

ПРЕЭКЛАМПСИЯ КАК СИСТЕМНОЕ ИММУНО-АНГИО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

(Аналитический обзор литературы)

А.А. Антонов

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва, 125993, Россия. E-mail: sym111@mail.ru

Аннотация. Цель исследования. Преэклампсия остаётся одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и одновременно является важным маркёром долгосрочного сердечно-сосудистого и метаболического риска у женщин и их детей. Преэклампсию рассматривают не только как острое акушерское осложнение беременности, но и как своеобразный «стресс-тест» для сердечно-сосудистой и метаболической систем матери, выявляющий скрытую предрасположенность к артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарному диабету 2 типа и хронической болезни почек. Целью настоящей работы является представление интегративной иммуно-ангио-гемодинамической модели преэклампсии и обоснование возможностей применения лабораторных и инструментальных методов для стратификации риска, ранней диагностики, мониторинга течения и оценки краткосрочного и отдалённого прогноза для матери и ребёнка.

Материалы и методы. Проведён аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых иммунным, ангиогенным и гемодинамическим механизмам преэклампсии, её клиническим фенотипам и исходам. В анализ включены данные клинических исследований, метаанализов и руководств, в которых оценивались состояние системы комплемента, эндотелиальная дисфункция, ангиогенные и антиангиогенные факторы, лабораторные маркёры органного повреждения, показатели сердечной и системной венозной перегрузки, а также результаты неинвазивного гемодинамического профилирования с использованием импедансной кардиографии и доплерографической оценки венозного кровотока.

Результаты. Современные данные свидетельствуют, что преэклампсия представляет собой системное иммуно-ангио-гемодинамическое осложнение беременности, включающее нарушения иммунологической толерантности и активацию комплемента, эндотелиальную дисфункцию, дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов, сдвиг в сторону вазоконстрикции и гиперкоагуляции, а также расстройства артериальной и венозной гемодинамики. Эти изменения приводят к формированию различных клинических и гемодинамических фенотипов преэклампсии и определяют спектр материнских и перинатальных осложнений. Лабораторные маркёры повреждения органов-мишеней и метаболического стресса, в сочетании с показателями сердечной и венозной нагрузки, позволяют количественно характеризовать ключевые звенья патогенеза. Внедрение неинвазивного гемодинамического мониторинга, прежде всего импедансной кардиографии и венозной доплерографии, создаёт возможности для более точной стратификации риска, дифференциации фенотипов и персонализированного выбора тактики ведения беременности.

Заключение. Предложенная нами иммуно-ангио-гемодинамическая модель преэклампсии рассматривает это состояние как многоуровневый континуум, включающий семь взаимосвязанных звеньев: (1) иммунологическую толерантность и систему комплемента, (2) эндотелиально-ангиогенный баланс, (3) регуляцию сосудистого тонуса, гемостаза и воспаления, (4) состояние венозной системы и центральной гемодинамики, (5) доставку кислорода и метаболический статус, (6) формирование полиорганной дисфункции и повреждение органов-мишеней, (7) развитие полиорганной недостаточности и отдалённого кардиометаболического риска. Такая схема интегрирует разрозненные данные об иммунных, ангиогенных, гемодинамических и метаболических нарушениях в единую концептуальную рамку, непосредственно связывающую их с доступными лабораторными и инструментальными методами диагностики. Использование расширенного лабораторного и гемодинамического профилирования, ориентированного на указанные звенья модели, у беременных с преэклампсией открывает возможности для более раннего выявления высокого риска, более точной оценки степени органного повреждения, прогнозирования отдалённых сердечно-сосудистых и метаболических последствий и планирования длительного наблюдения женщин и их детей. Представленная иммуно-ангио-гемодинамическая модель может служить основой для

разработки патогенетически ориентированных алгоритмов стратификации риска и индивидуализации профилактики и лечения.

Ключевые слова: преэклампсия; иммунная регуляция; ангиогенез; эндотелиальная дисфункция; венозная гемодинамика; импедансная кардиография; доплерография; стратификация риска; сердечно-сосудистые заболевания; полиорганная дисфункция; полиорганная недостаточность.

PREECLAMPSIA AS A SYSTEMIC IMMUNO-ANGIO-HEMODYNAMIC COMPLICATION OF PREGNANCY

(Analytical literature review)

A.A. Antonov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, 125993, Russia. E-mail: sym111@mail.ru

Abstract. Objective. Preeclampsia remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality and is increasingly recognized as a powerful marker of future cardiovascular and metabolic risk in women and their offspring. The aim of this review is to present an integrative immuno–angio–hemodynamic model of preeclampsia and to substantiate the potential of laboratory and instrumental diagnostic methods for early identification of high-risk states, differentiation of clinical and hemodynamic phenotypes, monitoring of disease progression and prediction of short-term and long-term outcomes.

Materials and methods. An analytical review of national and international publications was conducted, including clinical studies, meta-analyses and practice guidelines addressing immune mechanisms, complement activation, endothelial dysfunction, angiogenic and antiangiogenic imbalance, arterial and venous hemodynamic disturbances, laboratory markers of organ injury and non-invasive hemodynamic profiling. Particular attention was paid to studies using impedance cardiography and venous Doppler ultrasonography for functional characterization of maternal cardiovascular status in pregnancy.

Results. Contemporary evidence demonstrates that preeclampsia is a systemic immuno–angio–hemodynamic disorder characterized by impaired immunological tolerance, complement activation, endothelial dysfunction, imbalance of angiogenic regulation, altered vascular tone, increased coagulation activity and disturbances in arterial and venous hemodynamics. These changes contribute to the development of distinct clinical and hemodynamic phenotypes associated with varying degrees of maternal and fetal risk. Laboratory markers reflecting organ injury, inflammation, metabolic stress and venous congestion, in combination with non-invasive hemodynamic assessment, allow quantitative characterization of key pathophysiological mechanisms and provide a foundation for personalized risk stratification. Non-invasive cardiac and venous hemodynamic profiling improves the ability to identify high-risk pregnancies, to refine diagnostic accuracy and to anticipate adverse maternal and perinatal outcomes.

Conclusion. The immuno–angio–hemodynamic model conceptualizes preeclampsia as a multilevel continuum composed of seven interrelated components: (1) immune tolerance and the complement system; (2) endothelial–angiogenic balance; (3) regulation of vascular tone, hemostasis and inflammation; (4) the venous system and central hemodynamics; (5) oxygen delivery and metabolic status; (6) development of multiple organ dysfunction and target-organ injury; (7) progression to multiple organ failure and long-term cardiometabolic risk. This framework integrates fragmented evidence on immune, angiogenic, hemodynamic and metabolic disturbances into a unified concept that directly links these pathways to accessible laboratory and instrumental diagnostic tools. Comprehensive laboratory and hemodynamic profiling targeted at the above components in affected pregnant women enables earlier detection of high-risk states, more accurate assessment of organ injury, improved prediction of long-term cardiovascular and metabolic consequences and supports structured long-term follow-up of women and their children. The proposed immuno–angio–hemodynamic model may serve as a basis for the development of pathophysiology-oriented risk-stratification algorithms and individualized preventive and therapeutic strategies.

Keywords: preeclampsia; immune regulation; angiogenesis; endothelial dysfunction; venous hemodynamics; impedance cardiography; Doppler ultrasonography; risk stratification; cardiovascular diseases; multiple organ dysfunction; multiple organ failure.

1. Введение.

1.1. Актуальность, определение и клиничко-социальная значимость преэклампсии.

Согласно современным международным руководствам ISSHP, ACOG и NICE [6,31,45], *преэклампсия* (ПЭ) определяется как новое возникновение АГ после 20 - недельного срока гестации, сочетающееся с *протеинурией* (ПУ) и/или признаками системного органного поражения, которые отражают генерализованную *эндотелиальную дисфункцию* (ЭД) и множественные органные нарушения [6,9,15,21,30,31,45]. В обновлённой классификации ISSHP подчёркивается, что наличие ПУ не является обязательным условием для постановки диагноза: ПЭ может проявляться тромбоцитопенией, нарушением функции печени и почек, респираторными и неврологическими осложнениями, гемолизом, *задержкой роста плода* (ЗРП) и другими признаками плацентарной и материнской сосудистой недостаточности [6,9,15,45].

По данным Всемирной организации здравоохранения и крупных популяционных исследований, ПЭ и другие гипертензивные нарушения во время беременности встречаются примерно у 2–8% беременных и являются одной из ведущих причин материнской смертности и тяжёлой материнской заболеваемости, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [4,15,18,41,43]. В структуре неблагоприятных перинатальных исходов ПЭ занимает ключевое место, ассоциируясь с преждевременными родами, ЗРП, мертворождением и неонатальной смертностью [4,6,7,14,18,41,43]. Помимо непосредственных акушерских осложнений, ПЭ сопровождается значительной нагрузкой на систему здравоохранения и социально-экономическими издержками, связанными с длительным наблюдением матерей и детей высокого риска [3,4,7,41].

В последние десятилетия ПЭ рассматривается как важный предиктор будущего кардиометаболического риска у матери. Женщины с анамнезом ПЭ имеют повышенный риск развития *хронической АГ* (ХАГ), ИБС, *хронической сердечной недостаточности* (ХСН), инсульта, *хронической болезни почек* (ХБП), а также *СД 2-го типа* (СД2) и *метаболического синдрома* (MS) [3,13,18,23,28,40,41,44]. Аналогично, у потомства, рождённого после осложнённой ПЭ, описано повышение риска АГ, нарушений сосудистой реактивности, метаболических сдвигов и потенциальных нейрокогнитивных последствий [3,5,14,23,28]. Таким образом, ПЭ следует рассматривать как маркёр и возможный механизм формирования общего сердечно-сосудистого и метаболического риска в течение всего жизненного цикла матери и ребёнка [3,5,13,14,18,23,28,40,41,44].

Осознание клиничко-социальной значимости ПЭ привело к разработке и внедрению стандартизированных международных рекомендаций по диагностике, ведению и наблюдению за женщинами с *гипертензивными расстройствами беременности* (ГРБ), однако остаются значительные пробелы в стратификации риска, особенно с учётом разнообразия гемодинамических и иммунологических фенотипов ПЭ [6,7,9,10,15,21,31,38,40,45].

1.2. Краткая клиническая характеристика преэклампсии и признаки её тяжёлого течения.

Классически ПЭ проявляется сочетанием повышенного АД (не менее 140/90 мм рт. ст., измеренного дважды с интервалом не менее 4 часов) после 20 недель беременности и ПУ (не менее 300 мг в сутки или *соотношение протеин/креатинин* (P/Cr) не менее 30 мг/ммоль) при ранее нормальных значениях АД [6,9,15,21,30,31,45]. Однако современные руководства подчёркивают, что ПЭ может быть диагностирована и при отсутствии ПУ, если присутствуют признаки системного органного поражения: тромбоцитопения, повышение активности печёночных ферментов, нарушение функции почек, лёгочный отёк, выраженные неврологические или офтальмологические симптомы, а также выраженная *плацентарная недостаточность* (ПН) и ЗРП [6,9,15,21,30,45].

К основным клиническим и лабораторным признакам тяжёлой ПЭ относят наличие одного или нескольких из следующих критериев: тяжёлая АГ (не менее 160/110 мм рт. ст.), быстро прогрессирующая ПУ или олигурия, тромбоцитопения и признаки гемолиза, повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ) и *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), повышение уровня печёночных ферментов и тромбоцитопении (HELLP-синдром), выраженная почечная дисфункция с ростом креатинина и/или развитием *острой почечной недостаточности* (ОПН), лёгочный отёк, одышка, признаки *сердечной недостаточности* (СН), головная боль, нарушения зрения, судороги (эклампсия), а также выраженная ПН и ЗРП с ухудшением доплерографических показателей в маточных, пуповинных и/или венозных сосудах плода [6,7,9,14,15,21,30,31,45].

В ряде работ подчёркивается роль кардиогемодинамических маркёров тяжести ПЭ. У части пациенток выявляются признаки субклинической или явной СН, изменения *ударного объёма* (УО) и *минутного объёма крови* (МОК), повышение *центрального венозного давления* (ЦВД) и признаков системной венозной конгестии по данным *импедансной кардиографии* (ИКГ) и венозной доплерографии [1,8,10,19,24-27,32,34-36,38,40,41,46,47]. Повышение уровня *мозгового натрийуретического пептида* (BNP) и других кардиальных биомаркёров у беременных с ПЭ дополнительно подтверждает вовлечение сердца и

центральной гемодинамики в патогенез тяжёлых форм заболевания и ассоциируется с неблагоприятными исходами [16,19,25,40,44].

С практических позиций крайне важно своевременно распознать признаки тяжёлого течения ПЭ, поскольку они определяют тактику неотложной терапии, необходимость перевода в специализированный стационар и оптимальные сроки родоразрешения, учитывая баланс между риском для матери и плода [6,7,9,14,15,21,30,31,45]. В то же время стандартные клинико-лабораторные критерии не всегда позволяют адекватно стратифицировать риск у конкретной пациентки, особенно при наличии сопутствующей ХАГ, ожирения, *гестационного СД* (ГСД) и других факторов, изменяющих гемодинамический и метаболический фон [3,9,13,15,18,28,38,40,45]. Это подчёркивает необходимость более тонкого, патогенетически ориентированного подхода, включающего оценку иммунных, ангиогенных и гемодинамических маркёров.

2. Цель исследования.

Учитывая многофакторный характер ПЭ и её значение как маркёра сердечно-сосудистого и метаболического риска, назрела необходимость в интегративной модели, которая объединяла бы уровни иммунной активации (включая систему комплемента), ангиогенный баланс, артериальную и венозную гемодинамику, показатели доставки кислорода и метаболизма, а также спектр клинико-лабораторных проявлений органного повреждения [2,3,8,10,13,17,20,24-28,31,32,34-38,40,41,47].

Цель работы — на основе анализа современной литературы сформулировать иммуно-ангио-гемодинамическую модель ПЭ и показать возможности её практического применения для:

- раннего выявления и стратификации риска ПЭ;
- дифференциации гемодинамических фенотипов ПЭ;
- оценки тяжести органного повреждения и прогноза во время беременности;
- прогнозирования отдалённых кардиометаболических последствий для матери и ребёнка [1,3,5,7,8,10,13,14,16,19,20,23-28,32,34-38,40,41,44,46,47].

Для достижения этой цели в работе последовательно решаются следующие задачи:

1. Обобщить данные о клинической значимости ПЭ в контексте краткосрочных и долгосрочных исходов для матери и ребёнка, включая современное понимание ПЭ как фактора кардиометаболического риска [3-7,13-15,18,23,28,41,43,44];

2. Рассмотреть современные патогенетические концепции ПЭ, включая двухстадийную плацентарную модель, роль ЭД, ангиогенного дисбаланса, активации системы комплемента и системной венозной дисфункции [8,10,15,17,25,31,32,34,37,38,40];

3. Проанализировать данные о материнской гемодинамике при физиологической беременности и при различных фенотипах ПЭ, основанные на методах ИКГ и венозной доплерографии [1,8,10,19,24-27,32,34-36,38,40,41,46,47];

4. Систематизировать лабораторные маркёры, отражающие иммунологическую нетолерантность, активацию комплемента, ЭД, ангиогенный дисбаланс, нарушения сосудистого тонуса, гемостаза и метаболизма, включая кардиоспецифические биомаркёры [3,5,7,13,16,17,23,28,31,37,38,40,41,44];

5. На основании интеграции иммунных, ангиогенных, гемодинамических и метаболических данных предложить практико-ориентированную иммуно-ангио-гемодинамическую модель ПЭ с описанием возможных алгоритмов стратификации риска и мониторинга беременных, а также обсуждением её ограничений и перспектив дальнейших исследований [1,3,5,7,8,10,13,14,19,20,23-28,32,34-38,40,41,44,46,47].

3. Материалы и методы исследования.

3.1. Тип исследования.

Настоящая работа представляет собой аналитический обзор литературы, посвящённой патогенезу, гемодинамическим и иммуно-ангиогенным механизмам ПЭ, а также возможностям лабораторной и инструментальной стратификации риска и мониторинга беременных с этим осложнением. Собственный статистический анализ не проводился.

3.2. Источники информации и стратегия поиска.

Поиск публикаций выполнялся в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, а также в отечественных ресурсах (eLIBRARY, РИНЦ) с использованием комбинаций ключевых слов на русском и английском языках: «преэклампсия», «гипертензивные расстройства беременности», «иммунная регуляция», «комплемент», «ангиогенез», «эндотелиальная дисфункция», «артериальная гемодинамика», «венозная гемодинамика», «импедансная кардиография», «венозная доплерография», «лабораторные маркёры», «сердечная недостаточность», «кардиометаболический риск», а также их английских эквивалентов (preeclampsia, hypertensive disorders of

pregnancy, immune regulation, complement, angiogenesis, endothelial dysfunction, arterial hemodynamics, venous hemodynamics, impedance cardiography, venous Doppler, biomarkers, heart failure, cardiometabolic risk). В анализ преимущественно включались статьи, опубликованные за последние 10–15 лет, с привлечением более ранних источников при их концептуальной значимости для формирования современных представлений о патогенезе и диагностике ПЭ.

3.3. Критерии включения.

Критерии включения в обзор предусматривали:

- оригинальные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, посвящённые патогенезу, диагностике, стратификации риска и исходам ПЭ;
- исследования, в которых оценивались иммунологические, ангиогенные, эндотелиальные, коагуляционные, метаболические и кардиоспецифические маркёры при ПЭ и других ГРБ;
- работы, содержащие данные о неинвазивном гемодинамическом профилировании (*эхокардиография* (ЭхоКГ), ИКГ, доплерография артериального и венозного кровотока) у беременных с ПЭ и при физиологической беременности;
- исследования, анализирующие краткосрочные и отдалённые сердечно-сосудистые и метаболические исходы у женщин с анамнезом ПЭ и у их потомства;
- клинические рекомендации и консенсусные документы международных и национальных профессиональных ассоциаций по диагностике и ведению ГРБ.

3.4. Критерии исключения.

Критерии исключения предусматривали:

- работы, в которых ПЭ не была выделена как самостоятельный объект анализа или данные по ней не позволяли сделать отдельные выводы;
- исследования с малым объёмом выборки и отсутствием достаточного описания дизайна, критериев включения/исключения и методов статистической обработки;
- публикации, основанные исключительно на экспериментальных моделях без клинической верификации выводов;
- обзоры и сообщения, дублирующие уже включённые источники без добавления новых данных;
- публикации, недоступные в полном тексте или не имеющие достаточного описания методов и результатов.

3.5. Методы анализа и синтеза данных.

Анализ отобранных публикаций проводился с учётом дизайна исследования, характеристик включённой популяции, диагностических критериев ПЭ, используемых лабораторных и инструментальных методов, а также оценочных показателей краткосрочных и долгосрочных исходов. Особое внимание уделялось работам, в которых прослеживалась связь между иммунологическими и ангиогенными нарушениями, фенотипами артериальной и венозной гемодинамики, лабораторными маркёрами органного повреждения и клиническими исходами для матери и плода.

При наличии статистически обработанных данных учитывались используемые авторами методы анализа, выбранный критический уровень значимости, представление результатов и указанные ограничения исследования. Собственный обобщающий статистический анализ в рамках настоящей работы не проводился. На основе сопоставления результатов отдельных работ осуществлялся качественный синтез данных, позволивший выделить ключевые звенья иммуно-ангио-гемодинамической модели ПЭ и обозначить их клинико-диагностическое значение, включая перспективы лабораторной и инструментальной стратификации риска.

4. Результаты и их обсуждение.

4.1. Иммуно-ангио-гемодинамическая модель преэклампсии.

4.1.1. Семь звеньев патогенеза: концепция и схема.

Современные представления о ПЭ всё более смещаются от узкоплацентарной гипотезы к системной модели, в которой плацентарная дисфункция рассматривается как ключевой, но не единственный элемент комплексного нарушения взаимодействия иммунной, эндотелиальной, ангиогенной и сердечно-сосудистой систем матери [15,17,25,28,31,40,44]. Классическая двухстадийная модель (нарушение плацентации → системная ЭД) дополняется данными о роли активации комплемента, системной венозной дисфункции, изменении путей гемодинамической адаптации и формировании различных фенотипов ПЭ [1,8,10,19,24-28,32,34,36-38,40,41,46,47]. На этой основе предлагается **семизвенная иммуно-ангио-гемодинамическая модель ПЭ**, в которой каждое звено может быть описано количественно (лабораторными и инструментальными методами), а их комбинация определяет индивидуальный фенотип заболевания и профиль риска. В предложенной модели условно выделяют семь взаимосвязанных звеньев:

1. иммунологическая толерантность и система комплемента;
2. эндотелиально-ангиогенный баланс;
3. регуляция сосудистого тонуса, гемостаза и воспаления;
4. состояние венозной системы и центральной гемодинамики;
5. *доставка кислорода (DO₂)* и метаболический статус;
6. формирование *полиорганной дисфункции (ПОД)*, повреждение органов-мишеней;
7. развитие *полиорганной недостаточности (ПОН)* и отдалённого кардиометаболического риска.

4.1.2. Физиологическая беременность в контексте семизвенной иммуно-ангио-гемодинамической модели преэклампсии.

Первое звено — иммунологическая толерантность и система комплемента. Физиологическая беременность требует формирования особого состояния иммунной толерантности к полуаллогенному плоду на фоне сохраняющейся способности к защите от инфекций [28,37]. Система комплемента при этом активирована, но жёстко регулируется мембранными и растворимыми ингибиторами, предотвращающими избыточное образование терминального комплекса C5b-9 и развитие *тромботической микроангиопатии (ТМА)* в плацентарном и системном русле [37]. При ПЭ показаны признаки патологической, неконтролируемой активации комплемента, ассоциированной с повреждением эндотелия, нарушением ремоделирования спиральных артерий и плацентарной ишемией, что делает иммуно-комплемент-зависимые механизмы одним из ключевых триггеров дальнейших звеньев патогенеза [17,28,31,37].

Второе звено — эндотелиально-ангиогенный баланс. Центральным элементом ПЭ является генерализованная ЭД, поддерживаемая дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами — *сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF)*, *плацентарным фактором роста (PlGF)* и их антагонистами - *растворимыми рецепторами (sFlt-1; sENG)* [15,17,25,28,31,40]. Избыточная антиангиогенная нагрузка, исходящая от ишемически изменённой плаценты, приводит к нарушению вазомоторной функции, повышению проагрегантной и провоспалительной активности эндотелия и формированию системной микрососудистой дисфункции, лежащей в основе большинства клинических проявлений ПЭ (гипертензия, ПУ, ЗРП, органное повреждение) [15,17,28,31,40].

Третье звено — регуляция сосудистого тонуса, гемостаза и воспаления. Гемодинамическая адаптация беременности сопровождается физиологической вазодилатацией, увеличением объёма циркулирующей крови и умеренной гиперкоагуляцией [2,19,40]. При ПЭ наблюдается сдвиг в сторону вазоконстрикции, активации *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*, усиление симпатических влияний, выраженная тромбофилическая и провоспалительная реакция, что проявляется повышением *общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС)*, нарушением микроциркуляции и склонностью к тромботическим осложнениям [2,15,19,25,40,44]. Эти изменения формируют гемодинамическую основу гипертензии и способствуют поражению органов-мишеней (мозг, почки, печень, плацента) [15,19,25,44].

Четвёртое звено — венозная система и центральная гемодинамика. Помимо артериального звена принципиальную роль в ПЭ играет материнская венозная система, включая ёмкостные сосуды, центральный объём и венозный возврат [1,8,10,19,27,32,46,47]. Венозная доплерография (почечные, печёночные и другие вены), оценка венозной пульсовой волны и ИКГ демонстрируют при ПЭ признаки системной венозной дисфункции и конгестии: повышение индексов сопротивления в венах, укорочение *времени транзита пульсовой волны (ВРПВ)*, увеличение центрального объёма и давления наполнения, изменения УО и МОК [1,8,10,19,27,32,35,36,40,46,47]. Эти данные позволяют говорить о специфических венозно-доминирующих или смешанных гемодинамических фенотипах ПЭ, отличающихся по клиническому течению и риску осложнений [10,12,24,25,38].

Пятое звено — DO₂ и метаболический статус. Увеличение МОК, рост плазменного объёма и умеренная гемодилюция обеспечивают высокую DO₂ при повышенной потребности матери и плода [2,19,40]. Несмотря на снижение концентрации гемоглобина, транспорт кислорода к тканям увеличивается [19,27,40,41]. Метаболическая перестройка (*инсулинорезистентность (IR)* поздней беременности, изменения липидного обмена) остаётся в пределах физиологической адаптации и не сопровождается выраженным сосудистым и органным повреждением [13,28,40].

Шестое звено — отсутствие повреждения органов-мишеней. При физиологической беременности отсутствуют клинико-лабораторные признаки ПЭ: сохраняются нормальное АД, минимальная ПУ, стабильная функция почек и печени, нет тромбоцитопении, гемолиза и тяжёлых неврологических симптомов [6,9,15,21,30,31,43,45]. Фетоплацентарный комплекс функционирует в пределах нормы: отсутствуют выраженная ЗРП, патологический плодово-плацентарный доплер или признаки хронической гипоксии плода [6,7,9,14,21,31,43,45]. Нормальные значения BNP и других кардиальных маркёров у

здоровых беременных указывают на отсутствие значимой сердечной перегрузки или субклинической СН [16,40,41].

Седьмое звено — отсутствие ПОН и отдалённого высокого риска. В отсутствие ПЭ беременность не приводит к развитию ПОН, а долгосрочный кардиометаболический риск для матери и ребёнка остаётся на популяционном уровне [3,5,13,15,23,28,41,43]. Физиологическая беременность может рассматриваться как «успешно пройденный стресс-тест» для сердечно-сосудистой и метаболической систем: если адаптация была полноценной, вероятность манифестации скрытых кардиометаболических нарушений в последующие годы ниже, чем у женщин, перенёвших беременность, осложнённую ПЭ [3,5,13,14,23,28,40,41,44].

Таким образом, физиологическая беременность в рамках семизвенной модели характеризуется согласованной адаптивной перестройкой иммунной, эндотелиальной, артериальной и венозной гемодинамики, обеспечивающей адекватную DO₂ и отсутствие ПОД и ПОН. ПЭ может быть понята как срыв этой сложной адаптации на одном или нескольких уровнях с формированием специфических иммуно-ангио-гемодинамических фенотипов [1,2,8,10,19,24-28,32,34,36-38,40,41,46,47].

4.1.3. Патологическая беременность при преэклампсии: ключевые «точки разрыва».

В контексте семизвенной иммуно-ангио-гемодинамической модели ПЭ может быть описана как цепочка последовательных «точек разрыва» физиологической адаптации — от утраты тонкого баланса комплемент-опосредованного иммунного ответа и ангиогенеза до срыва регуляции сосудистого тонуса, гиперкоагуляции, системной венозной дисфункции, дефицита DO₂ и формирования ПОД и ПОН с неблагоприятными краткосрочными и отдалёнными последствиями [4,6-8,10,12-15,17-19,23-25,28,31,32,34,36,37,40,41,43,44].

Первая критическая «точка разрыва» связана с переходом от регулируемой активации комплемента к неконтролируемой комплемент-опосредованной активации эндотелия и микрососудистому тромбозу, то есть к ТМА в плацентарном и почечно-печёночном русле. При нормальной беременности система комплемента активируется, но жёстко контролируется, что обеспечивает защиту от инфекций без повреждения плацентарных и материнских тканей [28,37]. При ПЭ показано усиление активации комплемента с повышенной генерацией терминального комплекса C5b-9, его депонированием в плаценте и эндотелии и формированием микротромбов, что сближает ПЭ с комплемент-опосредованными ТМА [17,28,31,37].

Следующим шагом является смещение ангиогенного баланса в сторону преобладания антиангиогенных факторов (sFlt-1, sENG и др.) над ангиогенными (PlGF, VEGF), что хорошо вписывается в модернизированную двухстадийную модель ПЭ [15,17,25,28,31]. Ишемически изменённая плацента в условиях комплемент-опосредованного и воспалительного стресса становится источником избыточной антиангиогенной нагрузки, высвобождаемой в материнский кровоток и приводящей к генерализованной ЭД.

Гемодинамический «разрыв» проявляется переходом от физиологической вазодилатации и гиперкинетического профиля к устойчивой вазоконстрикции, повышенному периферическому сопротивлению сосудов, вариабельным изменениям МОК и формированию фенотипов с низким МОК и высоким сопротивлением, гиперкинетического и венозно-доминирующего типов [12,15,19,24,25,36,40,44]. Усиление гиперкоагуляции на фоне ЭД и комплемент-опосредованной ТМА приводит к микротромбам в плаценте, почках, печени и других органах-мишенях и способствует прогрессированию ПОД [6,9,14,15,17,21,28,31,37,41,43,45].

Конечной точкой цепочки «разрывов» становится дефицит DO₂ и формирование ПОН, клинически проявляющейся эклампсией, ОПН, отёком лёгких, тяжёлой ПН и ЗРП, а также устойчивым повышением риска сердечно-сосудистых и метаболических событий после завершения беременности [3,5,6,9,13-15,21,23,28,31,40,41,43-45].

4.2. Лабораторные маркёры в рамках семизвенной модели.

Семизвенная иммуно-ангио-гемодинамическая модель ПЭ позволяет рассматривать лабораторную диагностику не как набор отдельных тестов, а как структурированную систему показателей, последовательно отражающих: (1) иммунологическую нетолерантность и активацию комплемента, (2) ангиогенный и эндотелиальный баланс, (3) сдвиги в сторону вазоконстрикции, гиперкоагуляции и системного воспаления, (4) венозную дисфункцию и центральную конгестию, (5) нарушения DO₂ и метаболизма, (6) формирование ПОД и (7) развитие ПОН и долгосрочного кардиометаболического риска [2,6,8-10,12,13,15,17,19,21,24,25,28,31,32,34,36-38,40,44,45].

4.2.1. Маркёры иммунологической нетолерантности и активации комплемента (1-е звено).

Имунологическая нетолерантность в системе мать-плод и комплемент-опосредованная ТМА рассматриваются как ранние звенья патогенеза ПЭ [17,28,31,37]. Лабораторными признаками активации системы комплемента являются активационные фрагменты C3a, C4d и C5a, растворимый

мембраноатакующий комплекс C5b-9, а также снижение концентрации исходных компонентов комплемента (C3, C4) и регуляторных белков вследствие их потребления [28,37]. Повышение уровней растворимого C5b-9 и активационных фрагментов комплемента в плазме матери и/или в плацентарной ткани ассоциируется с ранним началом и тяжёлым течением ПЭ, а также с развитием микрососудистой ТМА [17,28,31,37].

К маркерам иммунологической нетолерантности относят аутоантитела к рецептору ангиотензина II 1-го типа, циркулирующие иммунные комплексы и характерный профиль провоспалительных цитокинов, которые поддерживают активацию эндотелия, системы комплемента и гемостаза [17,28,31,37].

4.2.2. Ангиогенные и антиангиогенные факторы, маркёры эндотелиальной дисфункции (2-е звено).

Ангиогенный баланс и эндотелиальная функция клинически представлены, прежде всего ангиогенными и антиангиогенными маркерами: *плацентарным фактором роста (PlGF), сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF)* и их антагонистами - растворимыми рецепторами (sFlt-1, sENG). Ангиогенный дисбаланс с повышением sFlt-1 и снижением (PlGF) лежит в основе современных подходов к раннему выявлению и стратификации риска ПЭ и интегрирован в ряд клинических алгоритмов [6,7,9,14,15,17,28,31,45]. Соотношение растворимого рецептора sFlt-1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PlGF) используется как предиктор ранней ПЭ и тяжёлых осложнений [6,7,9,14,28,31,45].

К лабораторным маркерам ЭД относятся повышение уровня фактора фон Виллебранда, растворимых молекул адгезии, эндотелина-1, а также гиперурикемия и микропротеинурия [6,9,15,17,21,28,31,45]. Клинически доступными суррогатами эндотелиального повреждения остаются ПУ, повышение креатинина и концентрации мочевой кислоты, включённые в диагностические критерии ПЭ и её тяжёлого течения [6,7,9,14,15,21,30,31,43,45].

4.2.3. Коагуляция, воспаление и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (3-е звено).

Третье звено модели характеризуется переходом от физиологической гестационной гиперкоагуляции и умеренного воспалительного ответа к патологической гиперкоагуляции, микротромбозу и системному воспалению [6,9,15,17,21,28,31,37,41,43,45]. Лабораторными маркерами являются тромбоцитопения и признаки активации тромбоцитов, повышение уровня фибриногена, D-димера и продуктов деградации фибрина, изменения коагулограммы и/или тромбоэластографии, повышение концентрации С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов.

Особое место занимают лабораторные показатели синдрома HELLP: снижение количества тромбоцитов, повышение активности АЛТ, АСТ и ЛДГ, признаки гемолиза (повышение непрямого билирубина, снижение гаптоглобина, наличие фрагментированных эритроцитов). HELLP-синдром рассматривается как тяжёлая форма эндотелиально-коагуляционно-комплементного повреждения и включён в критерии тяжёлой ПЭ [6,7,9,14,15,21,30,31,41,43,45].

4.2.4. Маркёры венозной дисфункции и центральной конгестии (4-е звено).

Венозная система и центральная конгестия долгое время оставались недооценёнными, однако в последние годы интерес к ним существенно возрос [1,8,10,19,24-26,32,34,36,38,40,46,47]. К ключевым лабораторным маркерам относятся показатели, отражающие сердечную перегрузку объёмом и давлением, прежде всего BNP и его предшественник. Повышение концентрации BNP при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью показано в ряде работ; уровни BNP коррелируют с клинической тяжестью, уровнем АД, признаками диастолической дисфункции и данными ИКГ, а также с риском развития СН и ПОН [11,12,16,36,40,41,44].

К маркерам венозной дисфункции на уровне почек и печени относятся повышение креатинина, снижение *скорости клубочковой фильтрации (СКФ)*, ПУ, микроальбуминурия, повышение активности печёночных ферментов, уровня билирубина и маркёров холестаза, особенно в сочетании с данными венозной доплерографии и ИКГ [1,8,10,19,24,25,32,34,36,46,47]. В сочетании с данными венозной доплерографии (индексы сопротивления в почечных и печёночных венах, параметры венозной пульсовой волны) и ИКГ, лабораторные показатели почечной и печёночной дисфункции позволяют идентифицировать венозно-доминирующий или смешанный гемодинамический фенотип ПЭ, характеризующийся центральной конгестией при умеренной или выраженной артериальной нагрузке [1,8,10,19,24-26,32,34-36,38,40,46,47].

4.2.5. Маркёры нарушения доставки кислорода и метаболизма. (5-е звено).

Пятое звено модели связано с нарушением DO₂ и метаболическим дисбалансом в материнском, плацентарном и фетальном компартментах. К традиционным лабораторным маркерам системного метаболического стресса и тканевой гипоперфузии относятся лактат, показатели кислотно-основного состояния, параметры углеводного и липидного обмена, а также маркёры окислительного стресса [2,3,5,13,23,28,40,41]. У пациенток с ПЭ и сопутствующим ГСД или ожирением метаболические нарушения

выражены более значительно, что рассматривается как ключевой компонент неблагоприятного долгосрочного кардиометаболического риска [3,5,13,14,23,28,40,41].

В последние годы активно развиваются омикс-подходы к оценке метаболических и плацентарных нарушений: метаболомика, протеомика, анализ биомаркёров в крови и моче, а также исследование циркулирующей внеклеточной плацентарной дезоксирибонуклеиновой кислоты, отражающей степень плацентарного повреждения и клеточной гибели [7,28]. Комбинированные панели ангиогенных, метаболических и молекулярных маркёров позволяют более точно оценивать риск ПЭ, степень плацентарной дисфункции и прогноз для матери и плода, чем одиночные показатели [7,28].

4.2.6. Лабораторные критерии полиорганной дисфункции и недостаточности (6-е и 7-е звенья).

Шестое и седьмое звенья модели объединяют лабораторные маркёры поражения органов-мишеней: почек, печени, головного мозга, ССС и системы гемостаза. Современные международные рекомендации трактуют ПЭ как системное состояние, при котором критерии тяжёлого течения основаны именно на признаках ПОД и угрозы ПОН [6,7,9,14,15,21,30,31,41,43,45].

К основным лабораторным критериям ПОД относятся: повышение креатинина и снижение СКФ, значимая ПУ, повышение активности печёночных ферментов (АЛТ и АСТ) и ЛДГ, билирубинемия, тромбоцитопения, повышение D-димера и продуктов деградации фибрина, признаки гемолиза, а также выраженный ангиогенный дисбаланс [6,7,9,14,15,17,21,28,30,31,41,43,45]. HELLP-синдром является частным, но крайне важным вариантом ПОД и характеризуется сочетанием гемолиза, цитолиза и тромбоцитопении [6,7,9,14,15,21,30,31,41,43,45].

Комплемент-опосредованные ТМА при ПЭ характеризуются сходным набором лабораторных признаков (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, поражение почек) на фоне выраженной активации комплемента и ангиогенного дисбаланса [17,28,31,37]. Выделение таких фенотипов принципиально важно, поскольку они ассоциированы с высоким риском ПОН и могут требовать специфической терапии, направленной на систему комплемента [6,7,9,14,15,17,21,28,31,37,41,45].

Совокупность лабораторных маркёров ПОД и ПОН (кардиоспецифические, почечные, печёночные, коагуляционные и метаболические показатели) лежит в основе современных моделей прогнозирования неблагоприятных материнских и перинатальных исходов при ГРБ [7,14,15,41]. Семизвенная модель позволяет структурировать эти панели, «привязав» каждый тест к соответствующему патогенетическому звену и гемодинамическому фенотипу, что создаёт основу для персонализированной стратификации риска, выбора тактики ведения и планирования длительного наблюдения женщин, перенёсших ПЭ [3,5-10,12-15,21,23-25,28,31,32,34,36,40,41,43-45].

4.3. Интегральная гемодинамическая характеристика и фенотипы преэклампсии.

4.3.1. Артериальная гемодинамика при нормальной беременности и гипертензивных расстройствах.

При физиологической беременности формируется гиперкинетический, низкорезистивный гемодинамический профиль. Уже в первом триместре отмечается рост УО и МОК на фоне вазодилатации и снижения ОПСС. Это сопровождается умеренным снижением АД во втором триместре с последующим частичным возвратом к исходным значениям к концу третьего триместра [2,19,27,40,41]. ИКГ и ЭхоКГ демонстрируют увеличение МОК при отсутствии признаков патологической постнагрузки и преднагрузки, а также сохранённую систолическую и диастолическую функцию миокарда [19,27,40,41].

Эти изменения отражают адаптивную реализацию второго и третьего звеньев модели: эндотелий-опосредованную вазодилатацию, ангиогенный баланс, умеренную гестационную гиперкоагуляцию и контролируемый воспалительный ответ, обеспечивающие адекватную DO₂ к материнским органам и плацентарно-фетальному комплексу [2,6,9,15,17,19,21,28,31,40,45].

При ПЭ артериальная гемодинамика перестраивается в сторону повышения ОПСС при варибельных изменениях УО и МОК; формируются гиперкинетический, нормокинетический и низкокинетический профили с высокой постнагрузкой [12,15,19,24,25,36,40,44]. Показано, что *ранняя преэклампсия* (ЕРЕ) чаще ассоциируется с низким МОК и выраженной вазоконстрикцией на фоне тяжёлого ангиогенного дисбаланса и ПН, тогда как *поздняя преэклампсия* (LPE) нередко характеризуется гиперкинетическим профилем на фоне исходного кардиометаболического риска [12,15,19,24,25,36,40,44].

4.3.2. Венозная гемодинамика и центральная конгестия.

Венозная система и центральная конгестия являются важным, долго недооценённым компонентом гемодинамики при ПЭ. Венозная доплерография (почечные, печёночные и другие ёмкостные вены), оценка венозной пульсовой волны и ИКГ демонстрируют у части пациенток признаки системной венозной дисфункции: повышение индексов сопротивления в почечных и печёночных венах, изменение формы

венозной кривой, укорочение ВРПВ, увеличение центрального объёма и *внутригрудного содержания жидкости* (TFC) [1,8,10,19,24,27,32,34,36,38,40,46,47].

Повышенные индексы сопротивления в почечных венах, увеличение TFC и другие показатели центральной конгестии ассоциированы с более тяжёлым течением ПЭ, высоким риском ОПН, отёка лёгких, СН и синдрома HELLP [1,8,10,19,24,25,27,32,34,36,38,40,46,47]. Венозная конгестия рассматривается не только как следствие артериальной перегрузки, но и как самостоятельный компонент патогенеза, способствующий ухудшению функции почек, печени и миокарда, особенно у пациенток с исходными кардиометаболическими факторами риска [3,10-13,19,23,25,36,40,41,44].

4.3.3. Гемодинамические фенотипы преэклампсии.

На основе сочетаний артериальных и венозных параметров описано несколько гемодинамических фенотипов ПЭ:

- **гиперкинетический фенотип** с высоким МОК и умеренно повышенным ОПСС (high-output/ high-normal-resistance);
- **гипокинетический фенотип** с низким МОК и высоким ОПСС (low-output/high-resistance);
- **венозно-доминирующий фенотип** с выраженной центральной конгестией при умеренной артериальной нагрузке;
- **смешанные фенотипы**, сочетающие выраженную артериальную и венозную дисфункцию [10,12,15,19,24,25,36,38,40,44].

Гиперкинетический фенотип чаще наблюдается при поздней ПЭ у пациенток с исходными кардиометаболическими факторами риска (ожирение, MS, ХАГ), когда повышение АД реализуется на фоне сохранённого или повышенного МОК [3,5,12,13,19,23,28,40,41,44].

Гипокинетический фенотип более характерен для ранней ПЭ с выраженной ПН и тяжёлой ЗРП [6,9,12,15,17,19,21,24,25,28,31,36,40,44,45].

Венозно-доминирующий фенотип характеризуется преимущественно центральной конгестией и повышенным TFC при менее выраженной артериальной нагрузке [1,8,10,19,24-27,32,34-36,38,40,46,47].

С точки зрения семизвенной модели, гемодинамические фенотипы отражают различные комбинации второго, третьего, четвёртого и пятого звеньев (ангиогенный баланс, регуляция сосудистого тонуса и гемостаза, венозная система, DO₂) и тесно связаны с профилем лабораторных маркёров и спектром органного поражения. Их выделение имеет практическое значение для выбора антигипертензивной терапии, тактики ведения беременности и планирования наблюдения в послеродовом периоде [1,8,10,19,24-27,32,34-36,38,40,41,46,47].

4.4. Особые клиничко-гемодинамические и метаболические фенотипы преэклампсии.

4.4.1. Преэклампсия на фоне гестационной гипертензии.

ПЭ, развивающаяся на фоне *гестационной гипертензии* (ГГ), представляет особый фенотип, в котором к существующей во второй половине беременности АГ присоединяются ЭД, ангиогенный дисбаланс и лабораторные признаки ПОД [6,7,9,14,15,21,30,31,41,43,45]. Базовый гипертензивный фон может маскировать ранние проявления ПЭ и затруднять стратификацию риска. Патогенетически этот фенотип характеризуется сочетанием исходной склонности к повышению АД (часто связанной с MS и субклиническими нарушениями сосудистой жёсткости) с нарастающим ангиогенным дисбалансом и системной ЭД [3,5,12,13,19,23,28,40,41,44]. Гемодинамически часто преобладают гиперкинетический или смешанный профили с повышенным МОК и умеренно или значительно повышенным ОПСС, а также признаками центральной венозной конгестии по данным венозной доплерографии и ИКГ [1,8,10,19,24-27,32,34-36,38,40,41,46,47].

4.4.2. Преэклампсия на фоне гестационного сахарного диабета.

Сочетание ПЭ и ГСД формирует **клиничко-метаболический фенотип** с высоким долгосрочным кардиометаболическим риском. Оба состояния связаны с IR, нарушением углеводного и липидного обмена, ЭД и хроническим низкоуровневым воспалением [2,3,5,13,14,23,28,40,41]. При их сочетании происходит наложение метаболических и сосудистых нарушений, что способствует более тяжёлому течению беременности, повышению риска перинатальных осложнений и ускоренному формированию кардиометаболического «следа» в постгестационном периоде [3,5,13,14,23,28,40,41]. Гемодинамически у таких пациенток чаще выявляются гиперкинетический профиль, повышенная жёсткость артерий и признаки венозной конгестии, а лабораторно — более выраженные дислипидемия, гиперинсулинемия, повышение маркёров воспаления и окислительного стресса [2,3,5,12-14,23,28,40,41]. В рамках семизвенной модели это отражает усиленное вовлечение третьего и пятого звеньев (регуляция сосудистого тонуса, гемостаза и воспаления; DO₂ и метаболический статус) на фоне уже существующего ангиогенного и эндотелиального нарушения.

4.4.3. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия.

ПЭ, развивающаяся на фоне ХАГ, представляет фенотип, при котором к уже существующему гипертензивному поражению сосудов и органов-мишеней добавляются ангиогенный дисбаланс, ЭД, комплемент-опосредованная ТМА и венозная дисфункция, характерные для ПЭ [3,4,6,9-13,15,19,21,23-25,28,31,36,40,41,43-45]. Исходная артериальная жёсткость, ремоделирование артериол и гипертрофия миокарда создают менее благоприятный фон для гемодинамической адаптации к беременности, а присоединение ПЭ приводит к быстрому прогрессированию сердечной и почечной дисфункции [3,4,6,9-13,15,21,23-25,28,31,36,40,41,43-45]. Гемодинамически характерен спектр от гиперкинетического профиля с устойчивой вазоконстрикцией до выраженного low-output/high-resistance состояния с высокой постнагрузкой и диастолической дисфункцией, при этом венозная конгестия и ТФС по данным ИКГ часто повышены уже в субклинической фазе [1,8,10-12,19,24-27,32,34-36,38,40,41,46,47]. Лабораторно у таких больных чаще регистрируются более высокие уровни BNP, более выраженные показатели почечной и печёночной дисфункции, а также ангиогенный дисбаланс [3,4,6,9-13,15,16,19,21,23-25,28,31,36,40,41,43-45].

4.4.4. Преэклампсия и другие факторы высокого кардиометаболического риска.

На профиль ПЭ и её долгосрочные последствия существенно влияют ожирение, MS, хроническая болезнь почек, аутоиммунные и тромбофилические состояния [3,4,6,9,13-15,21,23,24,28,31,40,41,43,45]. Ожирение и MS усиливают IR, субклиническое воспаление, ЭД и дислипидемию, что ведёт к более тяжёлому течению ГРБ и ускоренному развитию кардиометаболических осложнений после родов [3,4,6,9,13-15,21,23,24,28,31,40,41,43,45].

При ХБП ПЭ развивается на фоне исходной утраты нефронов, активации РААС, АГ и анемии. Присоединение ангиогенного дисбаланса и системной ЭД усиливает прогрессирование почечного повреждения и повышает риск терминальной почечной недостаточности [3,4,6,9,13-15,21,23,24,28,31,40,41,43,45]. Аутоиммунные и тромбофилические состояния (антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии) создают дополнительную предрасположенность к комплемент-опосредованной ТМА и плацентарной ишемии, что сопровождается высокой частотой ранней и тяжёлой ПЭ и неблагоприятных исходов [4,6,9,14,15,17,21,23,24,28,31,37,40,41,43,45].

4.5. Долгосрочные исходы и кардиометаболический риск.

4.5.1. Структурно-функциональное ремоделирование сердца и артериальное ремоделирование.

Когортные исследования и метаанализы показывают, что женщины с анамнезом ПЭ имеют повышенный риск развития АГ, ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий и инсульта [3-5,13,14,18,23,28,40,41,43,44]. Уже в первые годы после родов у части женщин выявляются персистирующая АГ, диастолическая дисфункция левого желудочка, субклиническое снижение сократительного резерва и признаки концентрического или эксцентрического ремоделирования сердца [3-5,10-14,16,18,23,25,28,36,40,41,43,44].

Эхокардиографические и ИКГ исследования в отдалённые сроки после ГРБ демонстрируют сохранение повышенного ТФС, признаков венозной конгестии, повышенного сосудистого сопротивления и диастолической дисфункции даже при нормализации АД [10-12,16,19,24-27,36,38,40,41,44]. Эти данные согласуются с концепцией ПЭ как «стресс-теста» для ССС, выявляющего скрытую предрасположенность к СН и ускоренному сосудистому старению [3-5,13,14,18,23,28,40,41,43,44].

Артериальное ремоделирование после ПЭ проявляется повышением жёсткости крупных артерий, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий, нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации и атерогенной дислипидемией [3-5,13,14,18,23,28,40,41,43,44]. В терминах семизвенной модели это отражает закрепление нарушений второго и третьего звеньев (ангиогенный баланс, регуляция сосудистого тонуса и гемостаза) в виде устойчивого артериально-гемодинамического фенотипа высокого риска.

4.5.2. Венозное ремоделирование и хроническая сердечная недостаточность.

Менее изученным, но важным аспектом долгосрочных последствий ПЭ является венозное ремоделирование и роль центральной конгестии в формировании ХСН. По данным ИКГ и венозной доплерографии у женщин с анамнезом ПЭ в отдалённом периоде чаще сохраняются повышенное ТФС, изменения венозной пульсовой волны, повышенные индексы сопротивления в почечных и печёночных венах и субклинически повышенные уровни BNP [10-12,16,19,24-27,36,38,40,41,44]. Эти изменения могут рассматриваться как маркёры закрепления четвёртого звена модели (венозная система и центральная конгестия) в виде предрасположенности к ХСН с преобладанием диастолического типа, особенно у женщин с сопутствующими факторами риска — ожирением, MS, СД2 и ХАГ [3-5,10-14,16,18,19,23,25,28,36,40,41,43,44].

4.5.3. Кардиометаболические исходы.

ПЭ ассоциирована со значительным повышением риска ХАГ, СД₂, ХБП, *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП), хронической СН и инсульта [3,4,6,9,13-15,18,21,23,28,31,40,41,43-45]. Риск формирования ХАГ особенно высок при ранней и тяжёлой ПЭ, а также при сочетании с ГСД и ожирением [3,4,6,9-15,23-25,28,36,40,41,43-45].

Риск СД₂ и MS обусловлен общими патогенетическими механизмами (IR, хроническое воспаление, ЭД, нарушение плацентарных сигналов), особенно выраженными при сочетании ПЭ с ГСД [2-6,9,13-15,23,28,31,40,41,43,45]. ХБП формируется за счёт сочетания перенесённой ТМА, ПУ, гипертензивного ремоделирования почечных сосудов и активации РААС [3,4,6,9,13-15,18,21,23,28,31,40,41,43,45]. НАЖБП рассматривается как возможное отдалённое проявление метаболического и воспалительного дисбаланса, характерного для ПЭ и ГСД [2-6,9,13-15,23,28,31,40,41,43,45]. Повышенный риск хронической СН и инсульта отражает закрепление нарушений всех семи звеньев модели — от иммунно-ангиогенного и эндотелиально-гемодинамического дисбаланса до устойчивого кардиометаболического фенотипа высокого риска [3-5,10-14,16,18,23,25,28,36,40,41,43,44].

5. Выводы.

1. **Презлампию (ПЭ) следует рассматривать не как изолированное акушерское осложнение, а как маркёр системной кардиометаболической уязвимости.** При ПЭ сочетаются нарушения иммунной толерантности в системе мать–плод, активация комплемента, эндотелиальная дисфункция, ангиогенный дисбаланс и комплексные артериально-венозные гемодинамические сдвиги. Эти изменения начинают формироваться во время беременности, но нередко сохраняются в послеродовом периоде, ассоциируясь с повышением риска развития хронической АГ, СД 2-го типа, хронической болезни почек, неалкогольной жировой болезни печени, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ИБС и инсульта у матери, а также с неблагоприятным «метаболическим программированием» потомства [3-6,9,13-15,17,18,23,28,31,41,43,45].

2. **Предложенная семизвенная иммуно-ангио-гемодинамическая модель** интегрирует данные о ключевых патогенетических этапах: иммунной нетолерантности и активации комплемента (1-е звено), ангиогенном и эндотелиальном дисбалансе (2-е звено), артериальной гемодинамике и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (3-е звено), венозной дисфункции и формировании центральной конгестии (4-е звено), нарушениях доставки кислорода и клеточного метаболизма (5-е звено), развитии полиорганной дисфункции (ПОД), повреждении органов-мишеней (ПЭ, HELLP-синдром, тромботическая микроангиопатия (ТМА) и др.; 6-е звено) и формировании полиорганной недостаточности (ПОН) с отдалённым кардиометаболическим риском (7-е звено). Такая многоуровневая схема согласуется с современными представлениями о патогенезе ПЭ и других гипертензивных расстройств беременности и может служить удобной основой для фенотипирования пациенток и стратификации риска [4,6,8-11,13,17-19,23-28,31,36-38,40,41,43,44,47].

3. **Фенотипы ПЭ и гестационной гипертензии (ГГ) различаются по преобладающим гемодинамическим путям и спектру клинических исходов.** Ранняя ПЭ чаще ассоциируется с выраженной плацентарной ишемией, тяжёлым ангиогенным дисбалансом, повышением системного сосудистого сопротивления и высоким риском осложнений у матери и плода. Поздняя ПЭ и ГГ нередко развиваются на фоне исходной или приобретённой кардиометаболической уязвимости матери и сопровождаются переменными гемодинамическими профилями (гиперкинетический, гипокинетический, нормодинамический) [1,4,6,8-12,14,15,18-20,23-27,32,36,40,41,43-47]. В этой связи ПЭ целесообразно трактовать как спектр синдромов с различными иммунными, ангиогенными и гемодинамическими траекториями, а не как единое заболевание.

4. **Венозная система и центральный объём циркулирующей крови занимают ключевое место в патогенезе ПЭ, однако долгое время оставались недооценёнными.** Данные доплерографических исследований маточных, почечных и системных вен, а также результаты импедансной кардиографии свидетельствуют, что нарушения венозного возврата, изменения венозного комплаенса и перераспределение объёма крови формируют центральную конгестию, повышают преднагрузку и способствуют развитию сердечной дисфункции при ПЭ [1,8,10,12,19,24-27,32,36,38,40,41,44,46,47]. В отдалённой перспективе эти сдвиги трансформируются в хроническое венозное и сердечно-сосудистое ремоделирование и могут способствовать формированию ХСН и других форм сердечно-сосудистой патологии [3,4,6,9-15,23-25,36,38,40,41,43,44].

5. **Особые фенотипы, такие как ПЭ на фоне гестационной гипертензии (ПЭ+ГГ) и ПЭ на фоне гестационного СД (ПЭ+ГСД), характеризуются наслаиванием патогенетических звеньев и особенно высоким долгосрочным риском.** Для фенотипа ПЭ+ГГ наиболее характерны выраженные нарушения

артериальной и венозной гемодинамики, центральная конгестия и высокий риск ПОД и ПОН, тогда как ПЭ+ГСД формирует преимущественно «иммуно-ангио-метаболический» профиль с выраженной инсулинорезистентностью (IR), хроническим воспалением и ангиогенным дисбалансом, ускоряющими реализацию СД 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, атеросклероза и ХСН [3,4,6,7,9-15,17,18,20,23-28,31,36,38,40,41,43-45,47]. Эти фенотипы требуют прицельной диагностики, индивидуализированной тактики ведения беременности и особого внимания при послеродовом наблюдении.

6. Беременность, осложнённая ПЭ (включая её комбинированные фенотипы), должна рассматриваться как «стресс-тест» и ранний предиктор будущих кардиометаболических событий у матери и ребёнка. Для женщин с анамнезом тяжёлой, ранней или рецидивирующей ПЭ, а также ПЭ в сочетании с ГСД или ГГ, необходимо длительное структурированное наблюдение с регулярной оценкой АД, углеводного и липидного обмена, функции почек, массы тела и, при необходимости, параметров сердечной функции и гемодинамического профиля [3,4,6,7,9,10,12-15,18,23,24,28,30,36,38,40,41,43-45]. Включение информации о перенесённой ПЭ в стандартные шкалы сердечно-сосудистого риска и алгоритмы первичной и вторичной профилактики представляется обоснованным и потенциально высокоэффективным подходом.

7. Клиническая и исследовательская перспектива заключается в практической интеграции иммуно-ангио-гемодинамической модели. Это предполагает: разработку и внедрение алгоритмов раннего скрининга и фенотипирования с учётом ангиогенных, иммунных, гемодинамических и метаболических маркёров; использование неинвазивного гемодинамического профилирования (эхокардиография, импедансная кардиография, венозный доплер) для стратификации риска и индивидуализации терапии во время беременности и после её завершения; создание междисциплинарных маршрутов послеродового наблюдения (кардиолог, нефролог, эндокринолог, акушер-гинеколог, врач общей практики); дальнейшие исследования комплемента, omics-подходов и венозной циркуляции как потенциальных мишеней для целевой профилактики и лечения [3,4,6-15,17-20,23-28,30-32,34,36-38,40,41,43-45,47].

Мы предлагаем провести фенотипизацию ПЭ, где каждый фенотип будет описан в прикладном формате: (1) краткое определение/критерии, (2) типичные лабораторные и инструментальные маркёры, (3) клиника и прогноз, (4) маршрутизация. Ключевой практический смысл предложенной структуры — перевод фенотипирования из «описательной» классификации в клинический инструмент принятия решений. Такое представление позволяет интерпретировать клиническую картину через измеряемые механизмы, а не только через бинарную диагностику «ПЭ/не ПЭ». Интеграция лабораторных и инструментальных методов в структуру фенотипов обеспечивает единый «язык» для распознавания, дифференциации вариантов течения и прогнозирования осложнений. В результате сформируется практический подход, позволяющий врачам более рано и точно устанавливать диагноз ПЭ, выделять пациенток высокого риска и применять ресурсосберегающую ступенчатую диагностику: от базовых критериев и доступных тестов — к целевому использованию расширенных маркеров и мониторинга там, где это меняет тактику и исходы. Это повышает сопоставимость клинических решений в разных учреждениях и странах, улучшает междисциплинарную коммуникацию и создаёт основу для более персонализированной акушерской помощи.

В совокупности ПЭ в рамках иммуно-ангио-гемодинамической модели предстает как **системный многоуровневый синдром**, который связывает сложные взаимодействия плаценты и материнского организма с отдалённым кардиометаболическим здоровьем матери и её потомства. Перевод этих представлений в повседневную клиническую практику открывает окно возможностей для более ранней профилактики, точной стратификации риска и улучшения исходов на протяжении всей жизни.

Литература / References

1. Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста (Физиологические аспекты) Москва: Литрес; 2004. 99с. <https://www.litres.ru/book/aleksandr-aleksandrovich-antonov/gemodinamika-dlya-klinicista-30796633/>
2. Пахомов С.П., Головченко О.В. Возможности прогнозирования преэклампсии на современном уровне (обзор литературы). *Innova*. 2024;10(1):40-46. <https://doi.org/10.21626/innova/2024.1/12>
3. Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Григорьян И.С., Федюнина И.А., Богомазова И.М. Гемодинамическая дезадаптация беременной как ранний маркер развития преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(4):455461. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.397>
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(6):e237–e260. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003891>

5. Antonette T. Dulay, MD, Main Line Health System Preeclampsia and eclampsia. In: MSD Manuals. Professional Edition. [Internet]. Reviewed/Revised Mar 2024 d Nov 2025 <https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/antenatal-complications/preeclampsia-and-eclampsia>
6. August P, Sibai B.M. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. UpToDate. Waltham MA: Nov 2025 <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>
7. Barrell A.M., Sferruzzi-Perri A.N. The impact of preeclampsia and gestational diabetes on future maternal cardiometabolic health. *Acta Physiologica Oxf.* 2025;231(1):e70113. <https://doi.org/10.1111/apha.70113>
8. Briones Garduño C., Moreno Santillan A.A., Diaz de Leon Ponce M.A. Haemodynamic changes in severe preeclampsia: a comparative study using thoracic electrical bioimpedance. *Medical Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;4(2):1080. <https://doi.org/10.47739/2333-6439/1080>
9. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
10. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) guidelines. *Pregnancy Hypertension.* 2021;25:148–169. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>
11. Burwick R.M., Java A, Regal J.F. The role of complement in normal pregnancy and preeclampsia. *Frontiers in Immunology.* 2025;16:1643896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1643896>
12. Chappell L.C., Brockbank A., Green M., et al. Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy. *EClinicalMedicine.* 2024;73:102691. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102691>
13. Di Martino DD, Stampalija T, Zullino S, Fusè F, Garbin M, Parasiliti M, Sterpi V, Farina A, Ferrazzi E. Maternal hemodynamic profile during pregnancy and in the post-partum in hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Mar;5(3):100841. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36563878. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100841>
14. Duvkot J.J. Re: Maternal venous Doppler characteristics are abnormal in pre-eclampsia but not in gestational hypertension. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2015;45(4):374–375. <https://doi.org/10.1002/uog.14828>
15. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1990 Dec;76(6):1061-9. PMID: 2234714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2234714/>
16. Ferrazzi E., Stampalija T., Monasta L., Di Martino D., Vonck S., Gyselaers W. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;218(1):124.e1–124.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.226>
17. Gei A.F., Martínez Tobar N., Hernández Martínez G., Bischoff Ogas T.N. Thoracic electrical bioimpedance in pregnancy: applications during pregnancy with an emphasis on the management of hypertensive disorders. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(23):8463. <https://doi.org/10.3390/jcm14238463>
18. Goddard J., Wee M.Y.K., Vinayakarao L. Update on hypertensive disorders in pregnancy. *BJA Education.* 2020;20(11):382–389. Volume 20, Issue 12, 411 - 416 [https://www.bjaed.org/article/S2058-5349\(20\)30114-1/fulltext](https://www.bjaed.org/article/S2058-5349(20)30114-1/fulltext)
19. Gyselaers W, Staelens A, Mesens T, Tomsin K, Oben J, Vonck S, Verresen L, Molenberghs G. Maternal venous Doppler characteristics are abnormal in pre-eclampsia but not in gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Apr;45(4):421-6. Epub 2015 Mar 9. PMID: 24890401. <https://doi.org/10.1002/uog.13427>
20. Gyselaers W, Tomsin K, Staelens A, Mesens T, Oben J, Molenberghs G. Maternal venous hemodynamics in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2014;14:212. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-212>
21. Gyselaers W. Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2022;226(2 Suppl):S988–S1005. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.022>
22. Gyselaers W., Mesens T., Tomsin K., Molenberghs G., Peeters L. Maternal renal interlobar vein impedance index is higher in early- than in late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2010;36(1):69–75. <https://doi.org/10.1002/uog.7591>
23. Gyselaers W., Vonck S., Staelens A.S., Lanssens D., Tomsin K., Oben J., Dreesen P., Bruckers L. Gestational hypertensive disorders show unique patterns of circulatory deterioration with ongoing pregnancy. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2019;316(3):R210–R221. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00075.2018>

24. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970–975. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607>
25. Hypertensive disorders of pregnancy обзор по глобальному бремени и исходам (ГПБ, материнская и перинатальная смертность и заболеваемость). *Healthy Newborn Network*; републикация глобального обзора. *BMJ* 2023; 381 <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071653>
26. Koulouraki S., Paschos V., Pervanidou P., et al. Short- and long-term outcomes of preeclampsia in offspring: review of the literature. *Children (Basel)*. 2023;10(5):826. <https://doi.org/10.3390/children10050826>
27. Maia e Holanda Moura S.B., Praciano P.C., Alves J.A.G., Martins W.P., Araujo Júnior E., Kane S.C., da Silva Costa F. Renal interlobar vein impedance index as a first-trimester marker does not predict hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(19):3145–3151. <https://doi.org/10.3109/14767050903019635>
28. McIntyre J.P.R., Ellyett K.M., Mitchell E.A., Quill G.M., Thompson J.M.D., Stewart A.W., Doughty R.N., Stone P.R., and the Maternal Sleep in Pregnancy Study Group. Validation of thoracic impedance cardiography by echocardiography in healthy late pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2015;15:113. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0504-5>
29. Melchiorre K., Sharma R., Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia. *Circulation*. 2014;130(8):703–714. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003664>
30. Miriam Baztán Ilundain, Gabriel Buades Lucas, Francisco de Mateo, Javier Lavilla, José María Mora-Gutiérrez, Nuria Garcia-Fernandez, Paloma Leticia Martin-Moreno, Daniel Villa-Hurtado, Catalina Ulloa, Laura Juliana Castañeda-Infante, 3050 Hemodynamic study of hypertensive disorders in pregnancy using cardiothoracic bioimpedance, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue Supplement_1, May 2024, gfae069–1762–3050, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1762>
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline Reference number: NG133 Published: 25 June 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
32. Ngene N.C., Moodley J. Preventing maternal morbidity and mortality from pre-eclampsia and eclampsia, particularly in low- and middle-income countries. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2024;94:102473. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102473>
33. Oben J, Tomsin K, Mesens T, Staelens A, Molenberghs G, Gyselaers W. Maternal cardiovascular profiling in the first trimester of pregnancies complicated with gestation-induced hypertension or fetal growth retardation: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Nov;27(16):1646-51. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24298993. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.871700>
34. Paez O.B., Puleio P.A., Visser M., Mazzeo S., Antelo L., Alderete J.R., Kervokian R., Majul C.R. Preeclampsia is preceded by cardiovascular function abnormalities / La preeclampsia es precedida por alteración de la función cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología*. 2020;88(1):55–62. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i1.17192>
35. Parrish M.R., Laye M.R., Wood T., Keiser S.D., Owens M.Y., May W.L., Martin J.N. Jr. Impedance cardiography facilitates differentiation of severe and superimposed preeclampsia from other hypertensive disorders. *Hypertension in Pregnancy*. 2012;31(3):327–340. <https://doi.org/10.3109/10641955.2010.507850>
36. Resnik J.L., Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A. Evaluation of B-type natriuretic peptide BNP levels in normal and preeclamptic women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; Volume 193, Issue 2, 450 - 454 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.006>
37. Riano-Moreno J.C., Vargas-Castellanos E, Pedraza A, Díaz-Quiñonez L.S., Rangel-Ramos V.S. Preeclampsia prediction and diagnosis: a comprehensive historical review from clinical insights to omics perspectives. *Frontiers in Medicine*. 2025;12:1689745. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1689745>
38. Roberts J.M., Hubel C.A. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S32–S37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009>
39. Salehi M.G., Shobeiri E., Naleini F., Bazargan M.S. Diagnostic value of Doppler ultrasound indices of maternal renal interlobar vasculature in the prediction of preeclampsia. *Journal of Medicine and Life*. 2019;12(3):247–253. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0161>
40. Sanghavi M., Rutherford J.D. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003–1008. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029>
41. Socol F.G., Bernad E., Craina M., et al. Health impacts of pre-eclampsia: a comprehensive analysis of maternal and neonatal outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(9):1486. <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/9/1486>

42. Tomsin K. The maternal venous system: the ugly duckling of obstetrics. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2013;33(3):191–196. <https://doi.org/10.1159/000358524>
43. Tomsin, K., Mesens, T., Molenberghs, G. et al. Venous Pulse Transit Time in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Reproductive Sciences* 2012;19(4):431–436. *Reprod. Sci.* 19, 431–436 (2012). <https://doi.org/10.1177/1933719111424440>
44. Turbeville H.R., Sasser J.M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2020;318(6):F1315–F1326. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>
45. Vartun A, Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. Maternal hemodynamics in normal pregnancy: longitudinal assessment by impedance cardiography. *PLOS ONE*. 2015;10(8):e0135300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135300>
46. von Dadelszen P., Syngelaki A., Akolekar R., Magee L.A., Nicolaides K.H. Preterm and term pre-eclampsia: relative burdens of maternal and perinatal complications. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;130(5):524–530. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17370>
47. World Health Organization. Pre-eclampsia. Fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>