом РААС, оказывающим вазодилатирующее и натрийуретическое действие. Эффекты ангиотензина 1-7 опосредованы через так называемые, не идентифицированные пока, AT_x-рецепторы.

Изучение ангиотензина 1-7 внесло весомые изменения в концепцию РААС. Следует отметить, что действия ангиотензина 1-7 не ограничиваются сердечно-сосудистой системой. Он также влияет почки, вследствие чего может играть роль в развитии гипертензивных расстройств.

Существует много литературных данных о влиянии ангиотензина 1-7 на миокард. Averill и соавторы впервые сообщили о наличии ангиотензин 1-7 иммунореактивности в миоцитах в сердце крысы [81]. Это соответствовало данным о наличии ангиотензин 1-7 иммунореактивности в крови, собранной из коронарного синуса собаки [82]. Совсем недавно ангиотензин 1-7 был идентифицирован в синоатриальном узле, что обеспечивает морфологическую основу антиаритмогенного эффекта ангиотензина 1-7 [83].

Литературные данные касательно эффектов ангиотензина 1-7 в организме человека во многом противоречивы. Так, по данным Wilsdorfetal и соавт., ангиотензин 1-7 не оказывает влияния на кровоток предплечья и не влияет на степень вазодилатации, вызванной инъекцией брадикинина [84]. Напротив, Sassaki и соавт. наблюдали дозозависимую вазодилатацию [85]. Кроме того, недавно было показано увеличение почечной перфузии под воздействием ангиотензина 1-7 у пациентов с гипертонической болезнью [86].

В мировой литературе нет единого мнения об изменении уровня ангиотензина II при преэклампсии. По данным QinQin Gao и соавт., концентрации ангиотензина II в материнской крови, пуповинной крови и плацентарных тканях при преэклампсии были значительно выше, чем при неосложненной беременности [87]. В исследовании Anton и соавт. концентрацию ангиотензина II и ангиотензина 1-7 определяли в ворсинах хориона [88]. Согласно полученным данным, у беременных с преэклампсией отмечался более высокий уровень ангиотензина II, в то время как уровень ангиотензина 1-7 оставался неизменным. Согласно данным другого коллектива авторов, уровень ангиотензина II не отличался у беременных с преэклампсией [89]. Также не было получено достоверных отличий при сравнении его концентрации с группой контроля, которую составили небеременные женщины [89]. В клиническом исследовании Santos и соавторов были получены сходные данные касательно ангиотензина II, в то время как уровень ангиотензина 1-7 повышался при преэклампсии [90].

По результатам исследования Merill и соавт. уровень ангиотензина I, ангиотензина II и активность ренина в плазме крови значительно повышались при неосложненной беременности [91]. У женщин с преэкламсией уровень ангиотензина 1-7 был достоверно ниже, чем у женщин с неосложненным течением беременности. Уровень остальных компонентов РААС, за исключением АПФ, был также ниже у при преэклампсии. При сравнении с небеременными женщинами, только уровень ангиотензина II был выше при преэклампсии, по сравнению с небеременными женщинами, в то время как уровень остальных изученных в исследовании компонентов РААС не различался в группах сравнения [91].

Имеется мнение, что уровень ренина, ангиотензиногена, ангиотензина II и альдостерона в периферической крови увеличиваются с течением неосложненной беременности [92], но пациентов с преэкламсией проявляется выраженный дисбаланс между различными компонентами этой системы [93, 94], что может быть связано с повышением чувствительности надпочечников к ангиотензину II. Неосложненная беременность сопровождается снижением чувствительности к ангиотензину II, в то время как преэклампсия, наоборот, связана с повышенной чувствительностью к ангиотензину II, которая может развиваться до возникновения клинических проявлений заболевания [95]. Сообщается о снижении уровня ангиотензина 1-7 в плазме периферической крови пациенток с преэкламсией [91]. В то же время, у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии активность ренина в плазме крови в 32 и 38 недель и альдостерона в 32 недели гестации ниже, чем у пациенток с неосложненным течением беременности [96]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что при повышенной чувствительности к ангиотензину II, происходит подавление секреции ренина в почках и альдостерона в надпочечниках, что также проявляется снижением гранулярности юкстагломеруллярных клеток в почках беременной женщины [97].

Тесты, используемые в диагностике преэклампсии в первом триместре, даже в комбинации друг с другом остаются далеки от совершенства. В настоящий момент, нет способа распределить первородящих женщин в соответствии с их профилем риска по преэклампсии [98]. На практике, женщинам с неосложненной беременностью также необходимо проводить динамическое наблюдение за артериальным давлением и протеинурией для своевременной диагностики преэклампсии у женщин группы "низкого риска". Всё вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых подходов к прогнозированию и диагностике преэклампсии, одним из которых может стать комплексная оценка вазоконстрикторных и вазодилататорных компонентов РААС.

1.2.2. Роль вазопрессина и аквапорина 2 в развитии преэклампсии

Вазопрессин или, другими словами, антидиуретический гормон (АДГ) является нейрогормоном пептидной природы и имеет целый спектр физиологических эффектов в организме человека. Вазопрессин синтезируется в гипоталамусе, после чего поступает в гипофиз, откуда секretируется в кровь. Основная физиологическая роль этого гормона в организме заключается в регуляции осмолярности и осмотического давления жидкостей организма, а также в активизации процесса реабсорбции воды.

В ходе физиологических изменений осмолярности плазмы крови и артериального давления уровень вазопрессина может как повышаться, так и снижаться, способствуя поддержанию водно-электролитного гомеостаза. Главной причиной изменения уровня данного медиатора в организме является изменение осмотического давления плазмы крови – при увеличении количества жидкости в организме снижается секреция вазопрессина.

Поскольку вазопрессин имеет несколько типов плазматических рецепторов, его влияние весьма многообразно и зависит от конкретного органа или ткани. Однако стоит отметить, что для того, чтобы вазопрессин мог должным образом участвовать во всех жизненно важных процессах, необходимо поддержание

постоянства осмотического давления, благодаря которому концентрация данного гормона в организме человека будет находиться на оптимальном уровне. Действие вазопрессина распространяется на такие органы как головной мозг, почки, а также на сосудистую систему. Если рассматривать его действие более детально для каждой области, необходимо отметить, что в головном мозге вазопрессин также ответственен за:

- поддержание механизмов памяти и стабилизации поведения в стрессовых ситуациях;
- активизацию секреции АКТГ.

В почках, вазопрессин, прежде всего, влияет на ускорение процесса реабсорбции воды, а также оказывает такие действия как:

- активация синтеза аквапоринов;
- влияние на регуляторное фосфорирование медиаторных молекул посредством аденилатциклазного механизма;
- активизация процессов взаимодействия аквапоринов второго типа с белками микротрубочек, приводящая к встраиванию аквапоринов в клеточную мембрану.

Крайне важное влияние гормона вазопрессина происходит именно в области сосудистой системы, где он выполняет ряд функций для поддержания гомеостаза и хорошего самочувствия человека в целом. Прежде всего, АДГ в сосудистой системе влияет на стабилизацию артериального давления, а также поддержания оптимальной вязкости крови. Помимо этого, эффект вазопрессина распространяется также на:

- стимуляцию вазоконстрикции;
- активацию тромбоцитов;
- повышение тонуса гладких мышц в области сосудов кожи;

- улучшение состояния скелетных мышц и миокарда;
- поднятие уровня чувствительности mechanoreцепторов в каротидных сосудах;
- активацию экспрессии фактора фон Виллебранда эндотелиоцитами.

Повышение выработки вазопрессина ведет к вазоконстрикции и повышению реабсорбции воды почками за счет повышения содержания аквапорина 2 на мембранах собирательных трубочек почек [10], что, в конечном итоге, ведет к повышению артериального давления и объема циркулирующей крови. Гиперактивация системы вазопрессин-аквапорин 2 может являться одним из ключевых механизмов патогенеза гипертензивных расстройств во время беременности.

Суммируя эффекты регуляции водного баланса, можно отметить, что вазопрессин обеспечивает:

- повышение обратного всасывания воды;
- уменьшение уровня натрия в крови;
- увеличение объема крови в сосудах;
- увеличение общего объема воды в тканях организма.

Результатом избыточной секреции вазопрессина является задержка воды или антидиурез, который сопровождается признаками концентрации мочи и гипонатриемией. Перечисленные симптому нередко могут свидетельствовать о наличии заболевания, связанного с неполным подавлением секреции вазопрессина в момент снижения осмотического давления плазмы, которые получило название «синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона». Согласно литературным данным, в большинстве случаев данный синдром может также сопровождаться такими признаками как: анорексия, рвота, тошнота, летаргия, судороги, а также обморочными состояниями. В случае диагностирования синдрома неадекватной продукции вазопрессина крайне важно

практически полностью ограничить процесс поступления воды в организм, в случае иной тактики ведения таких пациентов результат может быть крайне опасным для жизни пациента.

Для прогнозирования или диагностики ряда патологических состояний, связанных с нарушением регуляции артериального давления и водно-электролитного гомеостаза, бывает крайне важно оценить уровень продукции вазопрессина. Однако непосредственное определение содержания вазопрессина в плазме и сыворотке крови нецелесообразно в связи с коротким периодом полураспада вазопрессина. Поэтому для оценки вазопрессорного звена регуляции водно-электролитного гомеостаза принято использовать копептин – инертную часть про-вазопрессина, которая продуцируется в эквимолярном соотношении с активным вазопрессином [9].

Копептин представляет собой пептид, содержащий 39 аминокислот. Он секретируется совместно (в эквимолярном соотношении) с вазопрессином из нейрогипофиза [99]. По сравнению с вазопрессином, копептин устойчив как в сыворотке и плазме крови при комнатной температуре и может быть легко измерен как суррогат вазопрессина [100]. Так, Сантиллан и соавторы показали, что копептин может быть вовлечен в патогенез преэклампсии и может быть ее маркером [101]. Несмотря на вероятную прогностическую ценность определения уровня копептина в прогнозировании преэклампсии, есть недостаток информации о его связи с исходами и осложнениями беременности, такими как отслойка плаценты, материнская и неонатальная смертность, оценка состояния новорожденного по шкале Апгар и т.д., что может служить в качестве основы для дальнейшего исследования.

1.2.3. Электролитный состав крови у беременных с преэклампсией

В настоящее время не вызывает сомнения роль ионов в многообразных функциях организма в целом и каждой клетки в отдельности. Химический состав живых клеток более чем на 90% представлен четырьмя элементами: углерод,

водород, кислород и азот, более 9% веса тела представлено макроэлементами – натрий, калий, кальций, магний, сера, хлор и фосфор.

Натрий (Na^+) является важнейшим осмотически-активным компонентом внеклеточного пространства, с которым связана регуляция объема внеклеточной жидкости, 96% общего количества натрия в организме содержится вне клетки. Он участвует в проведении возбуждения в нервных и мышечных клетках, в формировании щелочного резерва крови и транспорте ионов водорода. Именно натрий помогает сохранять кальций и другие минеральные вещества в растворимом виде, поддерживает нормальное артериальное давление и уровень глюкозы в крови, участвует в процессах передачи нервного импульса и мышечного сокращения.

Концентрация натрия в плазме крови зависит от равновесия следующих процессов: поступления натрия, распределение его в организме и выведение почками и потовыми железами. Основными регуляторами обмена натрия в организме являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антидиуретический гормон (вазопрессин) и предсердный натрийуретический гормон [102].

Данные литературы касательно изменения уровня ионов натрия при разных патофизиологических состояниях весьма неоднозначны. По данным ряда авторов, уровень ионов натрия в плазме крови не изменяется при преэклампсии [103]. По данным других исследователей, при преэклампсии значимо чаще наблюдается развитие гипонатриемии. Кроме того, гипонатриемия может быть ассоциирована с более тяжелым течением преэклампсии [104].

До недавнего времени широко дискутировался вопрос о целесообразности ограничения потребления соли у беременных для профилактики артериальной гипертензии. Однозначного мнения по данному вопросу до сих пор не существует [105, 106].

Среди всех катионов **магний (Mg^{2+})** занимает четвертое место по содержанию в организме человека и второе место по содержанию в клетке.

Магний формально относится к макроэлементам – общее его содержание в организме 0,027%, что составляет у взрослого человека около 21-28 г, но его роль в регуляции ряда физиологических процессов организма невозможно недооценить [107, 108]. Внутриклеточная концентрация магния примерно в 2,5-3 раза выше, чем во внеклеточной жидкости. Около 60% сывороточного магния находится в ионизированной форме, причем Mg^{2+} – форма, необходимая для поступления в клетку. Оставшаяся часть находится в состоянии, связанном с белками (примерно 30%), либо с фосфатами или цитратами. Ионы магния, наряду с другими эссенциальными микроэлементами, участвуют в регулировании осмотического баланса [109, 110], магний имеет антиагрегантный эффект по отношению к эритроцитам и тромбоцитам, нормальный баланс магния и кальция предупреждает тромбообразование [107, 111, 112]. Повышенная потребность в магнии и, как следствие, хронический дефицит данного элемента характерны для таких патологических процессов как травмы, инфекции, голодание, сахарный диабет (СД) [113], аритмии, артериальная гипертензия (АГ) [114, 115] инфаркт миокарда (ИМ) [116], эпилепсия и судорожные состояния [117, 118], невынашивание беременности [119].

Магний оказывает расслабляющее действие на спазме поперечнополосатой (скелетные мышцы) и гладкой мускулатуры (бронхи, сосуды, сфинктеры желудочно-кишечного тракта, желчного и мочевого пузыря, повышенный тонус матки у беременных и т.д.). Дилатирующий эффект ионов магния может использоваться также для лечения и профилактики артериальной гипертензии. В настоящее время нет единого мнения о связи между содержанием магния и развитием артериальной гипертензии [120]. Ряд исследователей [121, 122] отмечают обратную зависимость между концентрацией магния в эритроцитах и уровнем артериального давления у пациенток с эссенциальной гипертензией. Предполагается, что дефицит магния активирует РААС, способствуя развитию артериальной гипертензии. И наоборот, снижение артериального давления после приема магния связывается с подавлением адренергической регуляции, а также усилением экскреции натрия.

В основе гипотензивного действия магния лежит подавление прессорного влияния центральных механизмов регуляции артериального давления и частичная блокада проведения нервных импульсов, уменьшение выделения катехоламинов, альдостерона, понижение чувствительности сосудов к прессорным агентам, а также прямое вазодилатирующее действие [6, 72, 109, 110]. При этом, по мнению ряда исследователей, снижение АД при введении магния происходит только у пациентов с дефицитом этого микроэлемента [114], а наилучших профилактических результатов удается добиться у пациентов с гиперальдостеронизмом и при натрий-зависимой форме заболевания [124–126]. Планомерное восстановление уровня магния не только способствует нормализации артериального давления, но и снижает уровень триглицеридов в крови [111].

Уровень магния при преэклампсии может быть понижен, по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью [127, 128], а его повышение оказывает профилактическое воздействие в отношении развития судорог [129].

Кальций (Ca^{2+}) в организме необходим для формирования костного вещества, процессов коагуляции крови, осуществления передачи нервных импульсов, сокращения скелетных и гладких мышц, нормальной деятельности миокарда [130, 131].

Кальций выполняет такие важные функции, как:

- участвует в процессах сократимости мышц, регулируя трансмембранный потенциал клетки, нервной и мышечной проводимости;
- контролирует все этапы каскада свертывания крови;
- уменьшает проницаемость стенки сосудов;
- потенцирует действие вазопрессина;
- активирует апоптоз и участвует в самом процессе клеточной гибели;
- оказывает противовоспалительное, антистрессовое, десенсибилизирующее и противоаллергическое действие.

В нервной системе кальций в основном накапливается в везикулах синаптических окончаний и имеет непосредственное отношение к модуляции активности рецепторов к ацетилхолину, катехоламинам, серотонину и нейропептидам. Повышенное высвобождение кальция способствует ишемическому повреждению нейронов вследствие вазоконстрикции и инициации каскада апоптоза. Таким образом, избыточное содержание кальция в организме пациенток при тяжелой преэклампсии может играть роль в развитии неврологической симптоматики и повреждении центральной нервной системы.

Показано снижение уровня кальция в плазме крови при преэклампсии [132]. На уровень кальция в плазме при преэклампсии может оказывать влияние вазопрессин, регулирующий экскрецию кальция в почечных канальцах. Стоит отметить, что в этом исследовании было также отмечено увеличение уровня ионов магния при преэклампсии [132], а исследования на животных моделях показали, что повышение концентрации ионов магния приводит к высвобождению вазопрессина из нейронов гипофиза [133]. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для определения влияния магнезиальной терапии на ионный гомеостаз при преэклампсии, что позволит разграничить изменения водно-солевого баланса, связанные непосредственно с развитием преэклампсии, и изменения, связанные с проведением магнезиальной терапии. С другой стороны, ряд работ свидетельствует о возможном профилактическом действии кальция в отношении развития преэклампсии [134, 135].

Калий (K^+) – это один из основных элементов каждой живой клетки. В организме не существует резерва калия, поэтому его концентрация в плазме крови значительно флюктуирует даже при небольших изменениях внутриклеточной концентрации калия. Захват калия клетками стимулируется инсулином, а также усиливается под действием катехоламинов и альдостерона.

Калий активно взаимодействует с другими макро- и микроэлементами. При избытке натрия в пище организм расходует на поддержание калиевого-натриевого

равновесия огромный запас энергии. Дефицит калия в организме может быть следствием дефицита магния. Восстановить нормальный уровень калия в организме при дефиците магния крайне затруднительно [136].

1.3. Современные методы прогнозирования преэклампсии

Одной из ведущих проблем современного акушерства является поиск способов ранней диагностики преэклампсии у беременных. Поскольку до настоящего времени остаются неизвестными этиологические факторы возникновения преэклампсии, маркеры прогрессирования патологических изменений, то и возможности терапии и предотвращения преэклампсии крайне ограничены. Разработка критериев прогнозирования преэклампсии актуальна как с позиций предупреждения осложнений у матери, так и необходимости профилактики ухудшения состояния плода [137].

В настоящее время следующие клинические факторы рассматривают как указывающие на риск реализации ПЭ: раса, индекс массы тела, наличие хронической артериальной гипертензии, АФС, сахарного диабета, тромбофилии наличие вредных привычек (курение), методы контрацепции, отягощенного акушерско-гинекологического (ПЭ во время предыдущей беременности, привычное невынашивание беременности,) и наследственного (ПЭ у матери или сестры, ПЭ у предыдущих жен мужа) анамнеза. Однако скрининг, основанный на оценке только лишь анамнестических факторов риска, отличается низкой чувствительностью и высокими показателями частоты ложноположительных результатов. Существует мнение, что генетические факторы отцов, матери которых перенесли ПЭ во время беременности, также могут быть предрасполагающим фактором развития ПЭ [138].

Некоторый прогресс был достигнут в разработке лабораторных тестов для прогнозирования риска преэклампсии у беременных, но большинство из них по-прежнему ограничивается клиническими испытаниями и сосредотачиваются

вокруг измерения ангиогенных профилей, а также определения метаболомного профиля.

В настоящее время ряд исследователей показывают, что прогнозирование развития ПЭ в I триместре беременности возможно на основании некоторых клинических параметров, изменений гемодинамики и биохимических маркеров. Бессспорно, решающую роль играет комбинация факторов риска развития ПЭ [138, 139].

В клинической практике широко применяется определения соотношения уровней маркеров ангиогенеза – плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой fms-подобной тирозин-киназы 1 (sFlt-1). Увеличение соотношения sFlt-1/PlGF играет важную вспомогательную роль в подтверждении диагноза преэклампсии [140].

С точки зрения прогнозирования преэклампсии представляют также интерес и другие маркеры, определяемые в первом триместре беременности. Значительные различия были продемонстрированы среди уровней ассоциированного с беременностью белка A (PAPP-A), дизинтегрина, металлопротеиназы ADAM12 [141], плацентарного белка 13 [142], ангиопоэтина 1 и 2 [143], интерлейкина-1 бета и фибриногена [144], а также хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [145], но даже при использовании различных комбинаций вышеперечисленных маркеров их положительная предсказательная способность была недостаточной для использования в клинической практике.

В последнее время большое внимание уделяется не только генетическим особенностям, но и иммунологическим изменениям у беременных с данным заболеванием. Ряд параметров гуморального иммунитета значимо изменяется в зависимости от течения беременности. Показана взаимосвязь развития ПЭ при изменении уровней сывороточного содержания аутоантител IgG к белку S100, основному белку миелина (ОБМ), фракциям анионных белков хроматина (ACBP14/18) и мембранных белков (MP65) нервной ткани. Для их определения был разработан метод ELI-P (ELISA – detected Probability of Pathology in

Pregnancy), основанный на стандартном иммуноферментном анализе. Поддержание физиологических концентраций естественных регуляторных аутоантител является одним из условий нормального эмбриогенеза, поэтому диагностические методы изучения его иммунологических особенностей, позволяющие прогнозировать вероятность развития ПЭ и характер ее течения, представляют большой интерес [146, 147].

На сегодняшний день в клинической практике врача акушера-гинеколога на ранних сроках беременности широко применяется допплеровское исследование кровотока в маточных артериях. Ряд исследователей считают, что оно наиболее информативно в 11-14 недель беременности, во время проведения скринингового ультразвукового исследования. По данным других исследователей, допплерометрия маточных артерий (МА) более информативна во втором триместре беременности [148].

Допплеровская оценка сопротивления маточно-плацентарного кровотока при беременности, осложненной преэклампсией, была описана в 1980-е годы [149] и в настоящее время является составной частью диагностики у женщин с высоким риском развития ПЭ во втором триместре. Papageorgiou и коллеги проанализировали данные 15 исследований с общим числом пациенток, превышающим 20 000 [150], и пришли к выводу, что риск развития преэклампсии у пациенток с повышенным сопротивлением кровотока в маточных артериях был в 12 раз выше, чем у пациенток с нормальными допплерометрическими показателями. Частота развития задержки роста плода в соответствующих группах различалась в 5 раз, частота перинатальных потерь – в 2,4 раза [150]. В исследовании, проведенном Harrington K. и соавторами, было также показано, что сопротивление кровотока в маточных артериях увеличивается при беременностях, которые впоследствии осложняются развитием преэклампсии и задержки роста плода [151].

В недавнем мета-анализе данных допплерографии на сроках между 11^{+0} и 14^{+0} неделями беременности была создана модель прогнозирования раннего

начала преэклампсии с чувствительностью 47,8% (95% ДИ 39.0-56,8%) и специфичностью 92,1% (95% ДИ 88.6-94.6%) [152]. Для прогнозирования преэклампсии на любом сроке беременности, чувствительность и специфичность составили 26,4% (95% ДИ 22.5-30.8%) и 93,4% (95% ДИ 90.4-95.5%), соответственно.

Плацентарные белки, обнаруживаемые с самых ранних сроков беременности и характеризующие адекватность развития плаценты, могли бы быть хорошими маркерами прогнозирования преэклампсии. Однако как показали последние исследования, патология плацентации (недостаточность инвазии цитотрофобласта, отсутствие ремоделирования маточно-плацентарных артерий, ишемия плаценты, обструктивные поражения сосудов), может также клинически проявляться синдромом задержки роста плода без преэклампсии, преждевременными родами, поздними самопроизвольными выкидышами, отслойкой плаценты [153], что делает оценку плацентарных маркеров затруднительной.

В последние годы появились данные о возможном участии свободного (внеклеточного) фетального гемоглобина (HbF) в патогенезе преэклампсии. В частности, у женщин с преэклампсией повышается уровень мРНК HbF в ткани плаценты. HbF – крайне реакционно активное соединение, способное привести к повреждению клеточных мембран [154, 155]. Он связывает и инактивирует NO (мощный вазодилататор), что приводит к вазоконстрикции. Метаболиты HbF – гем и железо – могут повреждать белки, липиды и ДНК путем прямого окисления и генерации активных форм кислорода. Гем также является провоспалительной молекулой, которая активирует нейтрофилы. Последние исследования показали, что в плазме и тканях имеется белок α 1-микроглобулин (α 1-МГ), который связывает и разрушает гем. Кроме того, α 1-МГ обладает свойством поглощать свободные радикалы. В экспериментах *ex vivo* подтверждена патогенная роль HbF и защитная α 1-МГ при преэклампсии.

Несмотря на многочисленные попытки поиска идеального предиктора преэклампсии в иммунологии, генетике, метаболомике и функциональной диагностике, на данный момент не существует достаточно точного маркера для прогнозирования данного осложнения. В связи с вышеизложенным, остается актуальной разработка программ для раннего прогнозирования преэклампсии с целью проведения комплексного обследования и выбора тактики ведения таких пациенток. Учитывая описанные выше изменения в системах РААС и вазопрессин-аквапорин 2, уровни ключевых эффекторных молекул данных систем могут открыть новые возможности прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Материалы исследования

Работа проведена на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в родильном отделении (заведующий – д.м.н., профессор О.Р. Баев). Специальные методы исследования выполнены в лаборатории клеточной биологии, цитологии, гистологии (заведующий – к.б.н. А.М. Красный) и клинико-диагностической лаборатории (заведующий – к.м.н. Т.Ю. Иванец).

В процессе данной работы нами было обследовано 695 беременных, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России с 2015г. по 2017г. Из них 658 – с момента скрининга первого триместра беременности и 37 беременных с преэклампсией, находившихся под наблюдением специалистов Центра – с 20 недель беременности. 271 из них были исключены из исследования по причине невыполнения протокола исследования, присоединения других осложнений (преждевременное прерывание беременности, холестатический гепатоз, выявление врожденных пороков развития у плода и др.), потери наблюдения или отказа продолжать участвовать в исследовании. Из 424 пациенток, оставшихся в исследовании, в первую группу (основную) вошли 79 пациенток с ПЭ. Из них 45 пациенток составили группу 1а с ранней ПЭ, 34 пациентки составили группу 1б с поздней ПЭ. 308 соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и неосложненным течением данной беременности вошли во вторую группу (контроля). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального комитета НМИЦ АГиП на проведение данного исследования.

Критерии включения в I группу:

- возраст от 18 до 45 лет;

- одноплодная, самопроизвольно наступившая беременность, осложненная развитием ПЭ;
- согласие женщины на участие в исследовании.

Критерии включения в II группу:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная, самопроизвольно наступившая неосложненная беременность;
- согласие женщины на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- другие гипертензивные расстройства во время беременности;
- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате ВРТ;
- наличие ВПР плода;
- тяжелая соматическая патология у беременной;
- психиатрическая патология беременной, не позволяющая ей принимать участие в исследовании;
- онкологические заболевания у беременной;
- трансплантация органов;
- воспалительные заболевания в активной фазе;
- нежелание пациентки продолжать участие в исследовании;
- невозможность дальнейшего наблюдения за пациентками.

2.2. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Все женщины проживали в сходных климатогеографических условиях (преимущественно г. Москва и Московская область). Все пациентки занимались преимущественно интеллектуальным трудом, ни у одной из них условия труда не были связаны с профессиональными вредностями.

Возраст обследованных пациенток варьировал в диапазоне от 18 до 44 лет, средний возраст составил $28,64 \pm 4,7$ лет. Гистограмма распределения исследуемых пациенток по возрасту представлена на рисунке 2.2.1.

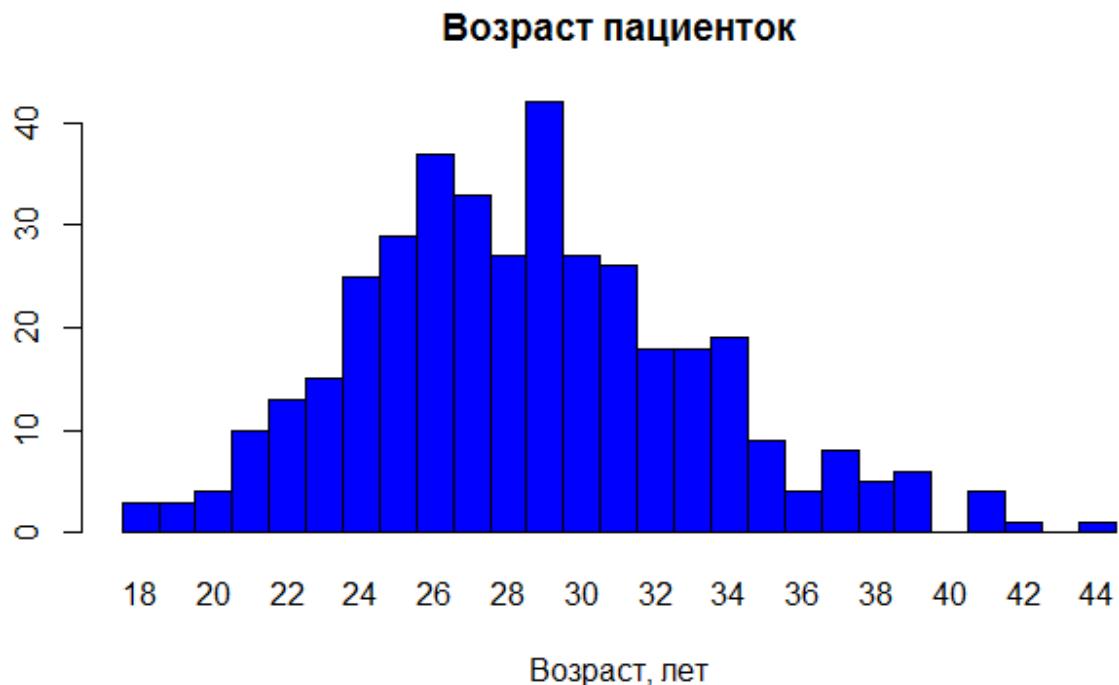


Рисунок 2.2.1. Возраст пациенток, включенных в исследование.

Индекс массы тела (ИМТ) пациенток варьировал в диапазоне от 17 до 40 $\text{кг}/\text{м}^2$, средний ИМТ составил $27,14 \pm 3,64$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Гистограмма распределения исследуемых пациенток по возрасту представлена на рисунке 2.2.2.

ИМТ пациенток

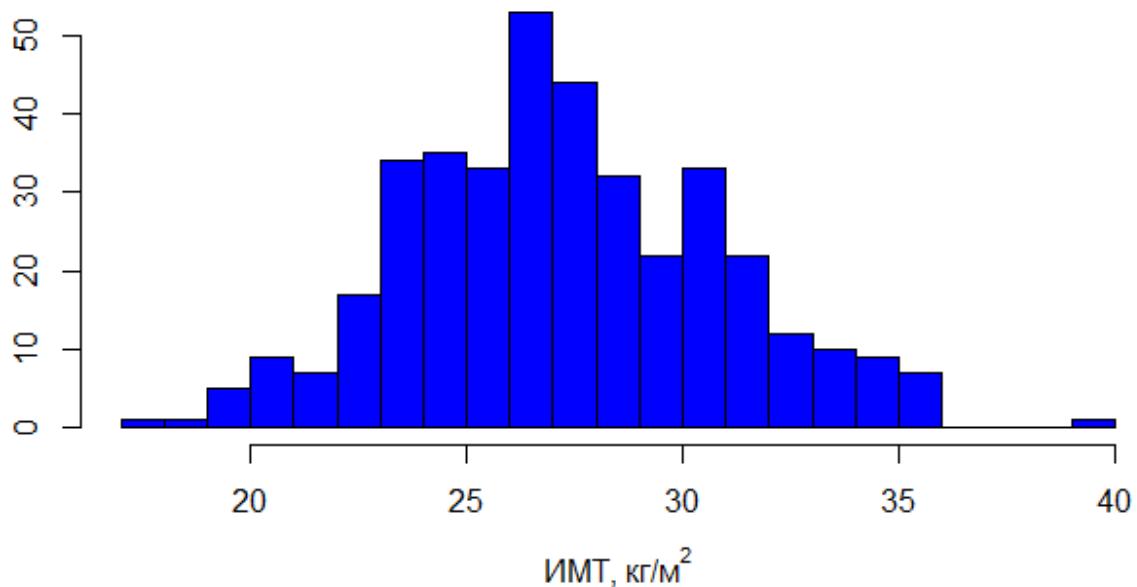


Рисунок 2.2.2. ИМТ пациенток, включенных в исследование.

Структура экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток представлена в таблице 2.2.2. Наиболее распространенной патологией обследованных пациенток были заболевания органов зрения (34,63%), на втором месте стоят заболевания мочевыделительной системы (17,05%), на третьем – заболевания органов пищеварения (13,44%). Все отмеченные экстрагенитальные заболевания пациенток, вошедших в исследование, были легкой степени тяжести, все хронические заболевания были в латентной фазе течения и не носили характер обострения.

Таблица 2.2.2**Структура экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток**

Заболевание	Частота встречаемости, абс., (%)
Миопия	134 (34,63%)
Хронический гастрит	46 (11,89%)
Болезни щитовидной железы	36 (9,30%)
Порок митрального клапана	29 (7,49%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	24 (6,20%)
Хронический цистит	19 (6,46%)
Хронический пиелонефрит	18 (6,46%)
Мочекаменная болезнь	16 (4,13%)
Хронический холецистит	6 (1,55%)
Тромбофилические мутации генов	3 (0,77%)

Нами был собран и проанализирован гинекологический анамнез пациенток. Возраст менархе колебался в пределах от 9 до 18 лет и составил в среднем $13,44 \pm 1,49$ лет. У 27 (6,98%) обследованных женщин был отмечен нерегулярный менструальный цикл, у остальных пациенток менструальный цикл был регулярный. У 56 (14,47%) пациенток менструации были обильные, 76 (19,64%) обследованных пациенток жаловались на болезненные менструации. Структура гинекологических заболеваний у исследованных пациенток представлена в таблице 2.2.1. Наиболее распространенной патологией обследованных пациенток была доброкачественная патология шейки матки (44,70%), на втором месте стоят доброкачественные опухоли тела матки (9,04%), на третьем – опухолевидные образования придатков матки (6,46%). Ни у одной из включенных в исследование пациенток гинекологические заболевания не были причиной бесплодия и не

служили показанием для использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Таблица 2.2.1

Структура гинекологических заболеваний у обследованных пациенток

Заболевание	Частота встречаемости, абс., (%)
Эктопия шейки матки	173 (44,70%)
Миома матки	35 (9,04%)
Киста яичников	25 (6,46%)
Гиперплазия эндометрия	19 (4,91%)

Нами был собран и изучен акушерский анамнез пациенток. Число первобеременных пациенток составило 195 (50,39%), число повторнобеременных – 192 (49,61%). Число первородящих пациенток в исследовании составило 277 (71,58%), число повторнородящих – 110 (28,42%). Гистограмма распределения пациенток по числу беременностей в анамнезе представлено на рисунке 2.2.3А, распределение по числу родов в анамнезе – на рисунке 2.2.3Б. Данные о предыдущих беременностях представлены в таблице 2.2.3. Преэклампсия в анамнезе присутствовала у 22 пациенток (5,68%).

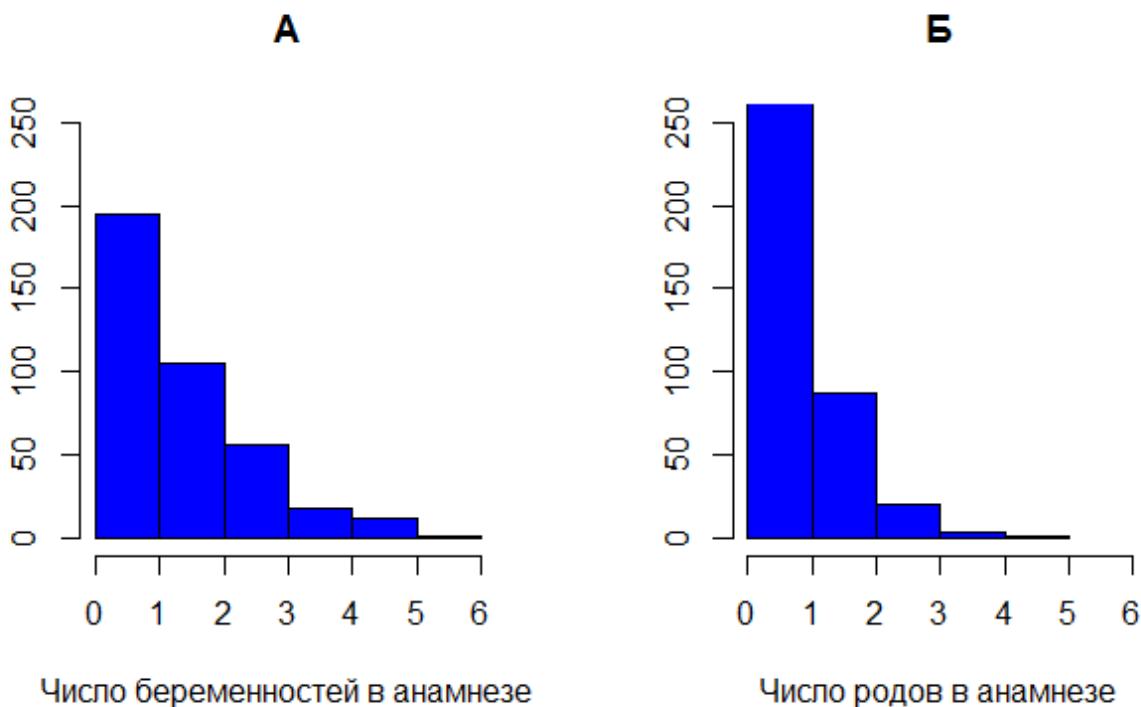


Рисунок 2.2.3. Число беременностей (А) и родов (Б) в анамнезе обследованных пациенток.

Таблица 2.2.3

Структура исходов предыдущих беременностей у обследованных пациенток

Исход беременности	Частота встречаемости, абс., (%)
Роды	145 (44,75%)
Искусственный аборт	81 (25,00%)
Неразвивающаяся беременность	71 (21,91%)
Самопроизвольный выкидыш	27 (8,33%)
Внематочная беременность	0 (0%)

Анализ течения данной беременности пациенток показал, что наиболее частым осложнением беременности были отеки беременных, которые мы

наблюдали у 166 (42,89%) пациенток. Также частыми осложнениями стали угроза выкидыша, которые имели место у 157 (40,57%) пациенток, и угрожающие преждевременные роды, которые имели место у 112 (28,94%) пациенток. Другими частыми осложнениями беременности были ранний токсикоз беременности – 102 (26,36%) пациенток и анемия беременных – 83 (21,45%) пациенток. 61 (15,76%) пациенток имели 3 и более осложнений данной беременности. Отдельно стоит обратить внимание на то, что вышеперечисленные осложнения беременности (отеки, токсикоз, анемия) носили легкую степень тяжести и не были причиной для госпитализации. Частота всех зарегистрированных осложнений течения беременности представлена в таблице 2.2.4. Общая прибавка массы тела пациенток за время беременности в среднем составила $13,05 \pm 4,40$ кг.

Таблица 2.2.4

Особенности течения беременности у обследованных пациенток

Осложнение беременности	Частота встречаемости, абс., (%)
Отеки беременных	166 (42,89%)
Угроза выкидыша	157 (40,57%)
Угрожающие преждевременные роды	112 (28,94%)
Ранний токсикоз беременных	102 (26,36%)
Анемия беременных	83 (21,45%)
Респираторные инфекции	36 (9,30%)
СЗРП	20 (5,17)
Маловодие	13 (3,10%)
Многоводие	8 (2,07%)

Срок гестации на момент родоразрешения варьировал в диапазоне от 172 дней (24 недели 4 дня) до 290 дней (41 неделя 3 дня), средний срок беременности составил $268,0 \pm 21,5$ дней. 331 (85,53%) ребенок родился в доношенном сроке, 56 (14,47%) детей родились недоношеными. Гистограмма распределения срока беременности на момент родоразрешения представлена на рисунке 2.2.4.



Рисунок 2.2.4. Срок родоразрешения обследованных пациенток.

Особенности родоразрешения представлены в таблице 2.2.5. Наиболее частым осложнением родов и послеродового периода были эпизиотомия и травмы мягких тканей родовых путей, которые были отмечены в 149 (38,50%) наблюдениях. Преждевременное излитие околоплодных вод имело место у 104 (26,87%) пациенток, слабость родовой деятельности – у 31 (8,20%) пациентки.

Таблица 2.2.5**Характеристика течения родов**

Особенности течения родов и раннего послеродового периода	Частота встречаемости, абс., (%)
Эпизиотомия и травмы мягких тканей родового канала	149 (38,50%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	104 (26,87%)
Аномалии родовой деятельности	31 (8,20%)
Послеродовое кровотечение	10 (2,58%)
Хроническая гипоксия плода	7 (1,81%)

В процессе родоразрешения через естественные родовые пути 122 (45,35%) женщинам потребовалось применение анальгезии. У 114 (42,38%) женщин была использована эпидуральная анальгезия, у 8 (2,97%) использовались внутривенные анальгетики. 27 (10,11%) родов были закончены путем вакуум-экстракции плода (таблица 2.2.6.). Показаниями для вакуум-экстракции послужили острая гипоксия плода в 20 наблюдениях (7,49%) и упорная вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции в 7 наблюдениях (2,62%). Ни у одной пациентки в исследовании при родоразрешении не были применены акушерские щипцы.

Таблица 2.2.6**Структура показаний к вакуум-экстракции плода**

Показания к операции вакуум-экстракции плода	Частота встречаемости, абс., (%)
Упорная вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции	7 (25,93%)
Острая гипоксия плода	20 (74,07%)

118 (30,49%) женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечение. Из них 71% были родоразрешены в плановом порядке до начала родовой деятельности, 29% – в экстренном. Показания для кесарева сечения представлены в таблице 2.2.7. Основными показаниями для оперативного родоразрешения были рубец на матке после операции кесарева сечения – в 58 наблюдениях (49,15%), острая гипоксия плода – в 30 наблюдениях (25,42%) и клинически узкий таз – в 25 наблюдениях (21,19%).

Таблица 2.2.7**Структура показаний к родоразрешению путем операции кесарева сечения**

Показания к операции кесарева сечения	Частота встречаемости, абс., (%)
Рубец на матке после операции кесарева сечения	35 (29,66%)
Ухудшение состояния плода по данным функциональной диагностики	27 (22,88%)
Клинически узкий таз	25 (21,19%)

Аномалии родовой деятельности	24 (20,34%)
Отсутствие эффекта от преиндукции родов	22 (18,64%)
Миопия высокой степени	9 (7,63%)
Крупный плод	8 (6,78%)
Анатомические особенности таза	4 (3,39%)
Нарастание тяжести преэклампсии, отсутствие эффекта от проводимой терапии	30 (25,43%)

У каждой пациентки, включенной в исследование, родился один живой ребенок. Антенатальной гибели плода не было отмечено ни у одной пациентки, включенной в исследование. Оценка состояния по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни варьировала в диапазоне от 3 до 9 и в среднем составила $7,76 \pm 0,75$ баллов. Оценка состояния по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни варьировала в диапазоне от 5 до 10 и в среднем составила $8,70 \pm 0,67$ баллов. Гистограмма распределения оценки состояния новорожденного ребенка по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах жизни представлена на рисунке 2.2.5.

Оценка по шкале Апгар

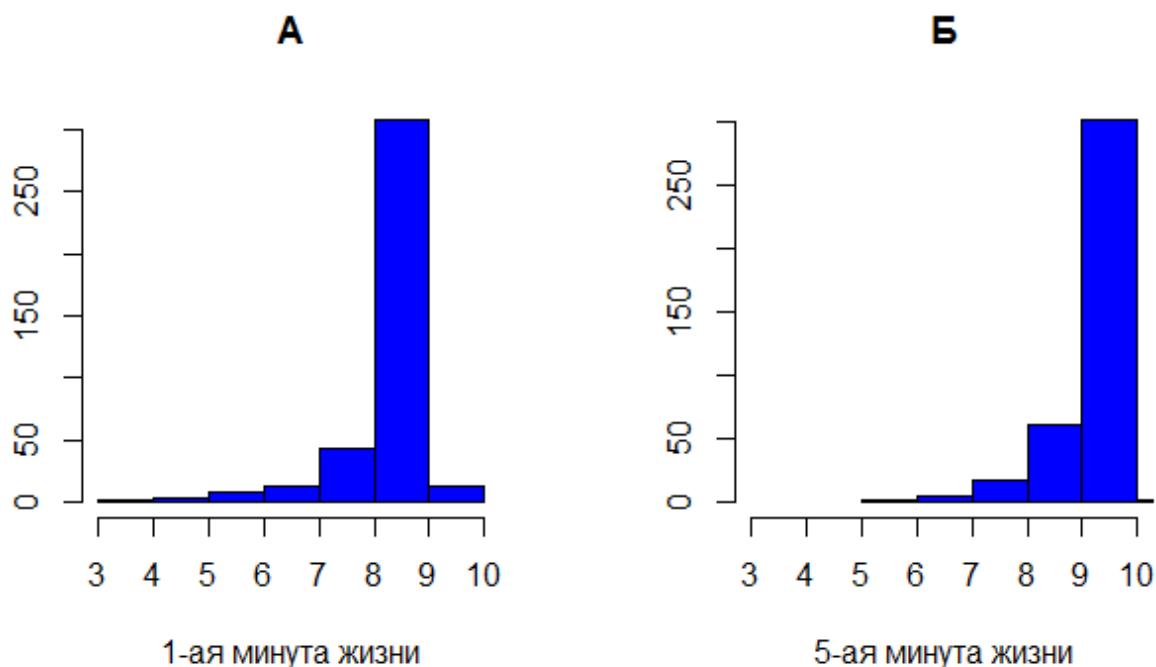
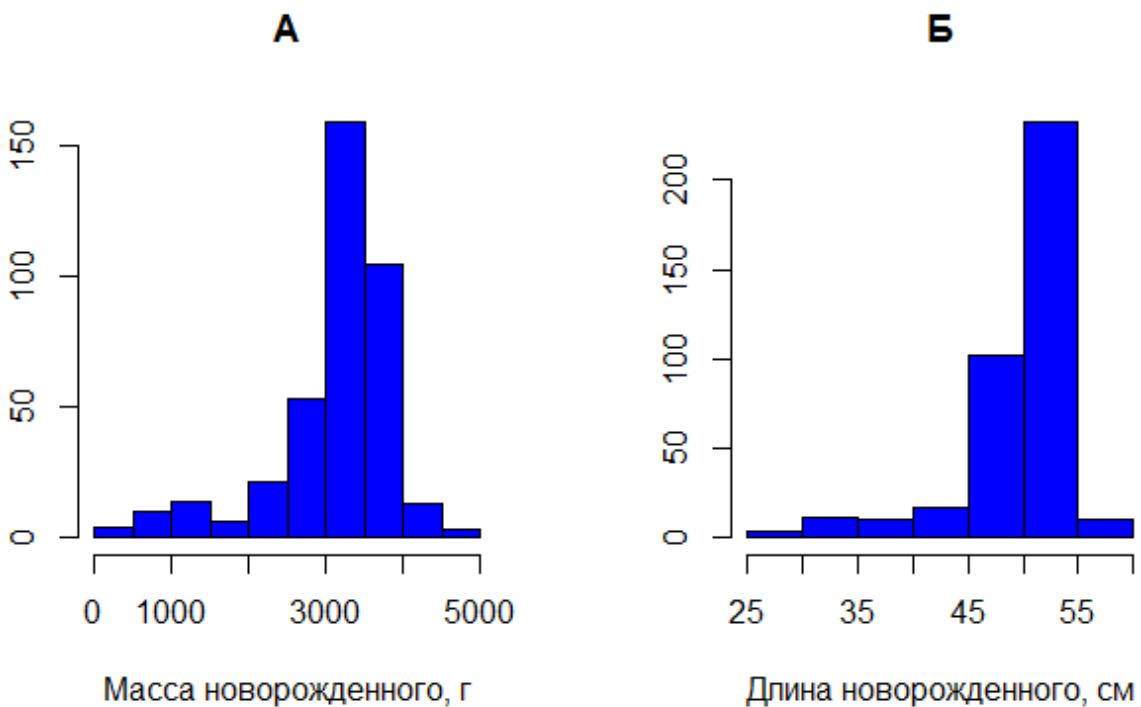


Рисунок 2.2.5. Оценка состояния новорожденных детей по шкале Апгар на 1-ой (А) и 5-ой (Б) минутах жизни.

Масса тела новорожденных детей варьировала в диапазоне от 430 до 4700 г и в среднем составляла $3146,0 \pm 760,5$ г. Гистограмма распределения массы детей при рождении представлена на рисунке 2.2.6А. Длина тела новорожденных варьировала в диапазоне от 26 до 57 см и в среднем составляла $50,1 \pm 4,9$ см. Гистограмма распределения длины тела детей при рождении представлена на рисунке 2.2.6Б. Из 387 детей 331 (85,53%) были доношенными, 56 (14,47) – недоношенными, в 3 наблюдениях отмечена постнатальная гибель ребенка: на 3-е сутки от неонатального сепсиса, на 5-е сутки от пневмонии и на 33-е сутки от пневмонии с присоединением нарушений сердечного ритма. Все погибшие дети родились с тяжелыми дыхательными нарушениями на фоне глубокой недоношенности.



2.3. Дизайн исследования

Дизайн исследования для задачи 1

На первом этапе работы для определения факторов риска развития ПЭ нами были подробно изучены особенности семейного и собственного анамнеза, особенно, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, тромботических осложнений, заболеваний почек, ожирения, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, системных заболеваний, наличие ПЭ в анамнезе у повторнородящих, социального статуса, исходной клинической характеристики, акушерско-гинекологического анамнеза, возраста беременной. Затем мы изучили особенности течения беременности и родов материнские и перинатальные исходы во всех группах пациенток. Дизайн проспективного когортного исследования представлен на рисунке 2.3.1.



Рисунок 2.3.1. Дизайн исследования для задачи 1.

Дизайн исследования для задачи 2

На втором этапе работы для определения зависимости между содержанием копептина в плазме крови, аквапорина-2 в моче и развитием ПЭ нами был проведен забор крови и средней порции мочи беременных пациенток на сроках 11-13 недель гестации. Материал был сохранен в биобанке. После завершения клинической части исследования слепым методом был отобран материал 15 пациенток из группы ранней преэклампсии, 15 пациенток из группы поздней преэклампсии и 30 пациенток контрольной группы. Дизайн проспективного когортного исследования представлен на рисунке 2.3.2.



Рисунок 2.3.2. Дизайн исследования для задачи 2.

Дизайн исследования для задачи 3

Для решения задачи 3 слепым методом были отобраны 30 пациенток из группы 1а и 30 пациенток из группы 1б. Затем методом подбора пар с учетом гестационного срока, возраста и индекса массы тела для каждой подгруппы были подобраны группы контроля, включавшие по 50 пациенток. Проводили определение уровня ренина, ангиотензина II, ангиотензина 1-7 и копептина в плазме крови пациенток всех подгрупп. Дизайн ретроспективного исследования случай-контроль представлен на рисунке 2.3.3.



Рисунок 2.3.3. Дизайн исследования для задачи 3.

Дизайн исследования для задачи 4

Для решения задачи 5 слепым методом были отобраны 25 пациенток из группы 1а и 25 пациенток из группы 1б и 50 пациенток контрольной группы. Проводили определение уровня ионов натрия, калия, кальция и магния до и после проведения магнезиальной терапии (4-6 г в/в (16-24 мл 25% MgSO₄) в течение 10-15 мин шприцем медленно в течение 15 мин, затем с помощью перфузора со скоростью 1г/час в течение 24 часов).

Дизайн ретроспективного когортного исследования представлен на рисунке 2.3.4.



Рисунок 2.3.4. Дизайн исследования для задачи 4.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Общеклинические методы исследования.

Все пациентки были обследованы согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (приказ Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н) [156]. Обследование включало клинические, инструментальные и комплекс дополнительных лабораторных методов исследования.

У всех пациенток проводили тщательный анализ соматического, гинекологического, репродуктивного и наследственного анамнеза, социально-бытовых факторов, особенностей наступления и течения данной беременности, фиксировали сроки появления первых симптомов преэклампсии, скорость ее прогрессирования и исходы беременности и родов для матери и плода. Особое внимание уделяли паритету, наследственности, ПЭ в анамнезе, наличию у пациентки сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии, социально-экономическому статусу и другим факторам риска развития преэклампсии.

Объективное исследование включало общий осмотр, измерение массо-ростовых параметров, оценку состояния сердечно-сосудистой, дыхательной,

мочевыделительной, нервной систем и органов желудочно-кишечного тракта. Проводили наружное и внутреннее акушерское исследование.

Лабораторные методы исследования включали определение группы крови и резус-фактора, маркеров гепатита В и С, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы крови (гемостазиограмма), общий анализ мочи, анализ мочи на суточную протеинурию, пробу Реберга с определением скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина.

Измерение АД проводили тонометром. Степень повышения АД квалифицировали:

- < 140/90 мм рт. ст. – нормальное АД;
- 140-159/90-109 мм рт. ст. – умеренная артериальная гипертензия;
- ≥ 160/110 мм рт. ст. – тяжелая артериальная гипертензия.

Диагноз преэклампсия выставляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ (2016) при наличии артериальной гипертензии ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) и протеинурии ($>0,3$ г/л в сутки) после 20 недель беременности. Тяжелую преэклампсию диагностировали при наличии одного из нижеперечисленных критериев:

- АД 160/100 и более, измеренное как минимум дважды с интервалом 6 часов в горизонтальном положении беременной;
- протеинурия 5 г/сут и более или 3+ в отдельных порциях мочи, определенных дважды на протяжении 4 часов и более;
- олигурия 500 мл в сутки и менее;
- отек легких или легочная недостаточность;
- боли в эпигастрии или правом подреберье;
- зрительные нарушения, неврологическая симптоматика;

- тромбоцитопения;
- выраженная задержка роста плода.

2.4.2. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования включали проведение ультразвукового, допплерометрического и кардиотокографического исследований, что позволило осуществить объективную оценку состояния плода.

Ультразвуковое исследование

Всем беременным проводили ультразвуковой скрининг при поступлении в стационар с использованием ультразвуковых аппаратов «Toshiba Aplio XG» (Япония), «Voluson E6» (США), «Voluson E8» (США), работающих в реальном масштабе времени. Оценивали перцентиль полученного результата биометрии плода, соответствие нормативным значениями (5-90 перцентиль), а также высчитывали согласно методам, предложенными В. Н. Демидовым и соавт. (1995), рассчитывали предполагаемую массу тела плода и определяли соответствие сроку беременности. Зрелость плаценты определяли по критериям Р. А. Grannum (1983), которые предполагают 4 степени: 0, I, II, III. Также оценивалось количество околоплодных вод с расчетом индекса амниотической жидкости.

Допплерометрическое исследование

Всем пациенткам проводили допплерометрическое исследование фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков в режиме пульсовой допплеровской волны с использованием ультразвуковых приборов «Toshiba Aplio XG» (Япония), «Voluson E6» (США), «Voluson E8» (США).

Антенаатальная кардиотокография

Для наблюдения за состоянием плода в III триместре с 32 недели беременности проводили антенатальную кардиотокографию методом неинвазивного ультразвукового зондирования, основанного на эффекте Доппера

при абдоминальном расположении датчика. Исследование выполняли при помощи аппаратов «Sonicaid FM800 Encore» (США) и «Neoventa STAN S31» (США), дополненного персональным компьютером с математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени. Запись осуществляли в течение 60 минут в положении беременной на боку. Скорость движения бумаги составляла 1 см в минуту. При анализе кардиотокограмм определяли характер вариабельности базального ритма сердечных сокращений плода, количество и амплитуду акцелераций, характер, амплитуду и количество децелераций.

2.4.3. Дополнительные лабораторные исследования

Определение концентрации копептина, ренина, ангиотензина I-7 в плазме и/или сыворотке крови методом ELISA.

Для забора венозной крови использовались стандартные пробирки 9,0 мл с ЭДТА SARSTEDT Monovette в качестве антикоагуланта. Плазму крови получали путем двухступенчатого центрифугирования: в течение 10 минут при 200g, затем в течение 10 мин при 4°C и 4500g. Для получения сыворотки использовали пробирки 5,1 мл с Li-Heparin SARSTEDT Monovette, отбирали супернатант, дальнейший процесс обработки крови был идентичен описанному выше.

Определение уровней копептина, ренина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7 проводили методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Renin (active) ELISA (IBL International GMBH, Германия), Angiotensin 1-7 (Ang1-7) (Cloud-Clone Corp., США), Copeptine (CPP) (Cloud-Clone Corp., США), Human ANGII EIA (RayBiotech, Inc., США). Уровень копептина определяли в сыворотке крови, уровень остальных маркеров – в плазме крови.

Определение аквапорина-2 в моче методом ELISA.

Для определения аквапорина-2 в моче проводили забор мочи у беременных катетером в стандартный стерильный контейнер для сбора анализов. Определение уровня аквапорина 2 проводили методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Renin ELISA Kit for Aquaporin 2, Collecting Duct (AQP2) (Cloud-Clone Corp., США).

2.5. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных выполняли на индивидуальном персональном компьютере при помощи электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета программ «Statistica 10» (USA). Для построения графиков использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и язык статистического программирования «R» в оболочке «RStudio 1.0.143» (USA). Для параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, для непараметрических данных – медиану, интерквартильный размах и 95% доверительный интервал, для качественных данных рассчитывали частоты. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ для всех видов статистического анализа.

Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. Для сравнения несвязанных переменных использовали t-test для параметрических данных и U-критерий Манна-Уитни для непараметрических данных. Для сравнения связанных переменных использовали парный t-test для параметрических данных и тест Уилкоксона для непараметрических данных.

Для множественного сравнения несвязанных переменных использовали ANOVA для параметрических данных и тест Крускала-Уаллиса для непараметрических данных. Для множественного сравнения связанных переменных использовали ANOVA с коррекцией Гринхауса-Гейсера для параметрических данных и тест Фридмана для непараметрических данных.

Для выявления корреляции между признаками определяли коэффициент корреляции Пирсона для параметрических данных и коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных.

Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли точный тест Фишера, мерой сравнения использовали грубое отношение шансов ($\text{ОШ}_{\text{гр}}$) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для контроля множественных конфаундеров был использован метод логистической регрессии с расчетом скорректированного ОШ ($\text{ОШ}_{\text{кор}}$).

Математическое моделирование для прогнозирования развития преэклампсии проводили при помощи ROC-анализа с определением чувствительности и специфичности модели. Для оценки прогностической значимости маркеров преэклампсии проводили расчет площади под кривой (AUC) с определением порога отсечки в точке с максимальной суммой чувствительности и специфичности модели.

Глава 3. Результаты исследований

3.1. Сравнительная характеристика обследованных пациенток, течения родов, материнских и перинатальных исходов

3.1.1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин

На первом этапе мы провели сравнительный анализ клинико-антропометрических данных пациенток, включенных в исследование. Пациентки с преэкламсией были старше (рисунок 3.1.1.1А) – их возраст составил $32,24 \pm 4,74$ лет, возраст пациенток контрольной группы – $27,59 \pm 4,14$ лет ($p < 0,0001$). Индекс массы тела пациенток с ПЭ также был выше (рисунок 3.1.1.1Б), чем у пациенток контрольной группы ($28,44 \pm 4,12$ против $26,92 \pm 3,43$ кг/м², $p = 0,0008$).

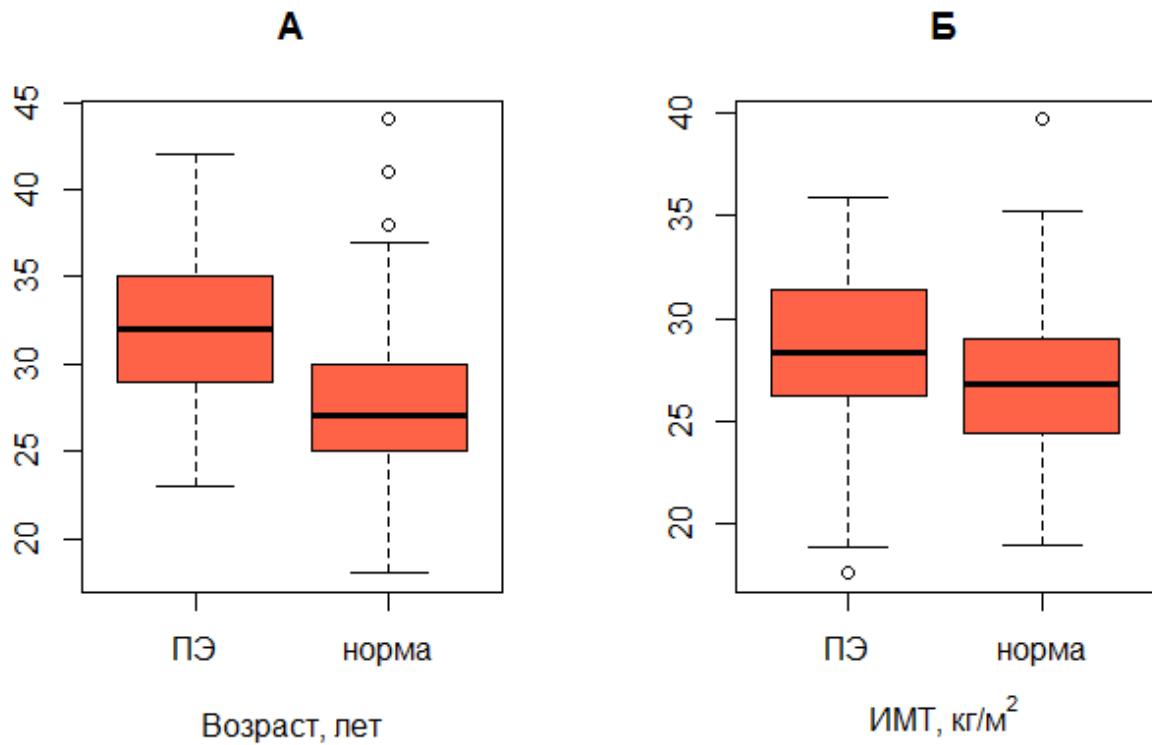


Рисунок 3.1.1.1. Возраст (А) и индекс массы тела (Б) пациенток с преэкламсией.

Структура экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток группы преэклампсии и группы контроля представлена в таблице 3.1.1.1. Наиболее распространенной патологией пациенток с преэклампсией были заболевания органов зрения (34,18%), на втором и третьем местах стоят хронические заболевания мочевыделительной системы (21,57%) и хронические заболевания органов пищеварения (12,66%). У пациенток контрольной группы хронические заболевания органов пищеварения встречались у 13,63% пациенток, в то время как хронические заболевания мочевыделительной системы – только у 11,69% пациенток.

У пациенток с преэклампсией в 2,27 раза чаще (95% ДИ = 0,93 – 5,59) был диагностирован хронический цистит – у 7 (8,86%) против 12 (3,90%) пациенток группы контроля ($p=0,069$, пограничная степень статистической достоверности), в 2,48 раза чаще (95% ДИ = 0,99 – 6,19) был диагностирован хронический пиелонефрит – у 7 (8,86%) против 11 (3,57%) пациенток группы контроля ($p=0,052$, пограничная степень статистической достоверности). Кроме того, у пациенток группы преэклампсии в 7,80 раза чаще (95% ДИ = 0,72 – 84,90) были диагностированы множественные тромбофилические полиморфизмы генов – у 2 (2,53%) против 1 (0,32%) пациентки группы контроля ($p=0,029$).

Таблица 3.1.1.1**Структура экстрагенитальной патологии у пациенток с преэкламсией**

Заболевание	ПЭ (n=79)	Норма (n=308)	p-value
Миопия	27 (34,18%)	107 (34,74%)	0,519
Хронический гастрит	9 (11,39%)	37 (12,01%)	0,529
Болезни щитовидной железы	8 (10,13%)	28 (9,09%)	0,460
Порок митрального клапана	5 (6,33%)	24 (7,79%)	0,436
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3 (3,80%)	21 (6,82%)	0,239
Хронический цистит	7 (8,86%)	12 (3,90%)	0,069
Хронический пиелонефрит	7 (8,86%)	11 (3,57%)	0,052
Мочекаменная болезнь	3 (3,85%)	13 (4,22%)	0,661
Хронический холецистит	1 (1,27%)	5 (1,62%)	0,748
Тромбофилические мутации генов	2 (2,53%)	1 (0,32%)	0,029

Возраст менархе пациенток с преэкламсией ($13,81 \pm 1,85$ лет) не отличался от группы контроля ($13,35 \pm 1,37$ лет, $p=0,0618$). Также у пациенток с преэкламсией не было выявлено особенностей менструального цикла (таблица 3.1.1.2). Нерегулярный менструальный цикл был отмечен у 6 (7,59%) пациенток с преэкламсией и у 21 (6,82%) пациентки группы контроля ($p=0,485$). Обильные менструации имели место у 14 (17,72%) пациенток с преэкламсией и у 42 (13,64%) пациенток группы контроля ($p=0,226$). На болезненные менструации жаловались 18 (22,78%) пациенток с преэкламсией и 58 (18,83%) пациенток контрольной группы ($p=0,261$).

Таблица 3.1.1.2**Особенности менструального цикла пациенток с преэклампсией**

	ПЭ (n=79)	Норма (n=308)	p-value
Нерегулярный менструальный цикл	6 (7,59%)	21 (6,82%)	0,485
Обильные менструации	14 (17,72%)	42 (13,64%)	0,226
Болезненные менструации	18 (22,78%)	58 (18,83%)	0,261

Структура гинекологической патологии при преэклампсии в целом соответствовала структуре общей выборки, за исключением гиперплазии эндометрия, которая, согласно нашим данным, занимала третье по частоте место среди всей гинекологической патологии пациенток с преэклампсией (таблица 3.1.1.3). При сравнении распространенности гинекологических заболеваний в группах пациенток с преэклампсией и пациенток контрольной группы не было выявлено различий в частоте доброкачественной патологии шейки матки (49,51 против 45,78%, p=0,238), доброкачественных опухолей тела матки (11,39 против 6,82%, p=0,133) и опухолевидных образований придатков матки (3,80 против 7,14%, p=0,210). Частота гиперплазии эндометрия в анамнезе была в 2,84 раза выше в группе пациенток с преэклампсией (95% ДИ = 1,18 – 6,81). Ей страдали 8 (10,13%) пациенток группы преэклампсии и 11 (3,57%) пациенток контрольной группы (p=0,023).

Таблица 3.1.1.3**Структура гинекологических заболеваний у пациенток с преэкламсией**

Заболевание	ПЭ (n=79)	Норма (n=308)	p-value
Эктофия шейки матки	32 (40,51%)	141 (45,78%)	0,238
Миома матки	9 (11,39%)	21 (6,82%)	0,133
Киста яичников	3 (3,80%)	22 (7,14%)	0,210
Гиперплазия эндометрия	8 (10,13%)	11 (3,57%)	0,023

Не было выявлено значимых отличий в числе беременностей и родов в анамнезе у пациенток с преэкламсией и пациенток группы контроля. Число первобеременных пациенток в группе преэклампсии составило 36 (45,57%), в контрольной группе – 177 (51,62%), p=0,202. Число первородящих пациенток в исследовании составило 52 (65,89%), в контрольной группе – 215 (69,81%), p=0,290. Распределение пациенток по числу беременностей в анамнезе представлено на рисунке 3.1.1.2А, распределение по числу родов в анамнезе – на рисунке 3.1.1.2Б.

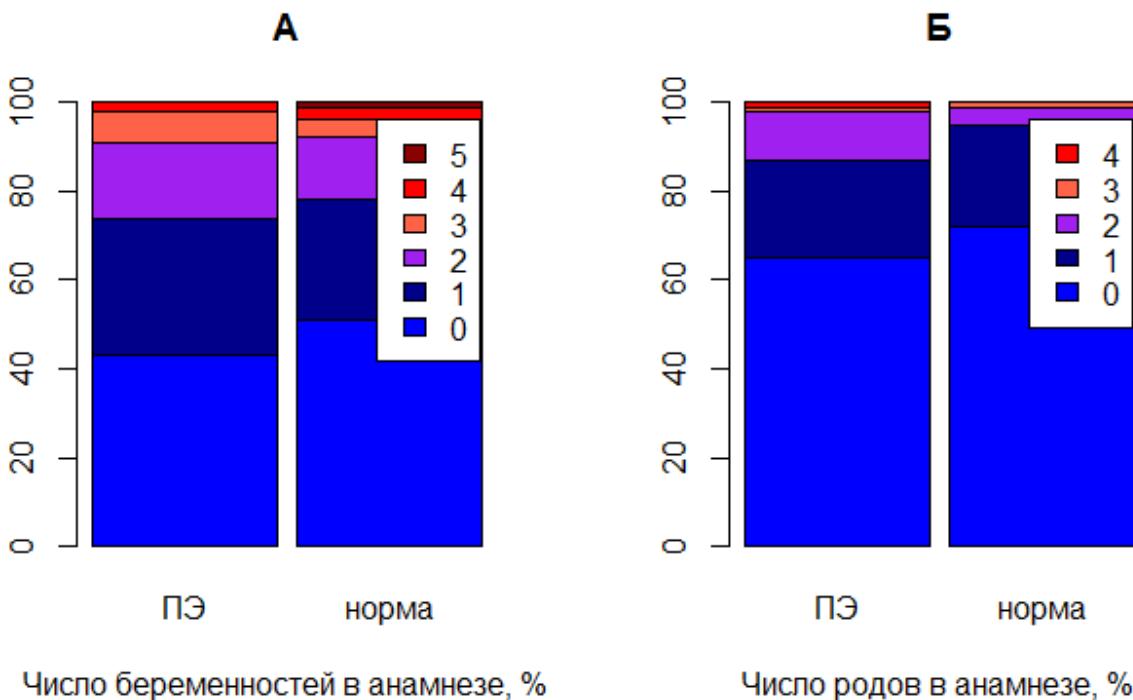


Рисунок 3.1.1.2. Число беременностей (А) и родов (Б) в анамнезе пациенток с преэклампсией, выраженное в процентном отношении к числу пациенток в группе.

Данные о предыдущих беременностях пациенток с преэклампсией и пациенток контрольной группы представлены в таблице 3.1.1.4. В отличие от структуры общей выборки пациенток, включенных в исследование, второе место в структуре пациенток с преэклампсией занимает неразвивающаяся беременность, которая встречалась в 1,64 раза чаще среди пациенток с преэклампсией, чем среди пациенток группы контроля (95% ДИ = 1,05 – 2,56). Она встречалась в 21 (26,58%) наблюдении в группе пациенток с преэклампсией и в 50 (16,23%) наблюдениях в контрольной группе пациенток ($p=0,028$). Преэклампсия в анамнезе в 3,38 раза чаще встречалась у пациенток, данная беременность которых осложнилась развитием преэклампсии (95% ДИ = 1,68 – 6,81), и присутствовала у 13 пациенток группы преэклампсии (16,46%) и у 15 пациенток контрольной группы (4,87%), $p=0,001$.

Таблица 3.1.1.4**Структура исходов предыдущих беременностей у пациенток с преэкламсией**

Исход беременности	ПЭ (n=79)	Норма (n=308)	p-value
Самопроизвольные роды	35 (44,30%)	111 (36,04%)	0,111
Искусственный аборт	16 (20,25%)	65 (21,10%)	0,503
Неразвивающаяся беременность	21 (26,58%)	50 (16,23%)	0,028
Самопроизвольный выкидыш	6 (7,59%)	21 (6,82%)	0,485
Внематочная беременность	0 (0%)	0 (0%)	NA

Таким образом, пациентки с преэкламсией чаще страдали заболеваниями мочевыводящих путей, были старше и имели больший индекс массы тела. Кроме того, эта группа пациенток чаще имела в анамнезе гиперплазию эндометрия и неразвивающиеся беременности.

3.1.2. Особенности течения беременности и родов у обследованных женщин

Как и в структуре общей выборки, наиболее частым осложнением беременности в группе пациенток с преэкламсией были отеки беременных, а в контрольной группе отеки были на второй по частоте позиции, в то время как самым распространенным осложнением была угроза самопроизвольного выкидыша (таблица 3.1.2.1). При этом частота отеков беременных в группе преэклампсии была выше в 3,65 раза (95% ДИ = 3,01 – 4,42) и встречалась в группе пациенток с преэкламсией у 69 (87,34%) пациенток, а в группе контроля у 97 (23,95%) пациенток ($p<0,0001$). В то же время группы не различались по частоте угрозы самопроизвольного выкидыша в течение данной беременности,

которая наблюдалась у 31 (39,24%) пациентки в группе преэклампсии и у 94 (30,52%) пациенток группы контроля ($p=0,447$). Третье по частоте место среди осложнений течения беременности в общей выборке пациенток занимали угрожающие преждевременные роды, тогда как в группе пациенток с преэклампсией на третье по частоте месте в структуре осложнений беременности приходится анемия. У пациенток с преэклампсией анемия беременных встречалась в 1,59 раза чаще (95% ДИ = 1,06 – 2,38), чем у пациенток группы контроля. В группе пациенток с преэкламpsiей анемия беременных наблюдалась у 24 (30,38%) пациенток, в группе контроля – у 59 (19,16%) пациентки ($p=0,024$). В то же время группы не различались по частоте угрожающих преждевременных родов в течение данной беременности, которые наблюдались у 18 (22,78%) пациенток в группе преэклампсии и у 94 (30,52%) пациенток группы контроля ($p=0,111$). Частота респираторных вирусных инфекций была в 3,90 раза (95% ДИ = 2,13 – 7,14) выше в группе пациенток с преэклампсией – они встречались у 18 (22,78%) против 18 (5,84%) пациенток в группе контроля ($p<0,0001$). Также в группе преэклампсии в 11,7 раз (95% ДИ = 4,38 – 31,21) чаще наблюдалась задержка роста плода – у 15 (18,99%) против 5 (1,62%) пациенток в группе контроля ($p<0,0001$), в 3,3 раза (95% ДИ = 1,16 – 9,67) – маловодие – у 6 (7,59%) против 7 (2,27%) пациенток в группе контроля ($p=0,031$) и в 5,2 раза (95% ДИ = 1,19 – 22,75) чаще – многоводие – у 4 (5,06%) против 3 (0,97%) пациенток в группе контроля ($p=0,034$). Общая прибавка массы тела не отличалась у пациенток с преэклампсией и пациенток контрольной группы и составила $12,67\pm5,34$ и $13,14\pm4,16$ кг, соответственно ($p=0,432$).

Таблица 3.1.2.1**Особенности течения беременности у пациенток с преэклампсией**

Осложнение беременности	ПЭ (n=79)	Норма (n=308)	p-value
Отеки беременных	69 (87,34%)	97 (23,95%)	<0,0001
Угроза выкидыша	31 (39,24%)	116 (37,66%)	0,447
Угрожающие преждевременные роды	18 (22,78%)	94 (30,52%)	0,111
Ранний токсикоз беременных	18 (22,78%)	84 (27,27%)	0,256
Анемия беременных	24 (30,38%)	59 (19,16%)	0,024
Респираторные инфекции	18 (22,78%)	18 (5,84%)	<0,0001
СЗРП	15 (18,99%)	5 (1,62%)	<0,0001
Маловодие	6 (7,59%)	7 (2,27%)	0,031
Многоводие	4 (5,06%)	3 (0,97%)	0,034

Срок гестации на момент родоразрешения был значимо меньше в группе пациенток с преэклампсией ($246,1 \pm 29,6$ дней), чем у пациенток группы контроля ($273,5 \pm 14,4$ дней), $p<0,0001$. График распределения пациенток по сроку гестации на момент родоразрешения представлен на рисунке 3.1.2.1.

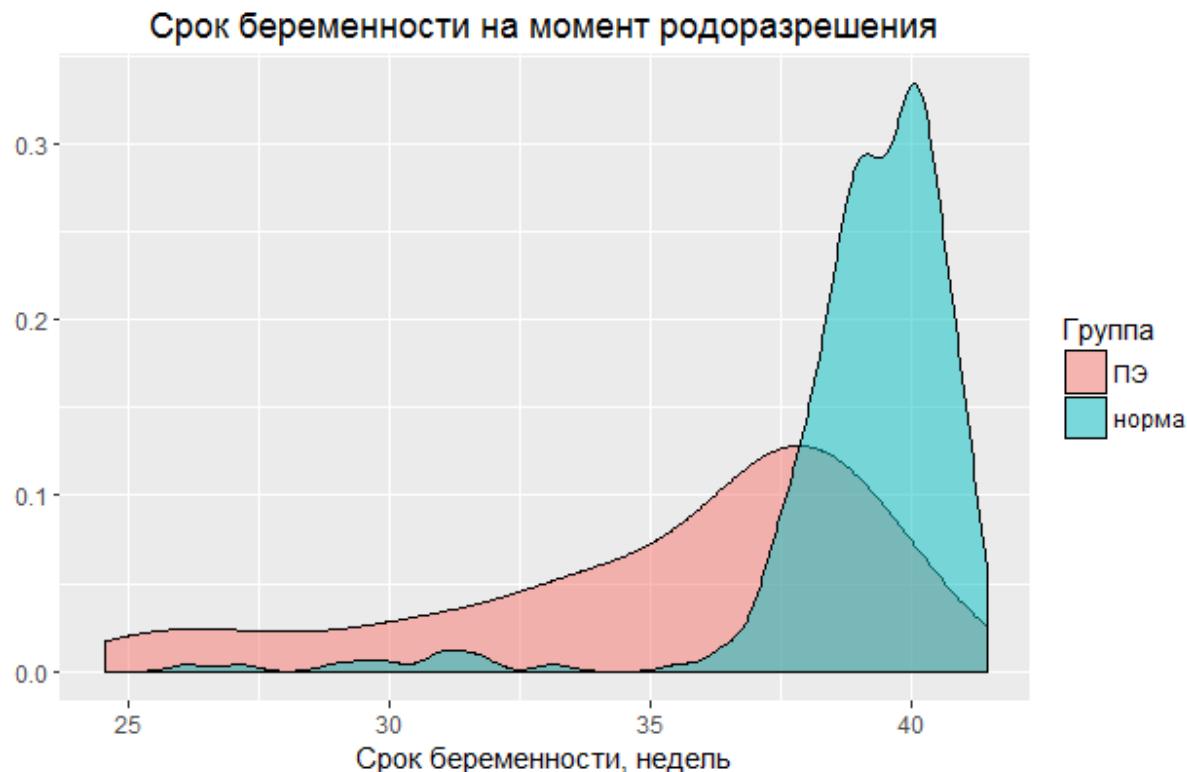


Рисунок 3.1.2.1. Срок беременности пациенток с преэкламсией на момент родоразрешения.

У пациенток с преэкламсией структура осложнений течения родов через естественные родовые пути в основном соответствовала структуре общей выборки (таблица 3.1.2.2). Однако у них в 1,93 раза чаще (95% ДИ = 1,63 – 2,27), чем у пациенток контрольной группы (94,44 против 42,86 %), встречалась эпизиотомия и травмы мягких родовых путей ($p < 0,0001$).

Таблица 3.1.2.2**Структура осложнений течения родов у пациенток с преэкламсией**

Осложнение родов и послеродового периода	ПЭ (n=79) 18 родов	Норма (n=308) 269 родов	p-value
Эпизиотомия и травмы мягких тканей родового канала	17 (94,44%)	132 (42,86%)	<0,0001
Преждевременное излитие околоплодных вод	9 (50,00%)	95 (35,32%)	0,158
Аномалии родовой деятельности	4 (22,22%)	27 (10,14%)	0,115
Послеродовое кровотечение	2 (11,11%)	8 (2,97%)	0,124
Хроническая гипоксия плода	0	7 (2,60%)	0,632

Не было различий в частоте применения анальгезии в родах между группами. У всех женщин с преэкламсией при естественных родах использовалась эпидуральная анальгезия, у 8 (6,80%) пациенток группы контроля использовались внутривенные анальгетики, у 109 (93,20%) – эпидуральная анальгезия ($p=0,509$). Путем вакуум-экстракции были закончены 4 (22,22%) родоразрешений у пациенток группы преэкламсии и 22 (8,18%) – у пациенток контрольной группы ($p=0,067$). Показаниями для вакуум-экстракции у пациенток группы преэкламсии во всех случаях послужила острыя гипоксия плода. В контрольной группе пациенток показаниями послужили острыя гипоксия плода в 16 наблюдениях (72,73%) и упорная вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции в 6 наблюдениях (27,27%) ($p=0,324$). Ни у одной пациентки в исследовании при родоразрешении не были применены акушерские щипцы.

Частота оперативного родоразрешения в группе преэкламсии была в 6,10 раз выше, чем в группе контроля (95% ДИ = 4,44 – 8,37). 61 (77,22%) пациентка из группы преэкламсии и 39 (12,66%) пациенток из группы контроля были

родоразрешены оперативным путем ($p<0,0001$). Из них 6 (46,00%) были родоразрешены в плановом порядке до начала родовой деятельности, 54 (54,00%) – в экстренном порядке. Показания для кесарева сечения представлены в таблице 3.1.2.3. Рубец на матке после операции кесарева сечения в 1,85 раза чаще (95% ДИ = 0,97 – 3,51) встречался у пациенток с преэклампсией – у 26 (42,62%) против 9 (23,08%) пациенток контрольной группы ($p=0,029$). Ухудшение состояния плода по данным функциональной диагностики служило показанием к операции в 2,24 раза чаще (95% ДИ = 0,99 – 5,05) у пациенток с преэклампсией – у 21 (34,43%) против 6 (15,38%) пациенток группы контроля ($p<0,0001$). Напротив, клинически узкий таз, аномалии родовой деятельности и отсутствие эффекта от преиндукции родов встречались у 2 (3,28%) пациентки в группе преэклампсии и значимо реже служили показанием для операции кесарева сечения, чем у пациенток контрольной группы. Так, клинически узкий таз в контрольной группе встречался в 10,17 раз (95% ДИ = 2,42 – 42,63) чаще ($p<0,0001$), аномалии родовой деятельности в 9,39 раза (95% ДИ = 2,22 – 39,69) чаще ($p=0,0002$), отсутствие эффекта от преиндукции родов при необходимости ускоренного родоразрешения в 8,60 раз (95% ДИ = 2,01 – 36,75) чаще ($p=0,0005$). Нарастание тяжести симптомов преэклампсии в сочетании с отсутствием эффекта от проводимой терапии послужило причиной для родоразрешения 30 (49,18%) пациенток группы преэклампсии ($p<0,0001$). Крупный плод не явился показанием ни у одной женщины в группе с преэклампсией, в группе контроля встретился у 8 (9,41%) женщин ($p=0,066$).

Таблица 3.1.2.3

Структура показаний к родоразрешению путем операции кесарева сечения у пациенток с преэкламсией

Осложнение родов и послеродового периода	ПЭ (n=79) 61 операция	Норма (n=308) 39 операций	p-value
Рубец на матке после операции кесарева сечения	26 (42,62%)	9 (23,08%)	0,036
Ухудшение состояния плода по данным функциональной диагностики	21 (34,43%)	6 (15,38%)	0,029
Клинически узкий таз	2 (3,28%)	13 (33,33%)	<0,0001
Аномалии родовой деятельности	2 (3,28%)	12 (30,77%)	0,0002
Отсутствие эффекта от преиндукции родов	2 (3,28%)	11 (28,21%)	0,0005
Миопия высокой степени	2 (6,06%)	7 (8,24%)	0,515
Анатомические особенности таза	2 (3,28%)	2 (4,71%)	0,264

Таким образом, течение беременности пациенток с преэкламсией часто сопровождалось возникновением отеков, развитием анемии беременных, синдромом задержки развития плода. В родах у пациенток этой группы чаще возникала необходимость проведения эпизиотомии или травмы мягких родовых путей. Наружение состояния плода достоверно чаще являлось показанием для кесарева сечения в группе преэклампсии.

3.1.3. Перинатальные исходы при преэклампсии и неосложненной беременности

У каждой пациентки, включенной в исследование, родился один живой ребенок. Антенатальной гибели плода не было отмечено ни у одной пациентки, включенной в исследование. Из 79 детей пациенток с преэклампсией 38 (48,10%) были доношенными, 41 – недоношенными (51,90%), из 308 детей в контрольной группе 293 (95,13%) родились доношенными, 15 (4,87%) недоношенными ($p<0,0001$). Таким образом, при преэклампсии риск рождения недоношенного ребенка увеличивался в 9,88 раза (95% ДИ = 5,73 – 17,02).

В 3 наблюдениях из группы преэклампсии отмечена постнатальная гибель ребенка: на 3-е сутки от неонатального сепсиса, на 5-е сутки от пневмонии и на 33-е сутки от пневмонии с присоединением нарушений сердечного ритма. Все погибшие дети родились с тяжелыми дыхательными нарушениями на фоне глубокой недоношенности. В контрольной группе постнатальной гибели ребенка отмечено не было. Таким образом, наличие преэклампсии значительно увеличивает вероятность постнатальной гибели плода ($p=0,008$).

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни у пациенток группы преэклампсии варьировала в диапазоне от 3 до 8 баллов и в среднем составила $7,27\pm1,03$ баллов (рисунок 3.1.3.1). У пациенток контрольной группы оценка варьировала в диапазоне от 4 до 9 баллов и в среднем составила $7,88\pm0,61$ баллов. Оценка состояния по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни у пациенток группы преэклампсии варьировала в диапазоне от 5 до 9 баллов и в среднем составила $8,30\pm0,90$ баллов. У пациенток контрольной группы оценка варьировала в диапазоне от 5 до 10 баллов и в среднем составила $8,80\pm0,55$ баллов. Таким образом, в группе преэклампсии оценка состояния

новорожденного по шкале Апгар 1-ой и 5-ой минутах жизни была в среднем ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p<0,0001$ в обоих сравнениях).

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар

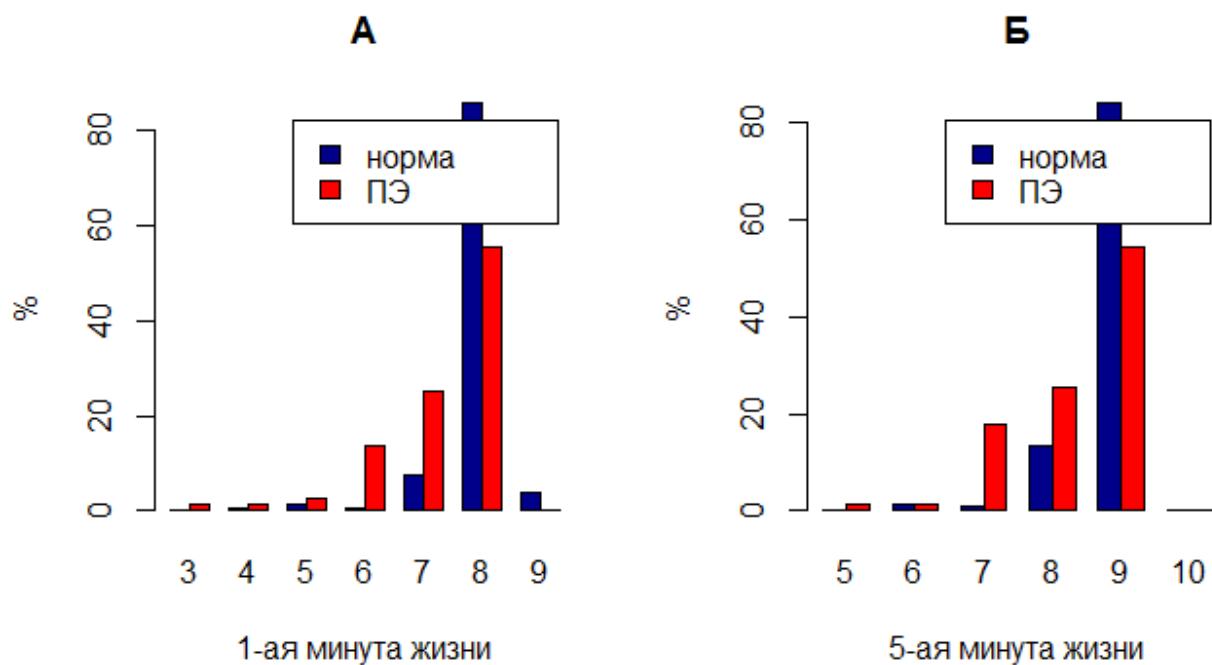


Рисунок 3.1.3.1. Оценка состояния новорожденных детей по шкале Апгар на 1-ой (А) и 5-ой (Б) минутах жизни у пациенток с преэкламсией.

Масса тела новорожденных детей у пациенток группы преэкламсии варьировала в диапазоне от 430 до 3906 г и в среднем составила $2331,0 \pm 1021,0$ г. У пациенток контрольной группы масса новорожденных варьировала в диапазоне от 1030 до 4700 г и в среднем составила $3351,0 \pm 503,9$ г. Таким образом, в группе преэкламсии масса новорожденного была в среднем на 1020 г ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p<0,0001$). График распределения массы новорожденного в группе преэкламсии и группе контроля представлен на рисунке 3.1.3.2.

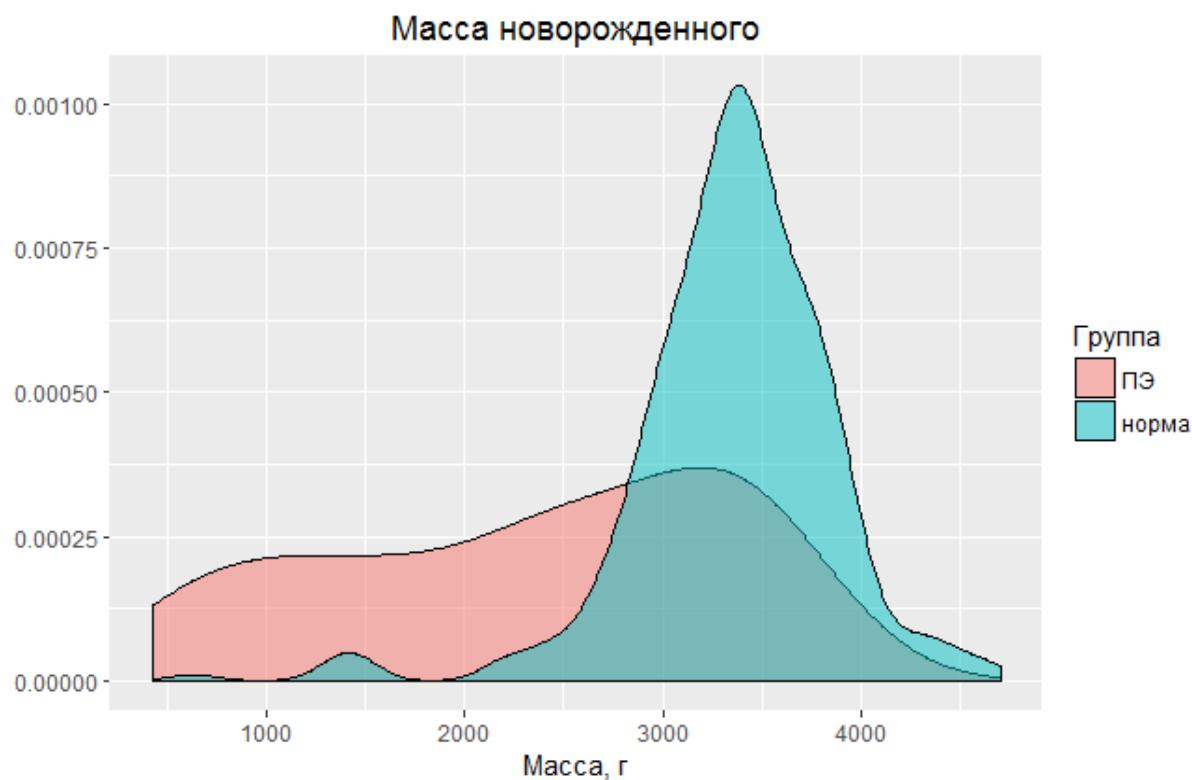


Рисунок 3.1.3.2. Масса тела новорожденных детей у пациенток с преэкламсией.

Длина тела новорожденных детей у пациенток группы преэкламсии варьировала в диапазоне от 26 до 55 см и в среднем составила $45,3 \pm 7,3$ см. У пациенток контрольной группы длина тела новорожденных варьировала в диапазоне от 29,5 до 57 см и в среднем составила $51,3 \pm 3,1$ см. Таким образом, в группе преэкламсии длина тела новорожденного была в среднем на 6 см ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,0001$). График распределения длины тела новорожденного в группе преэкламсии и группе контроля представлен на рисунке 3.1.3.3.



Рисунок 3.1.3.3. Длина тела новорожденных детей у пациенток с преэкламсией.

Таким образом, срок беременности на момент родоразрешения, масса и длина плода при рождении, а также оценка его состояния по шкале Апгар была ниже у пациенток с преэкламсией, чем у пациенток группы контроля.

3.2. Изменения системы вазопрессин-аквапорин 2 и РААС при преэкламсии

3.2.1. Изменение уровней копептина, ренина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7 при преэкламсии и неосложненной беременности

Для оценки роли вазопрессина и изменений его уровня в течение неосложненной беременности нами проведено изучение содержания в крови его метаболита – копептина (рисунок 3.2.1.1А). Средний уровень копептина с 20 до 33 недель 6 дней беременности составил $96,3 \pm 15,3$, с 34 недель беременности – $276,3 \pm 58,6$ мг/мл. Таким образом, уровень копептина значимо повышался в течение второй половины неосложненной беременности ($p=0,008$).

Уровень копептина у пациенток с ранней преэклампсией был значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень копептина при ранней преэклампсии составил $365,6 \pm 73,5$, при неосложненной беременности – $96,3 \pm 15,3$ мг/мл ($p=0,002$). Уровень копептина у пациенток с поздней преэклампсией был также значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень копептина при поздней преэклампсии составил $421,2 \pm 75,5$, при неосложненной беременности – $276,3 \pm 58,6$ мг/мл ($p=0,040$). Также мы показали, что уровень копептина в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии не отличается от такового при поздней преэклампсии ($p=0,306$).

Не было выявлено значимых отличий уровня копептина в плазме крови пациенток с умеренной ($379,6 \pm 75,4$ нг/мл) и тяжелой ($427,2 \pm 73,5$ нг/мл) формами преэклампсии ($p=0,353$) (рисунок 3.5.1Б).

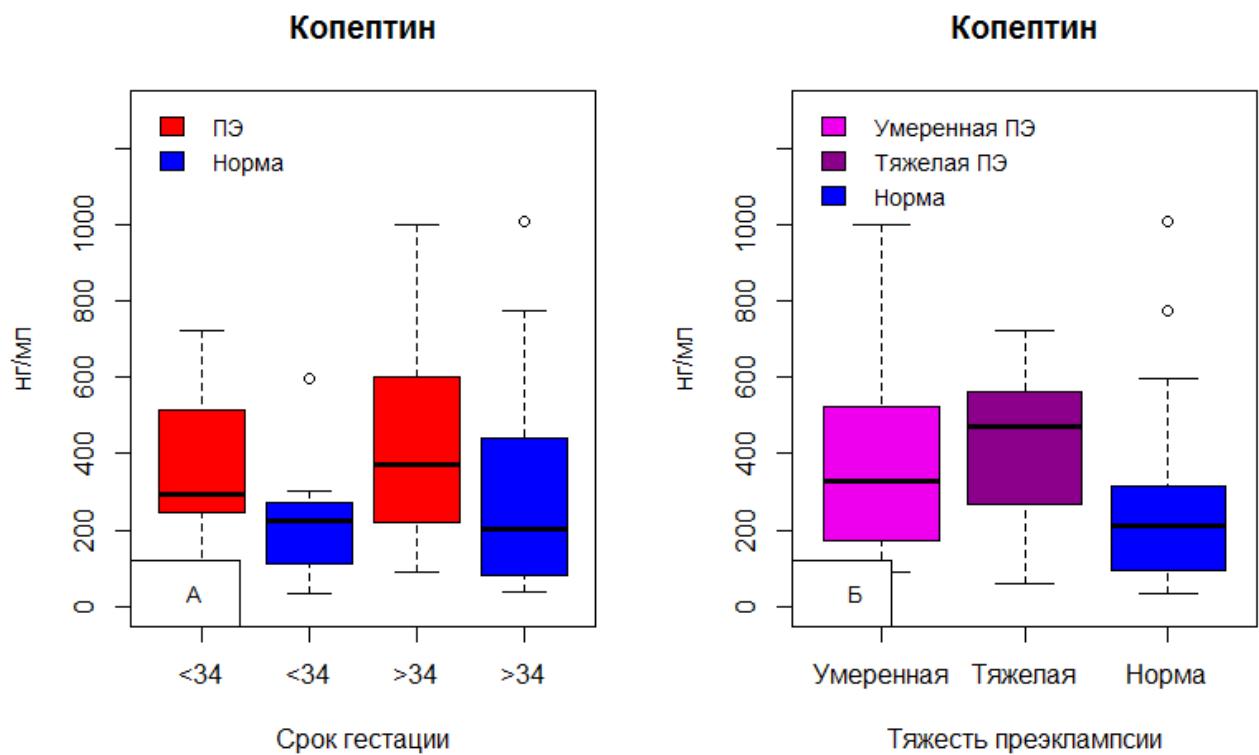


Рисунок 3.2.1.1. Сравнение уровня копептина в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Ренин является начальным регуляторным звеном РААС, ответственной за регуляцию артериального давления в норме и патологии, что послужило обоснованием для его изучения в плазме крови пациенток с неосложненным течением беременности (рисунок 3.1.1.2А). Средний уровень ренина в сроках от 20 до 33 недель 6 дней беременности составил $20,5 \pm 3,0$, с 34 до 40 недель беременности – $21,8 \pm 5,2$ мг/мл. Таким образом, уровень ренина значимо не изменялся в сроках от 20 до 40 недель неосложненной беременности ($p=0,830$).

При сравнении уровня ренина у пациенток с ранней преэклампсией и пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков, нами не было выявлено достоверных различий между группами. Так, уровень ренина при ранней преэклампсии составил $28,1 \pm 15,5$, при неосложненной беременности – $20,5 \pm 3,0$ мг/мл ($p=0,274$). При сравнении уровня ренина у пациенток с поздней преэклампсией и пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков, нами также не было выявлено достоверных различий между группами. Так, уровень ренина при поздней преэклампсии составил $15,9 \pm 3,1$, при неосложненной беременности – $21,8 \pm 5,2$ мг/мл ($p=0,214$). Также мы показали, что уровень ренина в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии не отличается от такового при поздней преэклампсии ($p=0,196$).

Не было выявлено значимых отличий уровня ренина в плазме крови пациенток с умеренной ($16,2 \pm 3,7$ нг/мл) и тяжелой ($29,9 \pm 15,0$ нг/мл) формами преэклампсии ($p=0,152$) (рисунок 3.2.1.2Б).

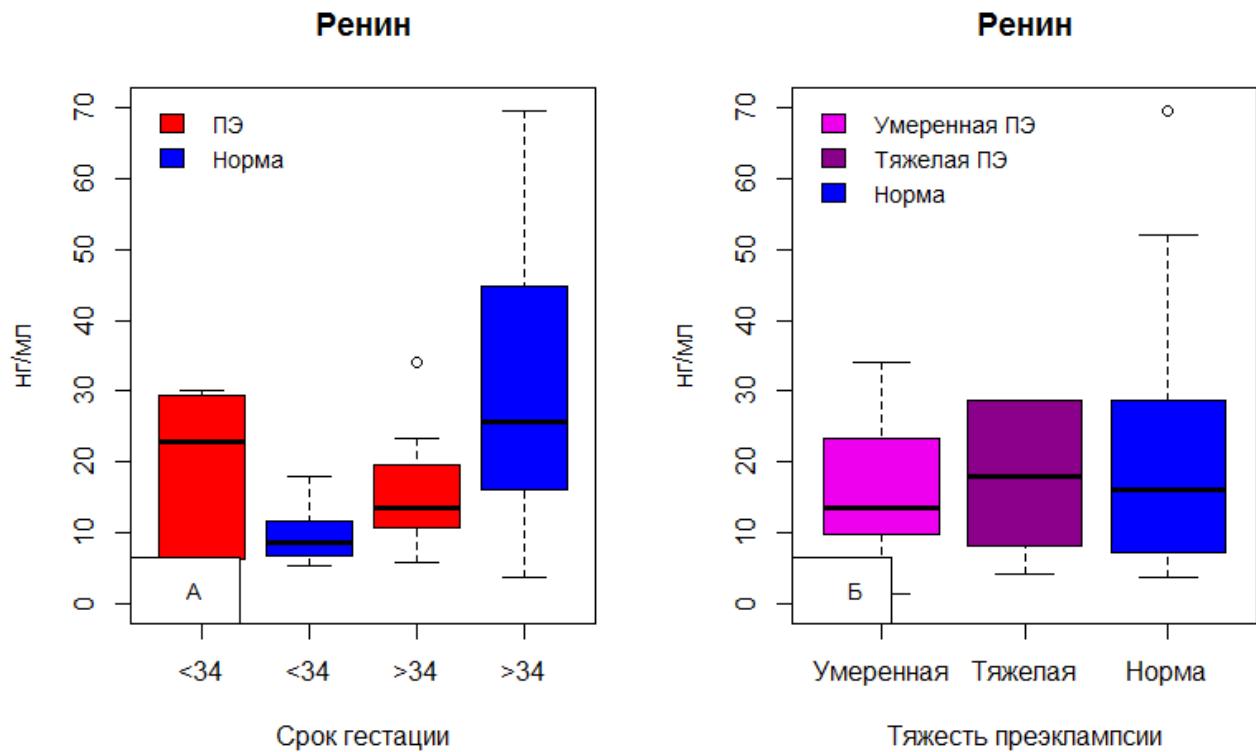


Рисунок 3.2.1.2. Сравнение уровня ренина в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Под действием ренина из ангиотензиногена образуется ангиотензин I, который в свою очередь метаболизируется в основной эффекторный элемент РААС – вазоконстриктор **ангиотензин II**. Мы оценили изменение уровня ангиотензина II в плазме крови пациенток с течением беременности, не осложненной преэклампсией (рисунок 3.2.1.3А). Средний уровень ангиотензина II с 20 до 33 недель 6 дней беременности составил $9,7 \pm 1,2$, с 34 недель беременности – $14,7 \pm 1,9$ мг/мл. Таким образом, уровень ангиотензина II значительно повышается с течением второй половины неосложненной беременности ($p=0,019$).

Сравнение содержания ангиотензина II в зависимости от фенотипа преэклампсии показало, что уровень ангиотензина II у пациенток с ранней формой был значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень ангиотензина II при ранней преэклампсии составил

$23,8 \pm 5,1$, при неосложненной беременности – $9,7 \pm 1,2$ мг/мл ($p=0,023$). При этом, уровень ангиотензина II у пациенток с поздней преэкламсией не отличался от такового у пациенток с неосложнённой беременностью тех же сроков. Так, уровень ангиотензина II при поздней преэклампсии составил $14,9 \pm 0,8$, при неосложненной беременности – $14,7 \pm 1,9$ мг/мл ($p=0,392$). Уровень ангиотензина II в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии был значимо выше, чем при поздней ($p=0,045$).

При сравнении беременных в зависимости от тяжести преэклампсии было обнаружено, что уровень ангиотензина II в плазме крови пациенток был значимо выше при тяжелой ($24,0 \pm 5,0$ нг/мл), чем при умеренной ($15,3 \pm 1,2$ нг/мл) форме преэклампсии ($p=0,046$) (рисунок 3.5.3Б).

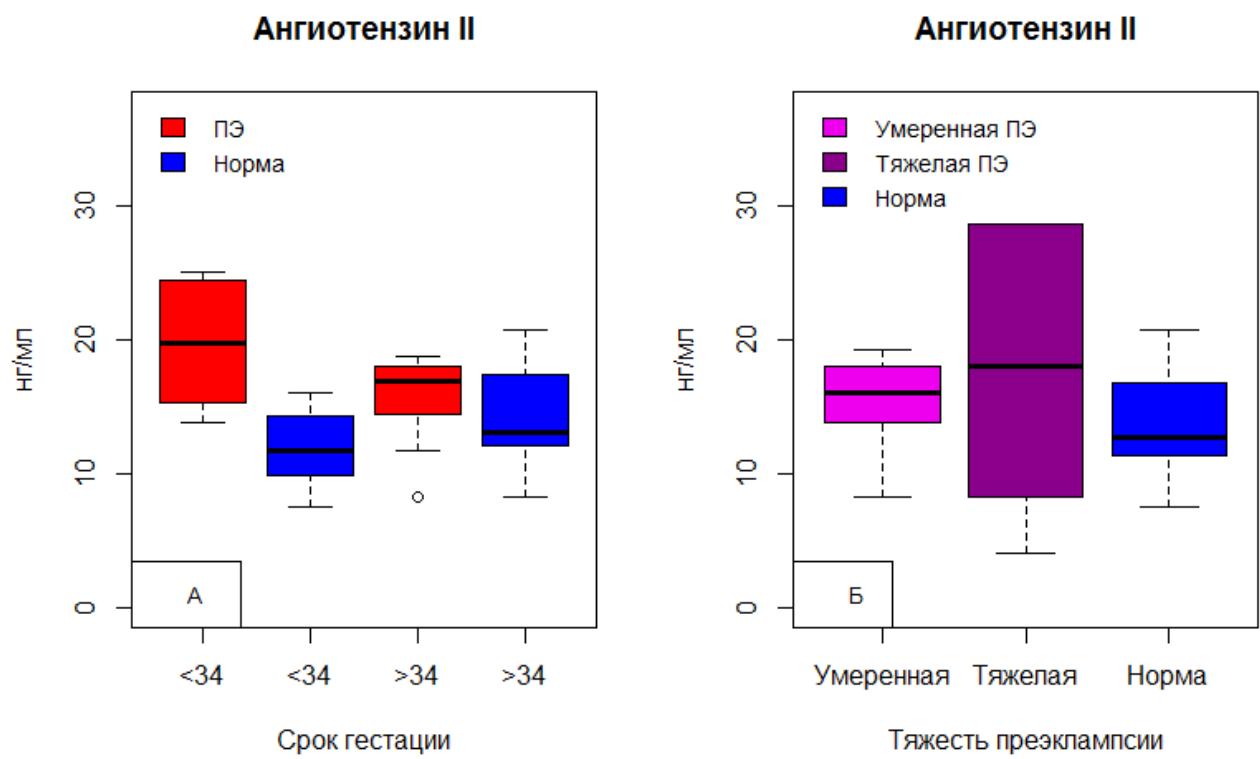


Рисунок 3.2.1.3. Сравнение уровня ангиотензина II в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Затем мы оценили изменение уровня вазодилатирующего **ангиотензина 1-7** в плазме крови пациенток с течением беременности, не осложненной преэклампсией (3.2.1.4А). Средний уровень ангиотензина 1-7 с 20 до 33 недель 6 дней беременности составил $771,7 \pm 44,2$, с 34 недель беременности – $390,7 \pm 13,9$ мг/мл. Таким образом, уровень ангиотензина 1-7 значительно снижался с течением второй половины неосложнённой беременности ($p < 0,0001$).

Уровень ангиотензина 1-7 у пациенток с ранней преэкламсией был значительно ниже, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень ангиотензина 1-7 при ранней преэклампсии составил $379,7 \pm 23,0$, при неосложненной беременности – $771,7 \pm 44,2$ мг/мл ($p < 0,0001$). При этом, уровень ангиотензина 1-7 у пациенток с поздней преэкламсией не отличался от такового у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень ангиотензина 1-7 при поздней преэклампсии составил $388,3 \pm 27,3$, при неосложненной беременности – $390,7 \pm 13,9$ мг/мл ($p = 0,467$). Также было обнаружено, что уровень ангиотензина 1-7 в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии не отличался от такового при поздней преэклампсии ($p = 0,415$).

Уровень ангиотензина 1-7 в плазме крови пациенток был значительно выше при тяжелой ($24,0 \pm 5,0$ нг/мл), чем при умеренной ($15,3 \pm 1,2$ нг/мл) форме преэклампсии ($p = 0,051$) (рисунок 3.5.4Б).

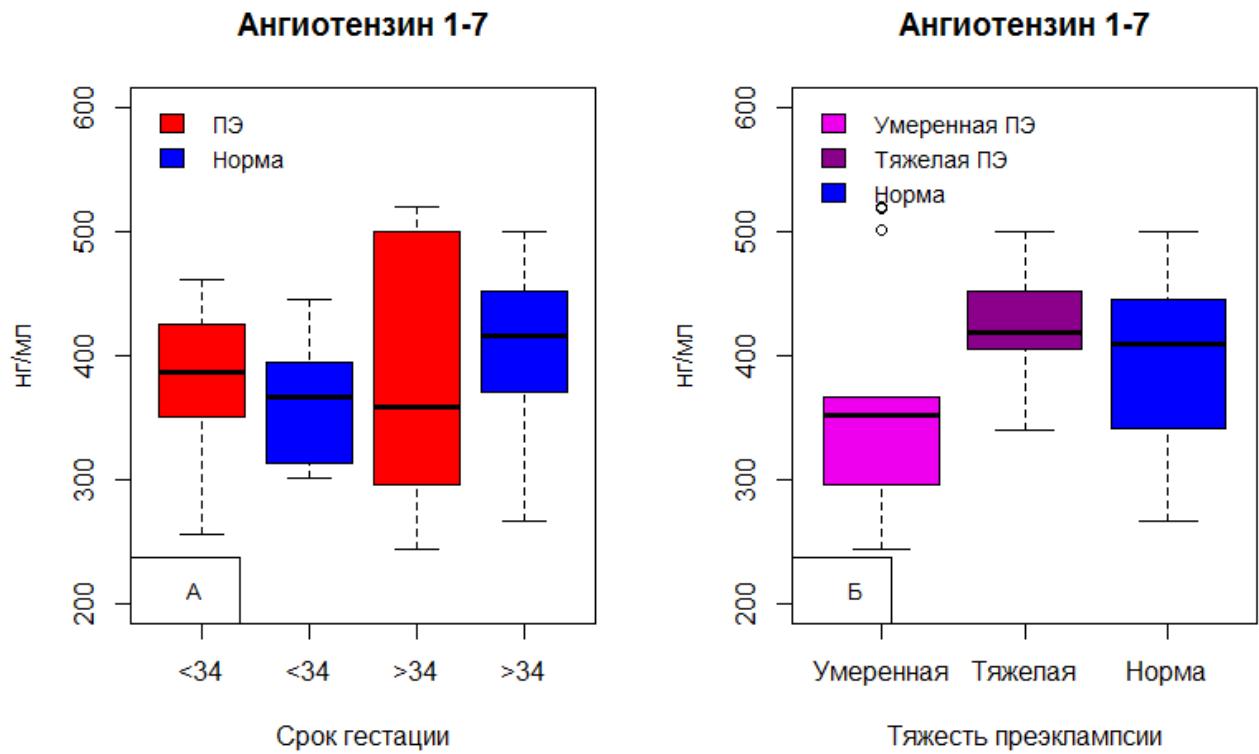


Рисунок 3.2.1.4. Сравнение уровня ангиотензина II в плазме крови пациенток с течением неосложненной беременности, при ранней и поздней (А), умеренной и тяжелой (Б) формах преэклампсии.

Таким образом, с течением неосложненной беременности происходит значимое повышение концентрации копептина и ангиотензина II и снижение концентрации ангиотензина 1-7, в результате чего уровень вазоконстрикторов начинает преобладать над уровнем вазодилататоров. Преэклампсия характеризуется более выраженным повышением уровня вазоконстрикторов (копептин, ангиотензин II) и снижением уровня вазодилататоров (ангиотензин 1-7). При этом, при ранней преэклампсии происходит изменение всех трех маркеров, в то время как при поздней – только повышение уровня копептина.

3.2.2. Электролитный состав крови у беременных с преэклампсией

И вазопрессин, и ангиотензины II и 1-7, помимо регуляции артериального давления, оказывают эффекты на электролитный обмен, преимущественно на

уровне канальцев почек. С другой стороны, секреция ренина активируется по механизму отрицательной обратной связи при снижении концентрации ионов натрия и хлора. Магнезиальная терапия, проводимая при преэклампсии, оказывает дополнительное влияние на электролитный баланс. В связи с этим, целесообразным представилась оценка изменения электролитного состава плазмы крови пациенток с преэклампсией до и после магнезиальной терапии.

Уровень натрия у пациенток с преэкламсией не отличался от такового у пациенток с неосложненной беременностью (рисунок 3.2.2.1 Na^+) и составил в среднем $137,4 \pm 8,7$ ммоль/л у пациенток с неосложненным течением беременности, $135,5 \pm 4,2$ ммоль/л – у пациенток группы преэклампсии. Также не произошло существенных изменений в содержании натрия у пациенток с преэкламсией после проведения магнезиальной терапии $137,7 \pm 19,93$ ммоль/л ($p=0,741$).

Уровень **калия** также не различался в группах сравнения (рисунок 3.2.2.1 K^+) и составил в среднем $4,162 \pm 0,8$ ммоль/л у пациенток с неосложненной беременностью, $4,183 \pm 1,0$ ммоль/л – у пациенток с преэкламсией до проведения магнезиальной терапии и $4,288 \pm 1,1$ ммоль/л – после проведения магнезиальной терапии ($p=0,144$).

Уровень **кальция**, напротив, различался и был выше у пациенток с преэкламсией до начала магнезиальной терапии (рисунок 3.2.2.1 Ca^{2+}) и составил в среднем $2,254 \pm 0,2$ ммоль/л у пациенток с неосложненной беременностью, $2,398 \pm 0,3$ ммоль/л – у пациенток с преэкламсией ($p=0,0002$). Однако после проведения магнезиальной терапии у пациенток с преэкламсией уровень содержания кальция снижался до $2,004 \pm 0,5$ ммоль/л ($p<0,005$).

Уровень **магния** также различался (рисунок 3.2.2.1 Mg^{2+}) и составил $0,7529 \pm 0,3098$ ммоль/л – у пациенток с неосложненной беременностью и $0,6560 \pm 0,0935$ ммоль/л у пациенток с преэкламсией ($p<0,0001$). После проведения магнезиальной терапии у женщин с преэкламсией зафиксировано повышение уровня магния до $1,161 \pm 0,4778$ ммоль/л ($p<0,001$).

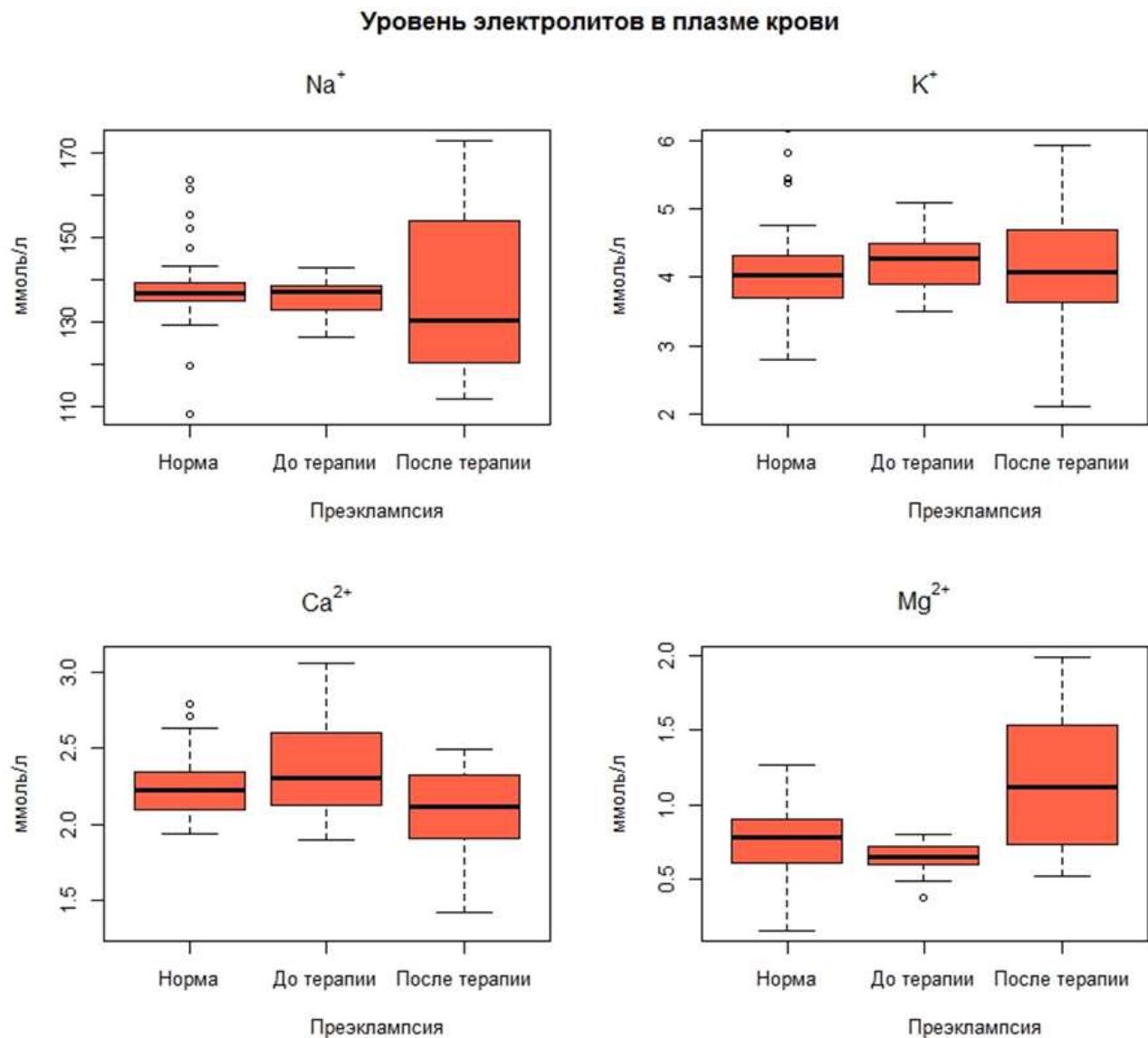


Рисунок 3.2.2.1. Изменение электролитного состава плазмы крови при преэклампсии и под воздействием магнезиальной терапии.

Таким образом, основным изменением электролитного состава во время магнезиальной терапии при преэклампсии является закономерное повышение уровня ионов магния, которое, однако, сопровождалось выраженным снижением содержания ионов кальция.

3.3. Прогнозирование преэклампсии на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов и определения маркеров водно-электролитного гомеостаза

Для оценки предиктивной способности оценки уровня копептина в отношении развития преэклампсии, мы сравнили уровни **копептина** в сыворотке крови пациенток с неосложнённой беременностью и преэклампсией на ранних сроках беременности (11-13 недель) с учетом срока манифестации (таблица 3.3.1) и степени тяжести (таблица 3.3.2) преэклампсии.

В сроке 11-13 недель беременности уровень копептина был выше у пациенток с преэклампсией, чем у пациенток с неосложненным течением беременности – $153,1 \pm 79,32$ против $108,5 \pm 53,73$ ($p=0,041$).

При оценке уровня копептина с учетом фенотипа преэклампсии было выявлено, что уровень копептина у пациенток с ранней преэклампсией был значимо выше, чем при неосложненном течении беременности ($p=0,026$). Не было обнаружено различий в уровне содержания копептина в плазме крови пациенток при ранней и поздней преэклампсии ($p=0,306$) (рисунок 3.4.1).

Для выявления связи уровня копептина с тяжестью преэклампсии проведено множественное сравнение пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией и пациенток с неосложненным течением беременности (рисунок 3.3.1). При сравнении этих групп не было получено достоверных различий ($p=0,164$).

Уровень копептина в сыворотке крови

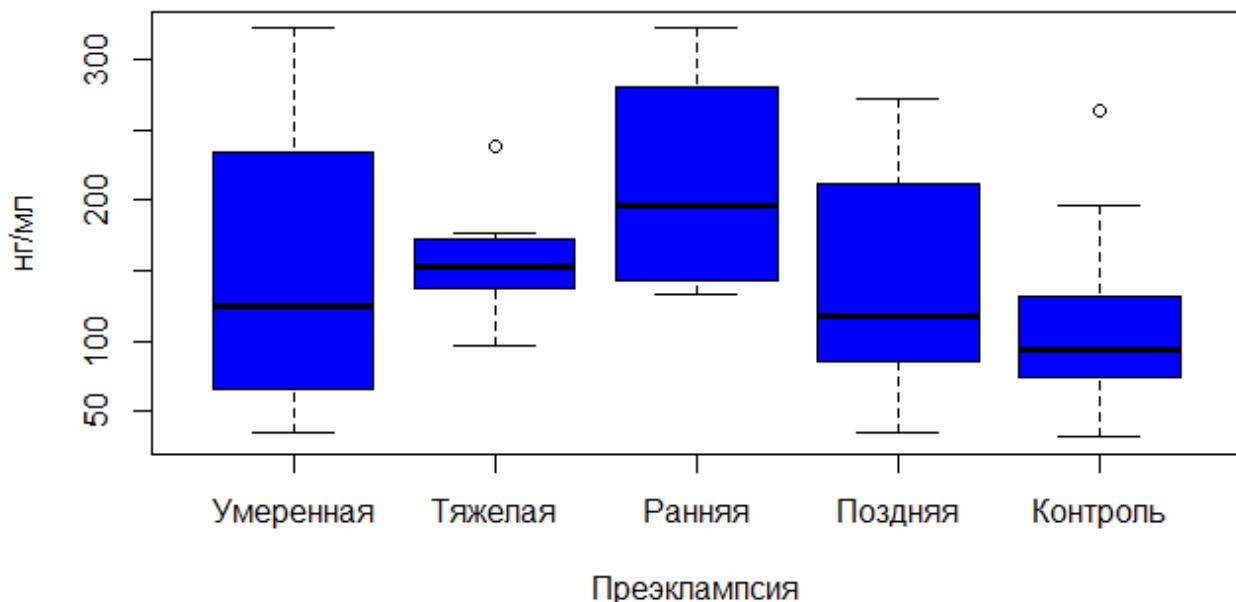


Рисунок 3.3.1. Уровень копептина в сыворотке крови у пациенток на сроке беременности 11-13 недель, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, и пациенток с неосложненным течением данной беременности (Контроль)

Таблица 3.3.1

Уровни аквапорина 2 и копептина при ранней и поздней преэклампсии в сроке 11-13 недель беременности

Маркер	Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ	Норма	p-value
Аквапорин 2, нг/мл	17,25±18,46	17,54±13,71	21,23±18,77	0,673
Копептин, нг/мл	211,7±86,23*	135,5±80,63	108,5±53,73	0,026

*значимые отличия от группы пациенток с неосложненным течением беременности (Норма)

Таблица 3.3.2

Уровни аквапорина 2 и копептина при тяжелой и умеренной преэклампсии в сроке 11-13 недель беременности

Маркер	Тяжелая ПЭ	Умеренная ПЭ	Норма	p-value
Аквапорин 2, нг/мл	13,06±7,62	18,96±17,01	21,23±18,77	0,475
Копептин, нг/мл	158,2±52,13	151,4±98,66	108,5±53,73	0,164

Затем мы сравнили уровни **аквапорина 2** в моче пациенток с неосложнённой беременностью и преэклампсией на ранних сроках беременности (11-13 недель) с учетом срока манифестации (таблица 3.3.1) и степени тяжести (таблица 3.3.2) преэклампсии.

Уровень аквапорина 2 в моче на ранних сроках беременности (рисунок 3.3.2) в группе пациенток, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, не отличался от такового в контрольной группе – 21,07±17,83 против 21,23±18,77 нг/мл, соответственно ($p=0,861$). При множественном сравнении групп ранней и поздней преэклампсии с контрольной группой (рисунок 3.3.2) также не было получено достоверных различий ($p=0,673$). Это же верно для групп тяжелой и умеренной преэклампсии ($p=0,475$).

Уровень аквапорина 2 в моче

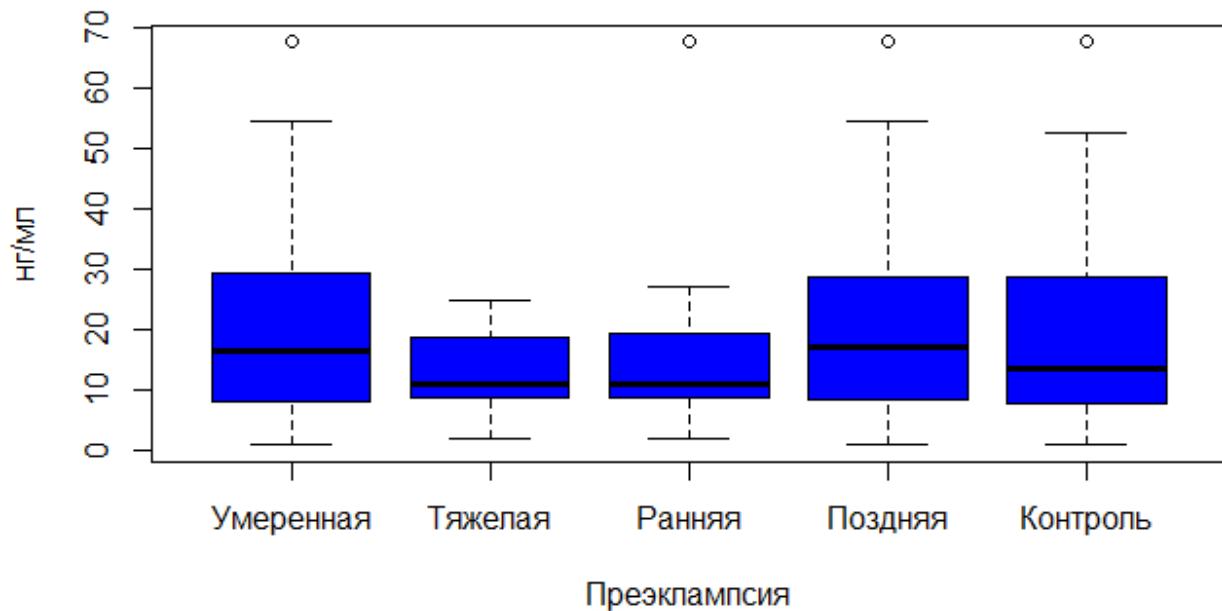


Рисунок 3.3.2. Уровень аквапорина 2 в моче у пациенток на сроке беременности 11-13 недель, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, и пациенток с неосложненным течением данной беременности (Контроль).

На основе полученных в работе клинико-анамnestических данных и уровня содержания копептина в крови на сроке 11-13 недель беременности была построена модель расчета индивидуального риска развития преэклампсии (рисунок 3.3.3).

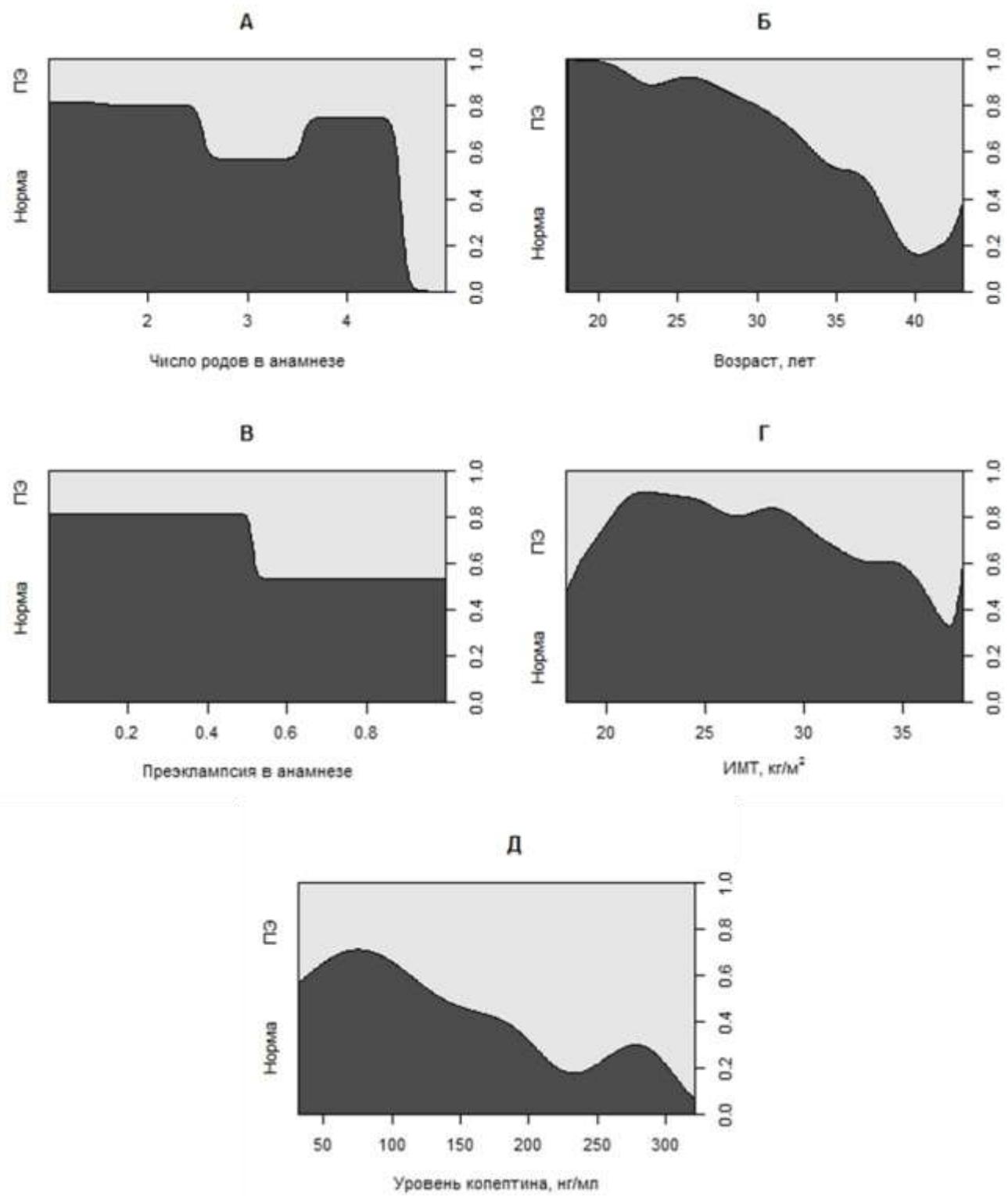


Рисунок 3.3.3. Отличия пациенток с преэкламсией (ПЭ) от пациенток с неосложненной беременностью (Норма) по клинико-антропометрическим данным (А-Г) и уровню копептина (Д).

Значимыми параметрами в полученной модели стали возраст и индекс массы тела пациенток, паритет родов, наличие преэклампсии в анамнезе и уровень копептина в сыворотке крови пациенток в 11-13 недель беременности (рисунок 3.3.4). Коэффициенты данной модели, отражающие индивидуальный вклад каждого фактора, представлены в таблице 3.3.3.

$$p = \frac{1}{1 - e^{(14,726 - b_1x_1 - b_2x_2 - b_3x_3 - b_4x_4 - b_5x_5)}}$$

Рисунок 3.3.4. Математическая модель расчета индивидуального риска преэклампсии с учетом клинико-анамнестических данных пациенток и уровня копептина на сроке 11-13 недель беременности.

Таблица 3.3.3

Коэффициенты математической модели

I	x_i	b_i
1	Возраст пациентки, лет	0,19139
2	ИМТ пациентки, кг/м ²	0,14245
3	Преэклампсия в анамнезе	0,98484
4	Паритет родов	0,27409
5	Уровень копептина, нг/мл	0,02468

Методом ROC-анализа нами была рассчитана чувствительность и специфичность полученной модели. Площадь под кривой (AUC) составила 84,76%. Был выбран порог отсечки, равный 0,2205, чувствительность модели составила 77,22%, специфичность – 85,06%.

На втором этапе работы нами была построена модель ранней диагностики преэклампсии в которую, кроме клинико-анамнестических факторов и уровня копептина вошли отеки беременных и соотношение уровней ангиотензина II и ангиотензина 1-7 (рисунок 3.3.5).

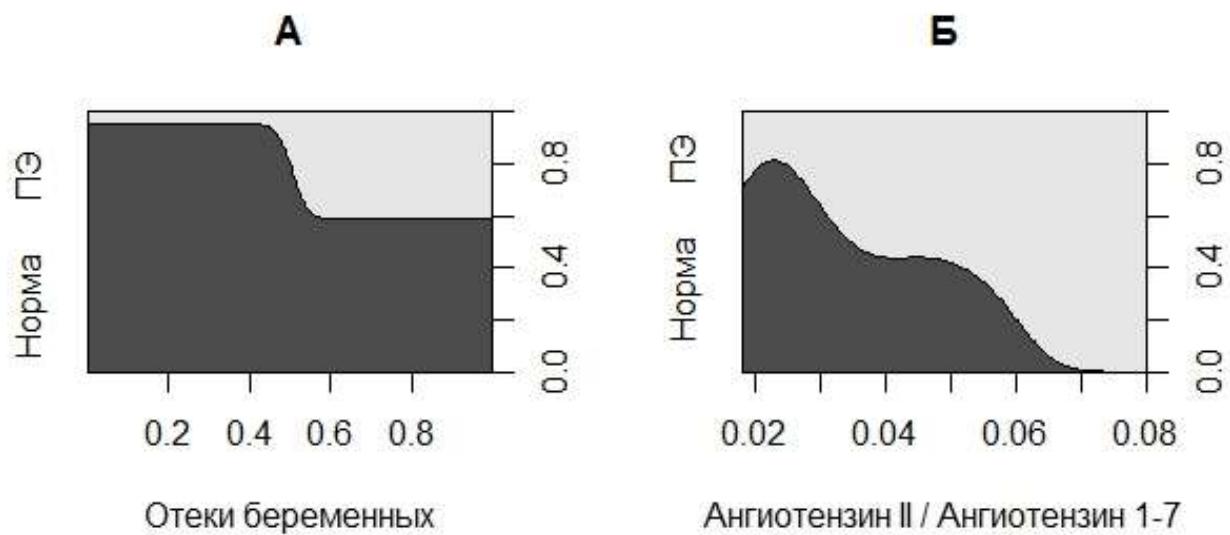


Рисунок 3.3.5. Отличия пациенток группы преэклампсии (ПЭ) от группы контроля (Норма) по наличию отеков (А) и соотношению уровней ангиотензина II и ангиотензина 1-7 (Б).

Таким образом, значимыми параметрами в полученной модели стали возраст и индекс массы тела пациенток, наличие отеков, паритет родов, наличие преэклампсии в анамнезе, уровень копептина в сыворотке крови пациенток в 11-13 недель беременности, соотношение уровней ангиотензина II и ангиотензина 1 (рисунок 3.3.6). Коэффициенты данной модели, отражающие индивидуальный вклад каждого фактора, представлены в таблице 3.3.4.

$$p = \frac{1}{1 - e^{(15,896 - b_1x_1 - b_2x_2 - b_3x_3 - b_4x_4 - b_5x_5 - b_6x_6 - b_7x_7)}}$$

Рисунок 3.3.6. Математическая модель ранней диагностики с учетом клинико-анамнестических данных пациенток и уровней маркеров водно-электролитного гомеостаза.

Таблица 3.3.4

Коэффициенты математической модели

I	x_i	b_i
1	Возраст пациентки, лет	0,21823
2	ИМТ пациентки, кг/м ²	0,07680
3	Отеки	2,85532
4	Преэклампсия в анамнезе	0,48891
5	Паритет родов	0,44583
6	Уровень копептина, нг/мл	0,02574
7	Ангиотензин II/ангиотензин 1-7	2,42820

Методом ROC-анализа нами была рассчитана чувствительность и специфичность полученной модели. Площадь под кривой (AUC) составила 92,57%. Был выбран порог отсечки, равный 0,2172, чувствительность модели составила 88,61%, специфичность – 86,69%.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Конкретный этиологический фактор развития преэклампсии до сих пор не найден, но понимание её патофизиологии в последние годы значительно расширилось, получен большой клинический и экспериментальный материал, разработаны международные протоколы лечения и ведения, основанные на данных доказательной медицины, предложены новые диагностические инструменты, разрабатываются скрининговые тесты. Преэклампсия по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, а частота ее тяжелых форм не имеет тенденции к снижению. На сегодняшний день нет достаточно информативного метода ранней диагностики преэклампсии, а тот факт, что единственным методом полного излечения ПЭ на данный момент остается только родоразрешение, говорит о необходимости дальнейших поисков предикторов данного осложнения на более ранних сроках беременности.

В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ клинико-антропометрических данных пациенток, включенных в исследование, течения беременности, особенностей родоразрешения; изучено состояние новорожденных, а также определена роль изменений РААС и вазопрессин-аквапориновой системы в диагностике и прогнозировании ПЭ с учетом её фенотипа и степени тяжести.

Нами проведено проспективное исследование течения беременности у 387 женщин. Из них I группу составили 79 женщин с преэклампсией, II группу – 308 женщин без гипертензивных нарушений. Был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик, течения беременности, исхода родов, послеродового периода, а также течения раннего неонatalного периода у новорожденных указанных групп.

Анализ распределения пациенток по возрасту выявил статистически значимые различия между группой контроля и группой преэклампсии ($27,59\pm4,14$ лет против $32,24\pm4,74$ лет). Хотя считается, что материнский возраст старше 35

лет является фактором риска развития ПЭ [157], согласно результатам нашего исследования, данный порог смещен к 30 годам. С другой стороны, это согласуется с большим числом данных, свидетельствующих об «омоложении» сердечно-сосудистой патологии как у всей популяции, так и у беременных женщин [158].

Выявлены статистически значимо более высокие значения ИМТ в группе с преэкламсией ($28,44 \pm 4,12$), по сравнению с группой контроля ($26,92 \pm 3,43$), что согласуется с данными, полученными зарубежными [33] и отечественными исследователями [159]. Повышение частоты развития преэклампсии при ожирении связано как с метаболическими и гормональными нарушениями, так и с развитием системной эндотелиальной дисфункции при ожирении и метаболическом синдроме [33, 159, 160].

Наиболее заметным отличием в гинекологической патологии явилась частота гиперплазии эндометрия – 10,13% в группе преэклампсии и 3,57% – в группе контроля ($p=0,023$). Данный эффект может быть связан как с гормональными нарушениями, так и напрямую относиться к патогенезу преэклампсии, приводя к нарушению инвазии трофобlasta [75-77, 175].

Анализ данных акушерского анамнеза показал, что осложнения беременности чаще встречались у женщин в группе преэклампсии: неразвивающаяся беременность у 26,58% женщин, в сравнении с 16,23% в группе контроля ($p=0,028$) и преэклампсия в анамнезе – 16,46% против 4,87%, соответственно, ($p=0,001$), что подтверждает данные исследований, по которым частота повторной ПЭ колеблется от 5% до 65%, а риск повторной ПЭ значительно увеличивается у беременных старше 35 лет, а также у женщин, страдающих ожирением [160].

Согласно нашему исследованию, отягощенный анамнез по патологии мочевыделительной системы чаще имел место у женщин с преэклампсией, в частности хронический цистит встречался в анамнезе у 8,86% женщин с преэклампсией и лишь у 3,90% пациенток группы контроля, хронический

пиелонефрит 8,86% против 3,57%. Полученные данные соответствуют исследованию Le J. и соавт. (2004), свидетельствующему о возможной роли инфекций мочевыводящих путей в генезе преэклампсии [161] и ряду других исследований [162–164]. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые и почечные заболевания приводят к повышению риска преэклампсии в 2,38 раз [165]. Более того, согласно данным J.A. Rosenfeld (1989), даже бессимптомная бактериурия может приводить к гипертензивным расстройствам беременности, в том числе – к преэклампсии [166]. В данной связи стоит отметить, что у пациенток с пиелонефритом во время беременности часто развиваются нарушения маточно-плацентарного кровотока, даже при латентном течении пиелонефрита, что может накладываться на осложнения беременности, связанные с преэклампсией, и вести к неблагоприятным перинатальным исходам [167].

Полученные нами данные указывают на связь между преэклампсией и мутациями тромбофилических генов, которые встречались у 2,53% пациенток в группе преэклампсии и лишь у 0,32% – в группе контроля ($p=0,029$). Это согласуется с исследованиями, согласно которым существует зависимость между материнскими тромбофилиями и развитием преэклампсии. Так, систематический обзор литературных данных подтвердил ассоциацию между приобретенными (первичный АФС) и мультигенными тромбофилиями и преэклампсией [168, 169].

При анализе осложнений беременности у женщин с преэклампсией достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой, встречались: отеки беременных – 83,33% против 37%, соответственно, анемия беременных – 28,57% и 0,90%, респираторные инфекции – 21,43% и 7,83%, маловодие – 7,14% и 2,90%, многоводие – 4,76% против 1,74%, соответственно. Ведущим осложнением явился СЗРП, который встречался у 16,67% пациенток группы преэклампсии и у 0,58% пациенток группы контроля ($p=0,0001$). Хотя отеки на сегодняшних день исключены из обязательных критериев постановки диагноза преэклампсии,

исходя из данных нашего исследования, полностью исключить отеки из клинической практики оценки преэклампсии нельзя.

Связь между преэклампсией и анемией при беременности также широко изучается в последнее время [170, 171]. С другой стороны, анемия чаще развивается у пациенток, имевших преэклампсию в анамнезе и может быть напрямую не связана с преэклампсией в текущей беременности [172]. Кроме того, «анемия», развивающаяся за счет физиологической гемодиллюции, может являться защитным механизмом, направленным против репродуктивных потерь и преждевременных родов, в том числе при преэклампсии [173]. Время года может быть другим неучтенным конфаундером, влияющим на зависимость между анемией и преэклампсией [174]. Всё вышеперечисленное говорит о сложной взаимосвязи различных осложнений беременности и диктует необходимость более тщательного изучения не только каждого осложнения в отдельности, но и течения беременности в целом.

Срок родоразрешения в группе с преэклампсией ($246,1 \pm 29,6$ дней) был значимо меньше в сравнении с пациентками группы контроля $273,5 \pm 14,4$ дней), $p < 0,0001$, что не удивительно, поскольку преэклампсия, особенно развивающаяся до 35 недель гестации, связана с высоким риском осложнений для матери и плода, что ведет к необходимости досрочного родоразрешения [175, 176].

Хотелось бы подчеркнуть, что, несмотря на тяжесть состояния беременных и ранние сроки родоразрешения в группе пациенток с ПЭ, в нашей серии наблюдений не было мертворождений. Однако в связи с высокой частотой досрочного родоразрешения при преэклампсии риск рождения недоношенного ребенка был выше в 9,88 раза (95% ДИ = 5,73 – 17,02).

В 3 наблюдениях из группы преэклампсии отмечена постнатальная гибель ребенка: на 3-е сутки от неонатального сепсиса, на 5-е сутки от пневмонии и на 33-е сутки от пневмонии с присоединением нарушений сердечного ритма. Все погибшие дети родились с тяжелыми дыхательными нарушениями на фоне глубокой недоношенности. В контрольной группе постнатальной гибели ребенка

отмечено не было. Таким образом, наличие преэклампсии значимо увеличивало вероятность постнатальной гибели плода ($p=0,008$), хотя в нашей серии наблюдений это было в первую очередь обусловлено инфекцией в сочетании с недоношенностью.

Закономерно, что чем больше был срок родов, тем больше масса новорожденных, более высокие оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, меньше количество суток пребывания в стационаре и частота возникновения синдрома дыхательных расстройств у новорожденного, что согласуется с данными мировой литературы [177].

Масса тела новорожденных детей у пациенток группы преэклампсии в среднем составила $2331,0 \pm 1021,0$ г. У пациенток контрольной группы масса новорожденных в среднем составила $3351,0 \pm 503,9$ г. Таким образом, в группе преэклампсии масса новорожденного была в среднем на 1020 г ниже, чем у пациенток контрольной группы с пациенток.

У всех обследуемых пациенток с преэклампсией была использована региональная анестезия, что соответствует последним рекомендациям по акушерской и анестезиологической тактике у пациенток с преэклампсией [178].

Частота оперативного родоразрешения у женщин с преэклампсией была существенно выше, чем у женщин с неосложненным течением беременности. Так путём вакуум-экстракции было родоразрешено 6,33% пациенток группы преэклампсии и 7,14% – контрольной группы ($p=0,515$). Полученные данные находятся в согласии с наблюдениями других исследователей о влиянии преэклампсии на неонатальные исходы [179]. Путем операции кесарева сечения была родоразрешена 61 беременная (77,22%) из группы преэклампсии и 39 пациенток (12,66%) из группы контроля.

Нами было установлено, что уровень копептина повышается в течении неосложненной беременности, что согласуется с данными мировой литературы [180, 181]. Средний уровень копептина с 20 до 33^{+6} недель беременности составил

$96,3 \pm 15,3$, с 34 недель беременности – $276,3 \pm 58,6$ мг/мл. Таким образом, уровень копептина значимо повышается с течением неосложненной беременности ($p=0,008$), что может свидетельствовать об увеличении волемической нагрузки во время беременности и отражает основную функцию вазопрессина как регулятора артериального давления, осмолярности и вязкости крови.

При определении уровня копептина на ранних сроках гестации были выявлены существенные различия между группами преэклампсии и контроля: $211,7 \pm 86,23$ против $108,5 \pm 53,73$ ($p=0,026$), что также согласуется с данными мировой литературы [182–186]. При сравнении уровней копептина в группах с тяжелой и умеренной преэклампсией достоверных отличий выявлено не было. По всей видимости, степень тяжести преэклампсии напрямую не связана с вазопрессиновым звеном регуляции водно-электролитного гомеостаза. С другой стороны, K.S. Akinlade и соавт. (2015) в своем исследовании продемонстрировали несколько более высокие значения уровня копептина при тяжелой преэклампсии [184].

Уровень копептина у пациенток с ранней преэклампсией был значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков, что согласуется с имеющимися литературными данными, которые свидетельствуют о 2-4-х-кратном повышении уровня копептина при преэклампсии [184, 185]. Так, уровень копептина при ранней преэклампсии составил $365,6 \pm 73,5$, при неосложненной беременности тех же сроков – $96,3 \pm 15,3$ мг/мл ($p=0,002$). В работе A. Tuten и соавт. (2015) при сравнении уровня копептина при преэклампсии и неосложненной беременности тех же сроков гестации статистически достоверные различия были получены только для пациенток с ранней преэклампсии [187], тогда как в нашем исследовании уровень копептина у пациенток с поздней преэклампсией был также значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Так, уровень копептина при поздней преэклампсии составил $421,2 \pm 75,5$, при неосложненной беременности – $276,3 \pm 58,6$ мг/мл ($p=0,040$).

Также было обнаружено, что уровень копептина в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии не отличается от такового при поздней преэклампсии ($p=0,306$).

Вазопрессин как вазоконстриктор влияет на стабилизацию артериального давления. Кроме того, изменение секреции вазопрессина в ответ на физиологические и патофизиологические волемические изменения в организме беременной необходимы для поддержания оптимальной вязкости крови. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об активации вазоконстрикции с ранних сроков гестации. Однако значительное более выраженное повышение вазопрессина при преэклампсии указывает на чрезмерную активацию вазоконстрикторного звена регуляции артериального давления и носит избыточный характер, что ведет к повышению артериального давления и осложненному течению беременности.

Ренин является начальным звеном, регулирующим активность всей РААС. В связи с этим представляет большой интерес оценка уровня его содержания во время беременности, а также роль в развитии гипертензивных нарушений. Нами была проведена оценка изменений его уровня в плазме крови пациенток с течением беременности, не осложненной преэклампсией. Средний уровень ренина с 20 до 33^{+6} недель беременности составил $20,5\pm3,0$, с 34 недель беременности – $21,8\pm5,2$ мг/мл. Таким образом, уровень ренина значимо не изменялся с течением неосложненной беременности ($p=0,830$). По мнению K. Verdonk (2014) и соавт., уровень ренина повышается при неосложненной беременности, что авторы связывают с компенсаторными изменениями в системе РААС в ответ на снижение общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления во время беременности. Однако, описанные изменения касаются начала только беременности [188]. С другой стороны, E. Lumbers и соавт. (2014) связывают активацию системы РААС во время беременности не с повышением секреции ренина, а с увеличением синтеза ангиотензиногена в печени под действием повышенной концентрации эстрогенов [189]. Согласно большинству литературных данных, наступление беременности сопровождается

повышением уровня ренина, однако динамические изменения, происходящие в течение беременности, связаны преимущественно с изменением концентрации ангиотензина II, но не ренина [190], что также подтверждают результаты нашего исследования.

При сравнении уровня ренина у пациенток с ранней преэкламсией и пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков, нами не было выявлено достоверных различий между группами. Так, уровень ренина при ранней преэкламсии составил $28,1 \pm 15,5$, в контрольной группе – $20,5 \pm 3,0$ мг/мл ($p=0,274$). При сравнении уровня ренина у пациенток с поздней преэкламсией и пациенток контрольной группы на тех же сроках, нами также не было выявлено достоверных различий между группами. Так, уровень ренина при поздней преэкламсии составил $15,9 \pm 3,1$, при неосложнённой беременности – $21,8 \pm 5,2$ мг/мл ($p=0,214$).

Следует отметить, что уровень ренина в плазме крови пациенток при ранней преэкламсии не отличается от такового при поздней ($p=0,196$).

Также не было выявлено значимых отличий уровня ренина в плазме крови пациенток с умеренной ($16,2 \pm 3,7$ нг/мл) и тяжелой ($29,9 \pm 15,0$ нг/мл) формами преэкламсии ($p=0,152$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что как при неосложненной беременности, так и при преэкламсии ренин не является ведущим компонентом изменений, происходящих в сердечно-сосудистой системе. Тем не менее, именно при участии ренина образуется ангиотензин I, являющийся предшественником мощного вазоконстриктора ангиотензина II. В связи с этим особый интерес представляло изучение динамики изменений этого компонента РААС во время неосложненной беременности и преэкламсии.

Согласно литературным данным, что уровень ангиотензина II в периферической крови увеличивается с течением неосложненной беременности [92], но у пациенток с преэкламсией данная динамика сопровождается выраженным дисбалансом между различными компонентами РААС [93, 94], что

может быть связано с повышением чувствительности надпочечников к ангиотензину II.

По результатам нашего исследования, средний уровень ангиотензина II с 20 до 33+6 недель беременности составил $9,7 \pm 1,2$, с 34 недель беременности – $14,7 \pm 1,9$ мг/мл. Таким образом, в отличие от ренина, уровень ангиотензина II значимо повышался с течением неосложненной беременности ($p=0,019$), что согласуется с литературными данными [9, 57, 89] и может быть объяснено также повышением концентрации эстрогенов [190].

Неосложненная беременность сопровождается снижением чувствительности к ангиотензину II, в то время как преэклампсия, наоборот, связана с повышенной чувствительностью к ангиотензину II, которая может развиваться до возникновения клинических проявлений заболевания [95]. В литературе крайне мало данных об особенностях функционирования РААС в зависимости от фенотипа преэклампсии. В то же время при оценке уровня ангиотензина II с учетом фенотипа преэклампсии нами были выявлены различия. Так, уровень ангиотензина II у пациенток с ранней преэклампсией был значимо выше, чем у пациенток с неосложненной беременностью тех же сроков. Уровень ангиотензина II при ранней преэклампсии составил $23,8 \pm 5,1$, в контрольной группе – $9,7 \pm 1,2$ мг/мл ($p=0,023$). Однако уровень ангиотензина II у пациенток с поздней преэклампсией не отличался от такового при неосложненной беременности тех же сроков. Уровень ангиотензина II при поздней преэклампсии составил $14,9 \pm 0,8$, в контрольной группе – $14,7 \pm 1,9$ мг/мл ($p=0,392$), что вместе с вышеперечисленными данными свидетельствует о патогенетических особенностях двух вариантов данного осложнения и подчеркивает важность выделения ранней преэклампсии как отдельной фенотипической формы.

Важно подчеркнуть, что уровень ангиотензина II в плазме крови пациенток при ранней преэклампсии был значимо выше, чем при поздней ($p=0,045$).

Также существенные различия были получены при определении уровня ангиотензина II в плазме крови пациенток при тяжелой ($24,0 \pm 5,0$ нг/мл) и умеренной ($15,3 \pm 1,2$ нг/мл) формами преэклампсии ($p=0,046$).

Регуляция уровня артериального давления в РААС обеспечивается за счет динамического баланса ее вазоконстрикторных и вазодилатирующих компонентов. В связи с этим для оценки изменений взаимодействия ее компонентов во время неосложненной беременности и при преэклампсии было изучено содержание уровня вазодилатирующего ангиотензина 1-7.

Беременные имеют компенсаторно более высокий уровень ангиотензина 1-7, чем небеременные женщины, однако динамические изменения уровня ангиотензина 1-7 во время беременности изучены недостаточно [191]. Средний уровень ангиотензина 1-7 с 20 до 33+6 недель беременности составил $771,7 \pm 44,2$, с 34 недель беременности – $390,7 \pm 13,9$ мг/мл. Таким образом, уровень ангиотензина 1-7 значимо снижался с увеличением срока неосложненной беременности ($p<0,0001$). Снижение уровня вазодилататора 1-7 в сочетании с описанным выше повышением уровня вазоконстриктора ангиотензина II свидетельствует о выраженным сдвиге баланса РААС в сторону вазоконстрикции с течением нормальной беременности.

Brosnihan K.B. и соавт. (2004) показали снижение уровня ангиотензина 1-7 при преэклампсии, однако в этой, как и в ряде других работ не было уделено внимание отдельному изучению изменений РААС при ранней и поздней преэклампсии [191]. Согласно нашим данным, уровень ангиотензина 1-7 у пациенток с ранней преэклампсией был значимо ниже, чем при неосложненной беременности тех же сроков. Так, уровень ангиотензина 1-7 при ранней преэклампсии составил $379,7 \pm 23,0$, в контрольной группе – $771,7 \pm 44,2$ мг/мл ($p<0,0001$).

При этом, уровень ангиотензина 1-7 у пациенток с поздней преэклампсией не отличался от такового при неосложненной беременности тех же сроков. Также было обнаружено, что уровень ангиотензина 1-7 в плазме крови пациенток при

ранней преэклампсии не отличается от такового при поздней ($p=0,415$). Повышение уровня ангиотензина II и снижение уровня ангиотензина 1-7 при ранней, но не при поздней преэклампсии, позволяют предположить важную роль ангиотензинпревращающих ферментов 1 и 2, преимущественно отвечающих именно за соотношение ангиотензинов II и 1-7, в патогенезе ранней преэклампсии [192, 193].

В то же время обнаружена тенденция более высокого уровня ангиотензина 1-7 в плазме крови пациенток с тяжелой преэклампсией ($24,0\pm5,0$ нг/мл), по сравнению с умеренной ($15,3\pm1,2$ нг/мл) ($p=0,051$), которая, однако, может быть связана с более тяжелым течением ранней преэклампсии.

Следует отметить, что действия ангиотензина 1-7 не ограничиваются сердечно-сосудистой системой. Он также снижает кровоток в почечных артериях, вследствие чего может играть роль в развитии гипертензивных расстройств. Существуют данные о снижении активности ангиотензина 1-7 у пациентов с почечной патологией, при которой происходит активация РААС. Стоит также отметить антагонистическое влияние ангиотензина II на почечные сосуды [194].

В ряде работ было продемонстрировано повышения содержания аквапоринов в плаценте пациенток с преэклампсией, однако данный подход не позволяет осуществлять прогнозирование и раннюю диагностику данного осложнения беременности [195–198]. Повышение выработки вазопрессина ведет к вазоконстрикции и повышению реабсорбции воды почками за счет повышения содержания аквапорина 2 на мембрanaх собирательных трубочек почек [10], что, в конечном итоге, ведет к повышению артериального давления и объема циркулирующей крови. Поэтому нами была предпринята попытка поиска прогностически значимых различий уровня аквапорина 2 на сроке беременности 11-13 недель у пациенток, беременность которых в дальнейшем осложнилась развитием преэклампсии. Как показали полученные нами результаты, уровень аквапорина 2 в моче в группе пациенток, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, не отличался от такового в контрольной группе – $21,07\pm17,83$

против $21,23 \pm 18,77$ нг/мл, соответственно ($p=0,861$). Это свидетельствует о том, что вазопрессин при беременности оказывает воздействие на водно-электролитный гомеостаз непосредственно, а не через аквапорин 2.

При множественном сравнении групп ранней и поздней преэклампсии с контрольной группой также не было получено достоверных различий ($p=0,673$). Таким образом, уровень аквапорина 2 не может быть использован для предикции преэклампсии.

Полученные данные о соотношении вазоконстрикторных и вазодилатирующих компонентов в течение неосложненной беременности и при преэклампсии внесли важные дополнения в представления о регуляции артериального давления и развитие гипертензивных нарушений у беременных.

По данным литературы уровни ренина, ангиотензиногена, ангиотензина II и альдостерона в периферической крови увеличиваются с течением неосложненной беременности [92], а у пациентов с преэклампсией проявляется выраженный дисбаланс между различными компонентами этой системы [93, 94], что может быть связано с повышением чувствительности надпочечников к ангиотензину II. Неосложненная беременность сопровождается снижением чувствительности к ангиотензину II, в то время как преэклампсия, наоборот, связана с повышенной чувствительностью к ангиотензину II, которая может развиваться до возникновения клинических проявлений заболевания [95].

Полученные нами данные показали, что при неосложненном течении беременности повышение содержания ангиотензина II, обладающего вазоконстрикторным эффектом сочетается со снижением содержания ангиотензина 1-7, обладающего вазодилатирующим эффектом. Таким образом, даже при неосложненной беременности имеется повышенный риск развития гипертензивных нарушений.

При развитии преэклампсии дальнейшее нарастание содержания ангиотензина II сочетается с еще более выраженной недостаточностью

ангиотензина 1-7, что свидетельствует об истощении компенсаторных резервов и проявляется очевидными клиническими симптомами.

Таким образом, повышенная с ранних сроков беременности продукция вазопрессина, о чем свидетельствует высокий уровень копептина, в сочетании с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих ангиотензинов является важным звеном в патогенезе преэклампсии. В связи с этим представляет интерес как это отражается на другой составляющей водно-электролитного обмена – содержании основных электролитов плазмы крови, а также их изменениях на фоне лечения – магнезиальной терапии.

Натрий – основной катион, участвующий в поддержании осмотического баланса и артериального давления. Уровень натрия находится под контролем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антидиуретического гормона (вазопрессин) и предсердного натрийуретического гормона [102]. Литературные данные касательно изменения уровня ионов натрия при преэклампсии неоднозначны. По результатам Tabassum H. и соавт. (2015), уровень ионов натрия в плазме крови не изменяется при преэклампсии [103], тогда как по мнению Razavi A.S. и соавт. (2016), при преэклампсии значимо чаще наблюдается развитие гипонатриемии, которая может быть ассоциирована с более тяжелым течением преэклампсии [104]. Как показали полученные результаты, уровень **натрия** не различался в группах сравнения и составил в среднем $137,4 \pm 8,7$ ммоль/л у пациенток с неосложненной беременностью, $135,5 \pm 4,2$ ммоль/л – у пациенток с преэклампсией и $137,7 \pm 19,93$ ммоль/л у пациенток с преэклампсией после проведения магнезиальной терапии ($p=0,741$). Полученные результаты свидетельствуют в пользу отсутствия необходимости жесткого ограничения потребления соли беременными для профилактики гипертензивных осложнений, однако однозначного мнения по данному вопросу до сих пор не существует [105, 106].

Уровень **калия** также не различался в группах сравнения (рисунок 3.6.1K+) и составил в среднем $4,162 \pm 0,8$ ммоль/л у пациенток с неосложненной

беременностью, $4,183 \pm 1,0$ ммоль/л – у пациенток с преэклампсией и $4,288 \pm 1,1$ ммоль/л у пациенток с преэкламзией после проведения магнезиальной терапии ($p=0,144$). Несмотря на то, что калий активно взаимодействует с другими макро- и микроэлементами и дефицит калия в организме может быть следствием дефицита магния [136], данный результат был вполне ожидаем, поскольку калий является преимущественно внутриклеточным организмом и его концентрация в крови незначительна, по сравнению с другими катионами.

На уровень кальция в плазме при преэклампсии может оказывать влияние вазопрессин, регулирующий экскрецию кальция в почечных канальцах [132]. С другой стороны, ряд работ свидетельствует о возможном профилактическом действии кальция в отношении развития преэклампсии [134, 135]. На сегодняшний день необходимость проведения магнезиальной терапии беременным с преэкламзией не вызывает сомнения [199]. Проведение магнезиальной терапии приводит к снижению уровня окислительного стресса [200], но также сопровождается снижением уровня кальция. Это было подтверждено и результатами нашего исследования. Уровень **кальция** значимо различался в группах сравнения (рисунок 3.6.1Ca²⁺) и составил в среднем $2,254 \pm 0,2$ ммоль/л у пациенток группы нормы, $2,398 \pm 0,3$ ммоль/л – у пациенток группы преэклампсии и $2,004 \pm 0,5$ ммоль/л у пациенток группы преэклампсии после проведения магнезиальной терапии ($p=0,0002$). При дальнейшем анализе значимые отличия были получены между группами преэклампсии до и после проведения магнезиальной терапии ($p<0,005$). В настоящее время недостаточно данных для оценки роли выявленных изменений, которые могут быть обусловлены как особенностями патогенетических нарушений, так и конкурентным взаимодействием ионов магния и кальция в процессе магнезиальной терапии.

Стоит также отметить, что введение сульфата магния не профилактирует развитие эклампсии в послеродовом периоде, что подтверждает особенный статус водно-электролитного гомеостаза во время беременности и не позволяет рутинно

применять магнезиальную терапию в послеродовом периоде для этой группы пациенток [201].

Уровень **магния** также значимо различался в группах сравнения и составил в среднем $0,6560 \pm 0,0935$ ммоль/л у пациенток группы нормы, $0,7529 \pm 0,3098$ ммоль/л – у пациенток группы преэклампсии и $1,161 \pm 0,4778$ ммоль/л у пациенток группы преэклампсии после проведения магнезиальной терапии ($p < 0,0001$). При дальнейшем анализе значимые отличия были получены между группами преэклампсии до и после проведения магнезиальной терапии ($p < 0,001$), что было достаточно ожидаемо. Тем не менее, мнение различных авторов относительно уровня магния в крови при преэклампсии отличается. Так, согласно, Jafrin W. и соавт. (2014) преэклампсия сопровождается снижением уровня магния [202], тогда как Jafrin W. и соавт. (2014), наоборот, описывают повышение уровня магния у пациенток с преэклампсией [202]. В перечисленных выше работах не уделено внимание проведению магнезиальной терапии в данной группе пациенток, что является их значительным недостатком и затрудняет интерпретацию результатов.

Таким образом, основными электролитами, участвующими в патогенезе преэклампсии и эклампсии, являются магний и кальций. Мы подтвердили взаимосвязь между концентрациями этих электролитов в крови, что оправдывает проведение магнезиальной терапии с целью профилактики эклампсии за счет снижения концентрации кальция. Кроме того, нами была подтверждена необходимость выделения ранней преэклампсии как отдельной формы данного осложнения беременности. Причиной для этого является не только более тяжелое течение ранней преэклампсии, но и выявленные различия в патофизиологических изменениях водно-электролитного гомеостаза (критическое изменение соотношения ангиотензина II и ангиотензина 1-7) при этих двух формах данного осложнения беременности.

Выводы

1. Наиболее значимыми прогностическими клиническими факторами преэклампсии в нашей популяции являются возраст и индекс массы тела пациенток, наличие преэклампсии в анамнезе, гиперплазия эндометрия и неразвивающиеся беременности в анамнезе, наличие отеков.
2. С 20 до 40 недель неосложненной беременности наблюдается повышение уровня вазоконстрикторного ангиотензина II с $9,7 \pm 1,2$ до $14,7 \pm 1,9$ мг/мл и снижение вазодилатирующего ангиотензина 1-7 с $771,7 \pm 44,2$ до $390,7 \pm 13,9$, уровень ренина не изменяется.
3. С 20 до 40 недель неосложненной беременности уровень копептина в плазме крови повышается с $96,3 \pm 15,3$ до $276,3 \pm 58,6$ нг/мл. У женщин с преэклампсией уровень копептина выше независимо от срока манифестации и степени ее тяжести.
4. Повышение выработки вазопрессина, ангиотензина II и снижение ангиотензина 1-7 при неосложненном течении беременности является компенсаторным механизмом адаптации организма. Преэклампсия характеризуется избыточной продукцией вазопрессина, ангиотензина II и чрезмерным снижением секреции ангиотензина 1-7, что является важным патогенетическим звеном развития данного осложнения.
5. Уровень копептина в сроках беременности 11-13 недель выше у тех пациенток, у которых в последствии развивается преэклампсия ($153,1 \pm 79,32$ против $108,5 \pm 53,73$ нг/мл), что позволяет использовать его с прогностической целью. Уровень аквапорина-2 в моче – не имеет прогностического значения.
6. Ранняя преэклампсия характеризуется выраженным повышением уровня ангиотензина II ($23,8 \pm 5,1$ против $9,7 \pm 1,2$ мг/мл) и снижением ангиотензина 1-7 ($379,7 \pm 23,0$ против $771,7 \pm 44,2$ мг/мл), по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью тех же сроков. При поздней преэклампсии

уровни ангиотензина II и ангиотензина 1-7 не отличаются от таковых при неосложненной беременности. Уровень ангиотензина II при тяжелой преэклампсии выше, чем при умеренной.

7. Повышение уровня ионов магния в процессе магнезиальной терапии сочетается с выраженным снижением уровня кальция. Данный феномен следует учитывать при ведении пациенток с преэклампсией.

Практические рекомендации

1. С целью прогнозирования преэклампсии рекомендуется в сроке 11-13 недель производить расчет индивидуального риска на основании возраста и индекса массы тела пациенток, паритета родов, наличия преэклампсии в анамнезе и уровня копептина в сыворотке крови, используя калькулятор прогнозирования преэклампсии. Коэффициенты модели предикции, используемые в работе калькулятора, позволяют суммировать индивидуальный вклад каждого фактора риска с учетом его значимости. Калькулятор построен на платформе MS Excel и при вводе вышеперечисленных значений автоматически рассчитывает риск развития преэклампсии.
2. При значении коэффициента прогностической модели, превышающего 0,2205 беременную следует отнести в группу риска развития преэклампсии (чувствительность модели 77,22%, специфичность – 85,06%).
3. У беременных группы риска рекомендуется в сроке 20-24 недели беременности определять уровень ангиотензина II и ангиотензина 1-7.
4. На следующем этапе, используя разработанный калькулятор ранней диагностики преэклампсии, который, кроме вышеописанных факторов включает отеки и соотношение ангиотензин II/ангиотензин1-7, формируется группа беременных, подлежащих углубленному обследованию и наблюдению.
5. При значении коэффициента диагностической модели, превышающего 0,2172 (чувствительность 88,61%, специфичность – 86,69%), беременных рекомендуется направить в консультативно-диагностический центр учреждения III группы оказания медицинской помощи для углубленного мультидисциплинарного обследования, включая оценку клинико-лабораторных параметров, допплерометрию, изучение суточных биоритмов АД (СМАД), консультирование смежными специалистами, что дает

возможность своевременно начать мероприятия для предотвращения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Список сокращений

АД – артериальное давление;

АДГ – антидиуретический гормон, вазопрессин;

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АНП – атриальный натриуретический пептид;

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;

АСТ – аспартатаминотрансфераза;

АТ-рецептор – рецептор ангиотензина;

ГБ – гипертоническая болезнь;

ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода;

ИМТ – индекс массы тела;

ОБМ – основной белок миелина;

ПЭ – преэклампсия;

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

ROC-кривая (Receiver-Operator Characteristic curve) – график зависимости чувствительности от процента ложноположительных результатов (1 - специфичность);

AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой;

Cut off point – диагностический порог (порог отсечки – величина признака, позволяющая разделять пациентов на группы);

HbF – фетальный гемоглобин;

NA – not available – не доступно;

PAPP-A – ассоциированный с беременностью белок A;

PIGF – плацентарный рост фактор;

sEng – растворимый эндоглин;

sFlt-1 (sVEGFR-1) – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1;

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста;

HUVEC – клетки эндотелия пупочной вены человека;

α 1-МГ – α 1-микроглобулин;

Список литературы

1. Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene are jointly associated with preeclampsia / J. Laasanen [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 10 – № 9. – P. 569–73.
2. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян [и др.] – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 1200 с.
3. Possible activation of the renin-angiotensin system in the feto-placental unit in preeclampsia / M. Ito [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87 – № 4. – P. 1871–8.
4. Влияние магнезиальной терапии на ионный гомеостаз у женщин с преэклампсией / А.М. Красный [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15 – № 6. – С. 12–16.
5. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system / T. Kawai [et al.] // Pharmacol. Res. – 2017. – Vol. 125 – № Pt A. – P. 4–13.
6. An angiotensin II type 1 receptor binding molecule has a critical role in hypertension in a chronic kidney disease model / R. Kobayashi [et al.] // Kidney Int. – 2017. – Vol. 91 – № 5. – P. 1115–25.
7. Herse F. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension / F. Herse, B. LaMarca // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol. 69 – № 4. – P. 413–8.
8. Autoantibodies isolated from preeclamptic patients induce endothelial dysfunction via interaction with the angiotensin II AT1 receptor / X. Yang [et al.] // Cardiovasc. Toxicol. – 2014. – Vol. 14 – № 1. – P. 21–9.
9. Evers K.S. Arginine Vasopressin and Copeptin in Perinatology / K.S. Evers, S. Wellmann // Front. Pediatr. – 2016. – Vol. 4 – Article 75.
10. Expression and significance of aquaporins during pregnancy / Y. Hua [et al.] // Front. Biosci. (Landmark Ed). – 2013. – Vol. 18 – P. 1373–83.
11. Sibai B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // Lancet (London,

England) – 2005. – Vol. 365 – № 9461. – P. 785–99.

12. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review / S. Kuc [et al.] // Obstet. Gynecol. Surv. – 2011. – Vol. 66 – № 4. – P. 225–39.
13. Maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia / M. Saadat [et al.] // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 46 – № 3. – P. 255–9.
14. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy / W. Ganzevoort [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195 – № 2. – P. 495–503.
15. Alvarez Navascués R. [Severe maternal complications associated with pre-eclampsia: an almost forgotten pathology?] / R. Alvarez Navascués, R. Marín // Nefrologia. – 2001. – Vol. 21 – № 6. – P. 565–73.
16. Ходжаева З. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. Ходжаева, А. Холин, Е. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – Т. 10 – С. 4–11.
17. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – Т. 1 – С. 12–17.
18. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). – London: RCOG Press, 2010.
19. Lindheimer M.D. Interpreting Abnormal Proteinuria in Pregnancy / M.D. Lindheimer, D. Kanter // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115 – № 2, Part 1. – P. 365–375.
20. Sibai B.M. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation / B.M. Sibai // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205 – № 3. – P. 191–198.

21. Voto L.S. Effects of preeclampsia on the mother, fetus and child / L.S. Voto, A.M. Lapidus, M. Margulies // Gynaecol Forum. – 1999. – Vol. 4 – № 1. – P. 25–27.
22. Pijnenborg R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruyse, M. Hanssens // Placenta. – 2006. – Vol. 27 – № 9–10. – P. 939–58.
23. Сидорова И.С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2014. – Т. 6 – С. 4–9.
24. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183 – № 1. – S1–S22.
25. Yoder S.R. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age / S.R. Yoder, L.L. Thornburg, J.D. Bisognano // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122 – № 10. – P. 890–5.
26. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia / M.B. Sammour [et al.] // Geneva: World Health Organization. – 2011.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122 – № 5. – P. 1122–31.
28. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary / L.A. Magee [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2014. – Vol. 36 – № 7. – P. 575–6.
29. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP / A.L. Tranquilli [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2014. – Vol. 4 – № 2. – P. 97–104.
30. Association between level of delivery hospital and neonatal outcomes among

South Carolina medicaid recipients / M. Sanderson [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183 – № 6. – P. 1504–1511.

31. Perinatal regionalization and neonatal mortality in North Carolina, 1968-1994 / M.M. Bode [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184 – № 6. – P. 1302–7.
32. Weissgerber T.L. Preeclampsia and diabetes / T.L. Weissgerber, L.M. Mudd // Curr. Diab. Rep. – 2015. – Vol. 15 – № 3. – P. 9.
33. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study / P.M. Villa [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 – № 3. – e0174399.
34. Davies A.M. Geographic and ethnic differences in incidence of the pregnancy toxemias / A.M. Davies // Pathol. Microbiol. (Basel). – 1970. – Vol. 35 – № 1. – P. 210–4.
35. Cuckle H.S. Screening for pre-eclampsia--lessons from aneuploidy screening / H.S. Cuckle // Placenta. – 2011. – Vol. 32 Suppl. – № SUPPL. 1 – S42-8.
36. Friedman J. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent / J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani // J. Stat. Softw. – 2010. – Vol. 33 – № 1. – P. 1–22.
37. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / R. Akolekar [et al.] // Prenat. Diagn. – 2011. – Vol. 31 – № 1. – P. 66–74.
38. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women / F. Audibert [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203 – № 4. – 383.e1-383.e8.
39. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy / M. Parra-Cordero [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 41 – № 5. – P. 538–44.

40. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies / I. Herraiz [et al.] // Prenat. Diagn. – 2009. – Vol. 29 – № 12. – P. 1123–9.
41. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting / E. Scazzocchio [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 208 – № 3. – 203.e1-203.e10.
42. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination / A.A. Baschat [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 211 – № 5. – 514.e1-7.
43. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia / A.O. Odibo [et al.] // Placenta – 2011. – Vol. 32 – № 8. – P. 598–602.
44. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia / S. Kuc [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 – № 5. – P. 1–8.
45. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study / J. Caradeux [et al.] // Prenat. Diagn. – 2013. – Vol. 33 – № 8. – P. 732–6.
46. CLASP Collaborative Group CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group / CLASP Collaborative Group // Lancet (London, England). – 1994. – Vol. 343 – № 8898. – P. 619–29.
47. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data / L.M. Askie [et al.] // Lancet (London, England). – 2007. – Vol. 369 – № 9575. – P. 1791–8.
48. Martínez-Frías M.L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: A case-control study / M.L. Martínez-Frías, E. Rodríguez-Pinilla, L. Prieto // Teratology.

– 1997. – Vol. 56 – № 4. – P. 241–243.

49. LeFevre M.L. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / M. L. LeFevre, U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 161 – № 11. – P. 819–26.
50. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation / D.M. Block-Abraham [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 123 – № 3. – P. 611–7.
51. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: A randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials / P.M. Villa [et al.] // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 120 – № 1. – P. 64–74.
52. Andraweera P.H. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes / P.H. Andraweera, G.A. Dekker, C.T. Roberts // Hum. Reprod. Update. – 2012. – Vol. 18 – № 4. – P. 436–57.
53. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: A predictive test accuracy study / J.E. Myers [et al.] // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 120 – № 10. – P. 1215–1223.
54. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? / L. Myatt [et al.] // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 120 – № 10. – P. 1183–1191.
55. Sibai B.M. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications / B.M. Sibai, J.R. Barton // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196 – № 6. – P. 514.e1–9c.
56. Chaszczewska-Markowska M. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) physiology and molecular mechanisms of functioning / M. Chaszczewska-

Markowska, M. Sagan, K. Bogunia-Kubik // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2016. – Vol. 70. – P. 917–927.

57. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: Genetic polymorphisms and microRNA / J. Yang [et al.] // J. Mol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 50 – № 2. – P. 5–7.
58. Moura R. Effects of captopril on the human foetal placental circulation: an interaction with bradykinin and angiotensin I / R. Moura, M. Lopes // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1995. – T. 39 – № 5 – 497–501c.
59. Tabacova S. Mode of Action: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition—Developmental Effects Associated With Exposure to ACE Inhibitors / S. Tabacova // Crit. Rev. Toxicol. – 2005. – Vol. 35 – № 8–9. – P. 747–755.
60. Children's toxicology from bench to bed - Drug-induced Renal Injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development / T. Sekine [et al.] // J. Toxicol. Sci. – 2009. – Vol. 34 – Suppl 2. – SP245-SP250.
61. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists / A. Quan // Early Hum. Dev. – 2006. – Vol. 82 – № 1. – P. 23–28.
62. Gubler M.C. Renin–angiotensin system in kidney development: renal tubular dysgenesis / M. C. Gubler, C. Antignac // Kidney Int. – 2010. – Vol. 77 – № 5. – P. 400–406.
63. Gröne H.J. Autoradiographic characterization of angiotensin receptor subtypes in fetal and adult human kidney / H. J. Gröne, M. Simon, E. Fuchs // Am. J. Physiol. – 1992. – Vol. 262 – № 2 Pt 2. – F326-31.
64. Effect of Drugs on Renal Development / M.F. Schreuder [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 6 – № 1. – P. 212–217.
65. Polifka J.E. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence / J. E. Polifka // Birth Defects Res. Part A Clin.

Mol. Teratol. – 2012. – Vol. 94 – № 8. – P. 576–598.

66. Symonds E.M. Production of renin by in vitro cultures of human chorion and uterine muscle / E.M. Symonds, M.A. Stanley, S.L. Skinner // Nature – 1968. – Vol. 217 – № 5134. – P. 1152–3.
67. Ihara Y. Expression of renin and angiotensinogen genes in the human placental tissues / Y. Ihara, S. Taii, T. Mori // Endocrinol. Jpn. – 1987. – Vol. 34 – № 6. – P. 887–96.
68. Li C. Authenticity and cellular localization of prorenin in human placenta (abstract) / C. Li, Z. Yu, D. Shah // J Soc Gynecol Investig. – 2001. – Vol. 8 – № Suppl1. – 207Ac.
69. Cellular localization of AT1 receptor mRNA and protein in normal placenta and its reduced expression in intrauterine growth restriction. Angiotensin II stimulates the release of vasorelaxants / X. Li [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101 – № 2. – P. 442–54.
70. Placental aminopeptidase A as a possible barrier of angiotensin II between mother and fetus / Y. Hariyama [et al.] // Placenta. – 2000. – Vol. 21 – № 7. – P. 621–7.
71. Morgan T. Human spiral artery renin-angiotensin system / T. Morgan, C. Craven, K. Ward // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 1998. – Vol. 32 – № 4. – P. 683–7.
72. Characterization of purified rabbit uterine renin: influence of pregnancy on uterine inactive renin / V.J. Dzau [et al.] // Endocrinology – 1987. – Vol. 120 – № 1. – P. 358–64.
73. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua / T. Morgan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 180 – № 1 Pt 1. – P. 95–102.
74. Li C. Definitive molecular evidence of renin-angiotensin system in human uterine decidual cells / C. Li, R. Ansari, Z. Yu, D. Shah // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 2000. – Vol. 36 – № 2. – P. 159–64.
75. Corticotrophin-releasing hormone (CRH) interacts with inflammatory

prostaglandins and interleukins and affects the decidualization of human endometrial stroma / E. Zoumakis [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 6 – № 4. – P. 344–51.

76. Oelkers W.K. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure / W.K. Oelkers // Steroids. – 1996. – Vol. 61 – № 4. – P. 166–71.
77. Effect of progesterone on renin secretion in endometrial stromal, chorionic trophoblast, and mesenchymal monolayer cultures / D.M. Shah [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 164 – № 4. – P. 1145–50.
78. [Modulation of the secretion of active renin in human decidual cells by progesterone] / J.S. Yan [et al.] // Sheng Li Xue Bao. – 1999. – Vol. 51 – № 2. – P. 211–8.
79. Itakura A. Involvement of placental peptidases associated with renin-angiotensin systems in preeclampsia / A. Itakura, S. Mizutani // Biochim. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1751 – № 1. – P. 68–72.
80. Determination of renin, angiotensin converting enzyme and angiotensin II levels in human placenta, chorion and amnion from women with pregnancy induced hypertension / M.K. Kalenga [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1996. – Vol. 44 – № 4. – P. 429–33.
81. Cardiac angiotensin-(1-7) in ischemic cardiomyopathy / D.B. Averill [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108 – № 17. – P. 2141–6.
82. The renin-angiotensin system during acute myocardial ischemia in dogs / R.A. Santos [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 1990. – Vol. 15 – № 2 Suppl. – I121-7.
83. The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis is expressed in sinoatrial node cells of rats / A.J. Ferreira [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 2011. – Vol. 59 – № 8. – P. 761–8.
84. Angiotensin-(1-7) Does Not Affect Vasodilator or TPA Responses to Bradykinin

in Human Forearm / T. Wilsdorf [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37 – № 4. – P. 1136–1140.

85. Effects of Angiotensin-(1-7) on Forearm Circulation in Normotensive Subjects and Patients With Essential Hypertension / S. Sasaki [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38 – № 1. – P. 90–94.
86. Angiotensin-(1-7)-Induced Renal Vasodilation in Hypertensive Humans Is Attenuated by Low Sodium Intake and Angiotensin II Co-Infusion / D.J.L. van Twist [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 62 – № 4. – P. 789–793.
87. A novel mechanism of angiotensin II-regulated placental vascular tone in the development of hypertension in preeclampsia / Q. Gao [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8 – № 19. – P. 30734–30741.
88. Activation of local chorionic villi angiotensin II levels but not angiotensin (1-7) in preeclampsia / L. Anton [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 2008. – Vol. 51 – № 4. – P. 1066–72.
89. Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia / B. Langer [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 91 – № 2. – P. 196–202.
90. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system / R.A.S. Santos [et al.] // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 216 – № 2. – R1–R17.
91. Angiotensin-(1-7) in normal and preeclamptic pregnancy / D.C. Merrill [et al.] // Endocrine. – 2002. – Vol. 18 – № 3. – P. 239–45.
92. Skinner S.L. Analysis of changes in the renin-angiotensin system during pregnancy / S.L. Skinner, E.R. Lumbers, E.M. Symonds // Clin. Sci. – 1972. – Vol. 42 – № 4. – P. 479–88.
93. Renin-aldosterone relationships in pregnancy-induced hypertension / M.A. Brown [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1992. – Vol. 5 – № 6 Pt 1. – P. 366–71.
94. Symonds E.M. Changes in the renin-angiotensin system in primigravidae with

- hypertensive disease of pregnancy / E.M. Symonds, F. Broughton Pipkin, D.J. Craven // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1975. – Vol. 82 – № 8. – P. 643–50.
95. Abdul-Karim R. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women / R. Abdul-Karim, S. Assalin // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1961. – Vol. 82 – P. 246–51.
96. Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia / P. August [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 163 – № 5 Pt 1. – P. 1612–21.
97. Morphologic changes in the renal glomerulus and the juxtaglomerular apparatus in human preeclampsia / P.A. Hill [et al.] // J. Pathol. – 1988. – Vol. 156 – № 4. – P. 291–303.
98. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort / R.A. North [et al.] // Bmj. – 2011. – Vol. 342 – d1875.
99. Copeptin: clinical use of a new biomarker / N.G. Morgenthaler [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 19 – № 2. – P. 43–49.
100. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level / M. Katan [et al.] // Neuro Endocrinol. Lett. – 2008. – Vol. 29 – № 3. – P. 341–6.
101. Is preeclampsia all in the head? First-trimester prediction of preeclampsia via maternal plasma levels of the vasopressin pro-segment copeptin / M. Santillan [et al.] // The FASEB Journal – 2014. – Vol. 28 – № 1. – Supplement 860.20.
102. Биохимия / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 825 с.
103. Status of serum electrolytes in preeclamptic pregnant women of Riyadh, Saudi Arabia / H. Tabassum [et al.] // Biomed. Res. – 2015. – Vol. 26 – № 2. – P. 219–224.
104. Hyponatremia associated with preeclampsia / A.S. Razavi [et al.] // J Perinat Med.

– 2016. – Vol. 45 – № 4. – P. 3–6.

105. Lenfant C. Working group report on high blood pressure in pregnancy / C. Lenfant, National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – Vol. 3 – № 2. – P. 75–88.
106. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension / European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21 – № 6. – P. 1011–53.
107. Громова О.А. Нейрохимия макро и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин – М.: АЛЕВ-В, 2001. – 272 с.
108. Селен в организме человека / В. А. Тутельян [и др.] / под ред. В. Тутельяна. – М.: РАМН, 2002. – 365 с.
109. Ашмарин И.П. Нейрохимия / И.П. Ашмарин, П.В. Стукалов. – М.: РАМН, 1996. – 469 с.
110. Громова О.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы / О.А. Громова, А.А. Никонов // Неврология и психиатрия. – 2002. – Vol. 12 – P. 45–49.
111. Городецкий В.В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов. – М.: ИД Медпрактика-М, 2005. – 44 с.
112. Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. – АЛЕВ-В, 2003. – 648 с.
113. Iannello S. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutical aspects / S. Iannello, F. Belfiore // Panminerva Med. – 2001. – Vol. 43 – № 3. – P. 177–209.
114. Шилов А.М. Дефицит магния и артериальная гипертензия / А.М. Шилов, Ж.Г. Рабинович, М.Б. Мельник // Российские медицинские вести. – 2000. –

115. Gums J.G. Magnesium in cardiovascular and other disorders / J.G. Gums // Am. J. Health. Syst. Pharm. – 2004. – Vol. 61 – № 15. – P. 1569–76.
116. Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women / Y. Song [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96 – № 8. – P. 1135–41.
117. Погодаев К.И. Эпилептология и патохимия мозга / К.И. Погодаев – М.: Медицина, 1986. – 288 с.
118. Раюшкин В.А. Опыт повышения эффективности антидепрессивной терапии препаратом Магне В6 / Материалы научно-практ. конф. с междунар. участием / В.А. Раюшкин – М., 1998, 7-8 апреля. – с. 383-385.
119. Кошелева Н.Г. Роль гипомагниемии в акушерской патологии и методы ее коррекции / Н. Г. Кошелева // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – Т. 1. – с. 42–46.
120. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М.А. Школьникова [и др.] – М.: ИД Медпрактика-М, 2002. – 28с.
121. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review / B.M. Altura // Magnes. Trace Elem. – Vol. 10 – № 2–4. – P. 167–71.
122. Ryan M.F. Magnesium measurement in routine clinical practice / M.F. Ryan, H. Barbour // Ann. Clin. Biochem. – 1998. – Vol. 35 (Pt 4). – P. 449–59.
123. Kroll M.H. Relationships between magnesium and protein concentrations in serum / M.H. Kroll, R.J. Elin // Clin. Chem. – 1985. – Vol. 31 – № 2. – P. 244–6.
124. Delva P. Intralymphocyte magnesium decrease in patients with primary aldosteronism. Possible links with cardiac remodelling / P. Delva, A. Lechi // Magnes. Res. – 2003. – Vol. 16 – № 3. – P. 206–9.
125. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial / M.R. England [et al.] // JAMA. – 1992. – Vol. 268 – № 17. – P. 2395–402.
126. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive

women / J.T. Wright [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 2003. – Vol. 42 – № 6. – P. 1087–92.

127. Handwerker S.M. Ionized serum magnesium and potassium levels in pregnant women with preeclampsia and eclampsia / S.M. Handwerker, B.T. Altura, B.M. Altura // J. Reprod. Med. – 1995. – Vol. 40 – № 3. – P. 201–8.
128. Fong J. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care / J. Fong, A. Khan // Can. Fam. Physician – 2012. – Vol. 58 – № 2. – P. 158–62.
129. Эклампсия в современном акушерстве / Г. Савельева [et al.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – Т. 6 – с. 4–9.
130. Silk R. Safety of zinc gluconate glycine (Cold-Eeze) in a geriatric population: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial / R. Silk, C. LeFante // Am. J. Ther. – Vol. 12 – № 6. – P. 612–7.
131. Yao H. Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia / H. Yao, G.G. Haddad // Cell Calcium. – Vol. 36 – № 3–4. – P. 247–55.
132. Calcium and Magnesium Metabolism in Pre-Eclampsia / I.C. Udenze [et al.] // West Afr. J. Med. – 2014. – Vol. 33 – № 3. – P. 178–82.
133. Dayanithi G. Chloride and magnesium dependence of vasopressin release from rat permeabilized neurohypophysial nerve endings / G. Dayanithi, J.J. Nordmann // Neurosci. Lett. – 1989. – Vol. 106 – № 3. – P. 305–9.
134. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia / B.M. Sibai [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1981. – Vol. 57 – № 2. – P. 199–202.
135. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review / R. Tang [et al.] // Hypertens. pregnancy – 2015. – Vol. 34 – № 2. – P. 181–203.
136. Gröber U. Magnesium in Prevention and Therapy / U. Gröber, J. Schmidt, K. Kisters // Nutrients – 2015. – Vol. 7 – № 9. – P. 8199–226.
137. Муцалханова Ю.С. Прогностические маркеры преэклампсии / Ю.С. Муцалханова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.

– с 326.

138. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? / Р.И. Шалина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9 – № 4. – с 82–87.
139. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy / L.C.Y. Poon [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53 – № 5. – P. 812–818.
140. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia / S. Verlohren [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202 – № 2. – 161.e1-161.e11.
141. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes / O. Odibo [et al.] // J. Perinatol. – 2014. – Vol. 34 – № 3. – P. 186–91.
142. Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin / H. Meiri [et al.] // J. Perinat. Med. – 2014. – Vol. 42 – № 5. – P. 591–601.
143. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes / F.J. Schneuer [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 210 – № 4. – 345.e1-345.e9.
144. Identification of interleukin-1 beta, but no other inflammatory proteins, as an early onset pre-eclampsia biomarker in first trimester serum by bead-based multiplexed immunoassays / J.E. Siljee [et al.] // Prenat. Diagn. – 2013. – Vol. 33 – № 12. – P. 1183–1188.
145. Karahasanovic A. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia / A. Karahasanovic, S. Sørensen, L. Nilas // Clin. Chem. Lab. Med. – 2014. – Vol. 52 – № 4. – P. 521–5.
146. Радзинский В.Е. Женская консультация: Руководство / Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Оразмурадов А.А. / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. Вып. Изд. 3-е, 472с.

147. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии / Л.Р. Зарипова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – Т. 6 – с 15–21.
148. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction / J.S. Gilbert [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294 – № 2. – H541-50.
149. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow / S. Campbell [et al.] // Lancet (London, England). – 1983. – Vol. 1 – № 8326 Pt 1. – P. 675–7.
150. Papageorghiou A.T. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome / A.T. Papageorghiou, C.K.H. Yu, K.H. Nicolaides // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 18 – № 3. – P. 383–96.
151. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation / K. Harrington [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 9 – № 2. – P. 94–100.
152. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: A meta-analysis involving 55 974 women / L. Velauthar [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 43 – № 5. – P. 500–507.
153. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204 – № 3. – P. 193–201.
154. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia / U.D. Anderson [et al.] // Placenta. – 2012. – Vol. 33. – S42–S47.
155. Fetal hemoglobin and a-1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia / U.D. Anderson [et al.] // YMOb. – 2011. – Vol. 204 – № 6. – 520.e1-520.e5.
156. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №572н “Об утверждении Порядка оказания

медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”.

157. Lisonkova S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease / S. Lisonkova, K.S. Joseph // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 209 – № 6. – 544.e1-544.e12.
158. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), V. Regitz-Zagrosek [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32 – № 24. – P. 3147–97.
159. Клинические особенности течения и исходов беременности у женщин с ожирением и чрезмерным увеличением массы тела во время беременности / И.В. Тимошина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – Т. 12 – с 57–63.
160. Costa M.L. Preeclampsia: Reflections on How to Counsel About Preventing Recurrence / M.L. Costa // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2015. – Vol. 37 – № 10. – P. 887–93.
161. Urinary tract infections during pregnancy / J. Le [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol. 38 – № 10. – P. 1692–701.
162. Zufarova S.A. Estimation of the kidney functional reserve as the prognosis of preeclampsia development in the pregnant woman with chronic pyelonephritis and glomerulonephritis / S.A. Zufarova // Likars’ka Sprav. – № 1–2. – P. 99–101.
163. Prakash J. The kidney in pregnancy: A journey of three decades / J. Prakash // Indian J. Nephrol. – 2012. – Vol. 22 – № 3. – P. 159–67.
164. Nwoko R. Acute kidney injury in the pregnant patient / R. Nwoko, D. Plecas, V.D. Garovic // Clin. Nephrol. – 2012. – Vol. 78 – № 6. – P. 478–86.

165. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis / V. L. Bilano [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 – № 3. – e91198.
166. Rosenfeld J.A. Renal disease and pregnancy / J.A. Rosenfeld // Am. Fam. Physician – 1989. – Vol. 39 – № 4. – P. 209–12.
167. Impact of endogenous intoxication in different variants of uncomplicated pyelonephritis in pregnant women on the state of uterine-placental-fetal bloodstream / A.V. Khardikov [et al.] // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2016. – Vol. 10_2016. – P. 48–51.
168. P53. Association between thrombophilia and preeclampsia / D. Berks [et al.] // Pregnancy Hypertens. – Vol. 1 – № 3–4. – P. 298.
169. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy / W. Ganzevoort [et al.] // Hypertens. pregnancy. – 2007. – Vol. 26 – № 4. – P. 433–45.
170. Prevalence and risk factors of anemia among pregnant women attending a high-volume tertiary care center for delivery / C.E. Taner [et al.] // J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc. – 2015. – Vol. 16 – № 4. – P. 231–6.
171. Diet and Pre-eclampsia: A Prospective Multicentre Case-Control Study in Ethiopia / M. Endeshaw [et al.] // Midwifery – 2015. – Vol. 31 – № 6. – P. 617–24.
172. Tandu-Umba B. Association of maternal anemia with other risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo / B. Tandu-Umba, A.M. Mbangama // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 15 – P. 183.
173. Buzyan L.O. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss / L.O. Buzyan // Int. J. Risk Saf. Med. – 2015. – Vol. 27 – Suppl 1. – S7-8.
174. Hlimi T. Association of anemia, pre-eclampsia and eclampsia with seasonality: a realist systematic review / T. Hlimi // Health Place. – 2015. – Vol. 31. – P. 180–

175. Gathiram P. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology / P. Gathiram, J. Moodley // *Cardiovasc. J. Afr.* – Vol. 27 – № 2. – P. 71–8.
176. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // *Semin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 33 – № 3. – P. 130–137.
177. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines / T.E.R. Gillon [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 – № 12. – e113715.
178. Hofmeyr R. Preeclampsia in 2017: Obstetric and Anaesthesia Management / R. Hofmeyr, M. Matjila, R. Dyer // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 31 – № 1. – P. 125–138.
179. Vigil-De Gracia P. Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation / P. Vigil-De Gracia, C. Montufar-Rueda, J. Ruiz // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 107 – № 1. – P. 24–7.
180. Promising prognostic markers of Preeclampsia: New avenues in waiting / A. Jadli [et al.] // *Thromb. Res.* – 2015. – Vol. 136 – № 2. – P. 189–195.
181. Vasopressin in preeclampsia: A novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model / M.K. Santillan [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64 – № 4. – P. 852–859.
182. Cornelius D.C. Copeptin: a new biomarker that is specific for preeclampsia? / D.C. Cornelius // *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*. – 2014. – Vol. 64 – № 6. – P. 1189–91.
183. Maternal serum copeptin, MR-proANP and procalcitonin levels at 11-13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia / C. Birdir [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 292 – № 5. – P. 1033–1042.
184. Akinlade, K.S. Serum copeptin and pregnancy outcome in preeclampsia / K.S. Akinlade, I.O. Adediji, S.K. Rahamon // *Niger. Med. J.* – 2015. – Vol. 56 – № 5. –

P. 362–368.

185. Identification of patients at risk for preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and copeptin / A. Yeşil [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30 – № 22. – P. 2763–2768.
186. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10-14 weeks of gestation / A. Jadli [et al.] // Placenta. – 2017. – Vol. 58. – P. 67–7.
187. Maternal serum copeptin concentrations in early- and late-onset pre-eclampsia / A. Tuten [et al.] // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 54 – № 4. – P. 350–4.
188. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad / K. Verdonk [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2014. – Vol. 126 – № 8. – P. 537–44.
189. Lumbers E.R. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy / E.R. Lumbers, K.G. Pringle // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2014. – Vol. 306 – № 2. – R91-101.
190. Irani R.A. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia / R.A. Irani, Y. Xia // Semin. Nephrol. – 2011. – Vol. 31 – № 1. – P. 47–58.
191. Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy / K.B. Brosnihan [et al.] // Brazilian J. Med. Biol. Res. = Rev. Bras. Pesqui. medicas e Biol. – 2004. – Vol. 37 – № 8. – P. 1255–62.
192. Second trimester angiotensin-converting enzyme and uterine artery Doppler as predictors of preeclampsia in a high-risk population / A. Martínez-Ruiz [et al.] // Hypertens. pregnancy – 2015. – Vol. 34 – № 2. – P. 171–80.
193. Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme gene in early-onset and late-onset pre-eclampsia / R. Uma [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2010. – Vol. 23 – № 8. – P. 874–9.
194. Angiotensin-(1-7)-induced renal vasodilation is reduced in human kidneys with

renal artery stenosis / D.J.L. Van Twist [et al.] // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32 – № 12. – P. 2428–32; discussion 2432.

195. Zhao Y. Expression and significance of aquaporin-2 and serum hormones in placenta of patients with preeclampsia / Y. Zhao, L. Lin, A. Lai // J. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 38 – № 1. – P. 42–48.
196. High levels of human chorionic gonadotropin (hCG) correlate with increased aquaporin-9 (AQP9) expression in explants from human preeclamptic placenta / G.I. Marino [et al.] // Reprod. Sci. – 2010. – Vol. 17 – № 5. – P. 444–53.
197. [Expression and significance of aquaporin 1 in placenta, placental membranes and peritoneum of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy] / L. Li [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2008. – Vol. 43 – № 7. – P. 497–501.
198. Szpilbarg N. Expression of aquaporin-3 (AQP3) in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia / N. Szpilbarg, A.E. Damiano // Placenta. – 2017. – Vol. 59 – P. 57–60.
199. Berhan Y. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia / Y. Berhan, A. Berhan // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2015. – Vol. 41 – № 6. – P. 831–42.
200. Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia / C. Abad [et al.] // Placenta. – 2015. – Vol. 36 – № 2. – P. 179–85.
201. Vigil-De Gracia P. The use of magnesium sulfate for women with severe preeclampsia or eclampsia diagnosed during the postpartum period / P. Vigil-De Gracia, J. Ludmir // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28 – № 18. – P. 2207–9.
202. An evaluation of serum magnesium status in pre-eclampsia compared to the normal pregnancy / W. Jafrin [et al.] // Mymensingh Med. J. – 2014. – Vol. 23 – № 4. – P. 649–53.

Алгоритм обследования и ведения беременных

