

Последствия гестоза (преэклампсии)

В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н. Тюренков

Волгоградский государственный медицинский университет

Consequences of gestosis (preeclampsia)

V.N. Perfilova, L.I. Mikhailova, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University

В обзоре представлены результаты анализа данных отечественной и зарубежной литературы, которые показывают, что тяжелый гестоз (преэклампсия) является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Тяжелый гестоз ведет к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем, что негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни. У женщин с пре- или эклампсией в анамнезе в последующем имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых (атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертонии), цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти.

Ключевые слова: дети, беременные женщины, преэклампсия, перинатальные поражения, риск развития заболеваний.

The review presents the results of an analysis of the data available in the Russian and foreign literature, which show that severe gestosis (preeclampsia) is a main cause of perinatal morbidity and mortality. Severe gestosis leads to impaired fetal growth and development, premature births, the development of perinatal hypoxic lesions of the central nervous, cardiovascular, endocrine, immune, respiratory, and other systems, which adversely affects the health status of children in their later life. Women with a history of preeclampsia or eclampsia are further at increased risk for cardiovascular (atherosclerosis, coronary heart disease, peripheral arterial diseases, and hypertension), cerebrovascular diseases, abnormalities of the kidney and organs of vision, diabetes, and memory impairments.

Key words: infants, pregnant women, preeclampsia, perinatal lesions, risk for diseases.

Тяжелый гестоз (преэклампсия) является наиболее серьезным осложнением беременности, представляющим опасность для жизни матери и ребёнка. Почти всегда при нем, вследствие нарушения функции жизненно важных органов — головного мозга, печени, легких, почек, — формируется и прогрессирует полиорганная недостаточность. Последствия перенесенного осложнения проявляются не только в раннем послеродовом периоде, но и в последующие годы жизни женщины. Тяжелый гестоз занимает стабильное третье место среди причин материнской смертности, является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, ведет к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера, в первую очередь центральной нервной, сердечно-сосудистой, эн-

докринной, иммунной, дыхательной и других систем. Это негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни [1—4].

Неврологические и психические расстройства у детей, рожденных от матерей с тяжелым гестозом (преэклампсией)

Результаты обследования в течение первого месяца жизни 285 детей, родившихся у матерей с гестозом тяжелой степени, позволили выявить, что факторами риска церебральных и неврологических расстройств у детей являются малый срок гестации при рождении, тяжелый соматический анамнез матери, раннее начало и длительное течение гестоза, неэффективная терапия, развитие на фоне тяжелого гестоза хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода [5].

Установлено неблагоприятное влияние гестоза тяжелой степени на процесс формирования памяти у детей. Изучены особенности памяти у 224 детей в возрасте от 4 до 7 лет, имеющих отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Сниженный уровень памяти обнаружен у 42% детей с нарушением двигательных реакций (общей и тонкой моторики) и у 59% детей с нарушением речи [6]. А. Whitehouse и соавт. [7] исследовали вербальный (словарный тест в картинках Пибоди, Peabody Picture

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:13–18

Адрес для корреспонденции: Тюренков Иван Николаевич — член-корр. РАМН, проф., д.м.н., зав. каф. фармакологии и биофармации Волгоградского государственного медицинского университета

Михайлова Людмила Ивановна — асп. той же каф.

Перфилова Валентина Николаевна — д.б.н., ст.н.с. лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета

400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Vocabulary Test-Revised — PPVT-R) и невербальный (с использованием матриц Равена, Ravens Colored Progressive Matrices — RCPM) интеллект 1389 детей (средний возраст 10,6 года), 279 из них родились у матерей с гестационной гипертензией, 34 — у матерей с преэклампсией. Средний балл PPVT-R у потомства беременных с гестационной гипертензией был на 1,71, а с преэклампсией — на 3,53 пункта ниже, чем у детей от матерей с физиологической беременностью. При этом не было различий в баллах между группами по RCPM-тесту, что свидетельствует о негативном влиянии преэклампсии и гестационной гипертензии на развитие вербальных способностей у детей.

Неврологическая симптоматика у новорожденных от матерей с тяжелыми гестозами характеризуется следующими синдромами:

- угнетение ЦНС (снижение или отсутствие коммуникабельности, спонтанной двигательной активности, плавающие движения глазных яблок, мышечная гипотония, отсутствие или снижение рефлексов);
- гипервозбудимость (тремор, спонтанный рефлекс Моро, беспокойство, горизонтальный нистагм, повышенный мышечный тонус);
- внутричерепная гипертензия (беспокойство, вскрикивания, тремор, сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, симптом Грефе, выбухание родничка и расхождение швов, гиперестезия);
- вегетовисцеральные нарушения (гиперсимпатикотония, гиперпарасимпатикотония);
- судорожный синдром (тонико-клонические, парциальные судороги) [5, 8].

Преэклампсия является фактором риска развития у детей церебрального паралича (нескорректированное отношение шансов 2,5, 95% доверительный интервал от 2,0 до 3,2). Рождение ребенка малого гестационного возраста значительно увеличивает этот риск (нескорректированное отношение шансов 3,2; ДИ¹ от 1,5 до 6,7) [9]. Ретроспективное исследование с включением 213 детей с детским церебральным параличом, родившихся на сроке более 36 нед гестации, показало, что 57% из них были мужского пола, преобладающими типами детского церебрального паралича являлись спастическая тетраплегия — у 78 (36,61%) детей и спастический паралич — у 65 (30,51%). При этом ведущим фактором риска возникновения детского церебрального паралича была преэклампсия [10].

С предшествующей преэклампсией у беременных связывают увеличение риска развития эпилепсии у детей [11]. В когортном исследовании среди 1 537 860 родившихся в Дании детей было выявлено 45 288 (2,9%) случаев рождения от матерей с преэклампсией. Из них 20 260 (44,7%) пациентам в течение следующих 27 лет был поставлен диагноз эпилепсии. Частота возникновения заболевания коррелировала со степенью тяжести осложнения беременности.

¹ Доверительный интервал.

Окислительный стресс, возникающий при преэклампсии вследствие тканевой гипоксии, приводит к повреждению эндотелия сосудов, мембран форменных элементов крови, нарушению реологических, коагуляционных свойств крови и микроциркуляции, что негативно влияет на плаценту и головной мозг плода [4, 12, 13]. Тканевая гипоксия может быть причиной преэклампсии, ведущей к преждевременным родам и повышению риска возникновения психозов у взрослого потомства [14–16]. Выявлено, что дети, рожденные от матерей с преэклампсией, чаще других страдают от психических расстройств. S. Tuovinen и соавт. [17] показали, что девочки от матерей, беременность которых осложнялась гипертензией без протеинурии, имели в 1,19 раза более высокий риск психических расстройств (ДИ: 1,01–1,41), значительное увеличение риска аффективных и тревожных расстройств — в 1,44 раза (ДИ: 1,11–1,88) и 1,39 раза (ДИ: 0,99–1,93) соответственно. В ранее проведенном этими же авторами исследовании было показано, что у 30% ($p < 0,04$) потомства обоих полов от первородящих женщин с преэклампсией в зрелом возрасте появляются депрессивные симптомы [18].

Гестоз (преэклампсия) как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии у детей в постнатальном периоде

Метаанализ (18 исследований, 45 249 человек) позволил выявить, что у детей, рожденных от матерей с гестозом, в детском и юношеском возрасте систолическое артериальное давление выше на 2,3 мм рт.ст. диастолическое — на 1,35 мм рт.ст., чем у потомства женщин с неосложненной беременностью, что повышает риск ишемической болезни на 8%, инсульта на 12%. Кроме того, обнаружено снижение функции эндотелия и увеличение в крови уровня маркера воспаления С-реактивного белка и ангиогенного фактора роста ФМС-подобной тирозинкиназы у детей 5–8 лет, рожденных от матерей с преэклампсией, что поддерживает концепцию трансгенерационного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории детей [19].

Существенным подтверждением вышесказанного является работа K. Tornburg и D. Barker (OHSU Heart Research Center) в сотрудничестве с Eero Kajantie (National Public Health Institute, Финляндия). Авторы обнаружили, что из 6410 детей, рожденных в Хельсинки между 1934 и 1944 г., 284 ребенка появились на свет от матерей, беременность у которых была осложнена преэклампсией, 1592 — от матерей с гестационной гипертензией. Ученые проследили, что в период с 1973 по 2003 г. в возрасте от 40 до 70 лет у 272 из них был инсульт, в том числе в 100 случаях беременность у матерей была осложнена или преэклампсией, или гестационной гипертензией [20].

В большом когортном исследовании, проведенном в Великобритании и включавшем детей в возрасте

9—12 лет, выявлено, что дети, родившиеся у матерей с преэклампсией и гестационной гипертензией, имели более высокое систолическое давление — на 2,04 мм (95% ДИ: 1,33—2,76) и 1,82 мм (95% ДИ: 0,03—3,62) соответственно — и диастолическое артериальное давление — на 1,10 мм (95% ДИ: 0,47—1,73) и 1,26 мм (95% ДИ: 0,32—2,85) соответственно, что способствует возникновению гипертонической болезни в более позднем периоде [21, 22].

Обследование детей, родившихся у женщин с физиологической беременностью и у женщин с преэклампсией, показало, что у детей, родившихся у женщин с преэклампсией, давление в легочной артерии на 30% выше, а потокопосредованная дилатация плечевой артерии на 30% меньше; между показателями отмечается выраженная обратная зависимость ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Можно предположить, что преэклампсия вызывает нарушение в системной и легочной циркуляции у родившихся детей, что является причиной гипоксической легочной гипертензии уже в детстве и может привести к сердечно-сосудистым заболеваниям в дальнейшей жизни [23].

Влияние гестоза (преэклампсии) на функциональное состояние других систем

В настоящее время особое внимание уделяется проблеме развития репродуктивной системы в антенатальном периоде, так как часто именно в это время формируются основы будущей патологии. Были исследованы гормональные показатели и нейроэндокринные взаимодействия системы репродукции у новорожденных детей от матерей с физиологической беременностью и с гестозом. У последних выявлены гормональные нарушения — дисбаланс тиреотропно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем, что может отрицательно сказываться на формировании репродуктивной системы в дальнейшем [24].

В эпифизе мозга, промежуточной и задней долях гипофиза плода в условиях гестоза усиливается полиплоидизация клеток и интенсифицируются процессы массовой клеточной гибели. Наблюдается прямая корреляция выраженности этих процессов и степени тяжести материнского гестоза [25].

Показан рост числа заболеваний дыхательных путей, таких как респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия, у детей, матери которых перенесли преэклампсию [26]. Установлено, что преэклампсия является важным фактором риска бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Умеренная и тяжелая форма заболевания развивалась значительно чаще у недоношенных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (38,5%), чем у недоношенных детей от матерей с физиологической беременностью (19,5%). Возможно, это связано с нарушением ангиогенеза, возникающим при осложнении беременности [27].

Сердечно-сосудистые нарушения и заболевания по-

чек у женщин, перенесших беременность, осложненную гестозом (преэклампсией)

Выявлено, что женщины с пре- или эклампсией в анамнезе имеют в последующем повышенный риск развития сердечно-сосудистых (атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертензии), цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти [28—34].

В работе С. Evans и соавт. [35] показано, что через 16 мес после родов более высокое систолическое, диастолическое артериальное давление и общее сосудистое сопротивление наблюдается у женщин, у которых беременность была осложнена преэклампсией, по сравнению с женщинами с физиологической беременностью (86 ± 3 мм рт.ст. против 80 ± 1 мм рт.ст., $p = 0,04$; 68 ± 2 мм рт.ст. против 64 ± 1 мм рт.ст., $p = 0,04$; 1784 ± 114 дин·с/см⁵ против 1562 ± 37 дин·с/см⁵, $p = 0,03$ соответственно). При этом скорость кровотока в сосудах предплечья была снижена ($136 \pm 22\%$ против $245 \pm 21\%$; $p = 0,01$), что указывает на нарушенную функцию эндотелия, хотя существенных различий уровня маркеров активации эндотелия, дислипидемии и окислительного стресса не выявлено. Такие гемодинамические сдвиги увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

По результатам ретроспективного эпидемиологического исследования у женщин с преэклампсией через 14 лет после беременности распространенность артериальной гипертензии в среднем более 50%, риск смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в 2 раза, а при преэклампсии с ранним началом (до 34 нед беременности) — в 4 раза выше по сравнению с беременными без осложнений [36]. Механизмы, которые обуславливают повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преэклампсией, до конца не поняты, но фактом является то, что эндотелиальная дисфункция сохраняется у них много лет после беременности, о чем свидетельствует сниженная эндотелийзависимая вазодилатация через 3 года послеродового периода [37]. Кроме того, высокие концентрации маркеров эндотелиальной активации, в том числе VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) — молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) — молекулы межклеточной адгезии 1, определяются у них в течение более 15 лет после беременности [38].

По некоторым данным, преэклампсия и гипертензия беременных являются важными факторами риска развития ишемической болезни сердца в послеродовом периоде. Проведенные в Швеции исследования показали, что стандартизированный коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio, IRR) для последующего развития ишемической болезни сердца

при осложнении первой беременности гестационной гипертензией без протеинурии составил 1,6 (95% ДИ 1,3–2,0), при легкой форме преэклампсии — 1,9 (95% ДИ 1,6–2,2) и при тяжелой преэклампсии — 2,8 (95% ДИ 2,2–3,7) [39].

Преэклампсия и эклампсия могут быть причиной дальнейшего заболевания почек. Выявлено, что при однократной беременности, осложненной преэклампсией, относительный риск развития хронической почечной недостаточности составляет 4,7 (95% ДИ 3,6–6,1), при повторной осложненной беременности показатель возрастает до 6,7 (95% ДИ 4,3–10,6) при третьей — до 15,5 (95% ДИ 7,8–30,8) [40].

Семь когортных исследований, включавших 273 пациентки с преэклампсией и 333 — с неосложненной беременностью, позволили через 7 лет после родов выявить наличие микроальбуминурии в 31 и 7% случаев соответственно. При этом у женщин, в анамнезе которых отмечался тяжелый гестоз, наблюдалось 8-кратное увеличение содержания альбуминов в моче [28]. Микроальбуминурия служит ранним и прогностически важным маркером поражения почек. Она отражает начальные стадии дисфункции эндотелия и является одним из серьезнейших независимых факторов риска кардио- и цереброваскулярных событий и смерти от них. Прогрессирующее со временем повышение уровня микроальбуминурии однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов [41, 42]. В работах В. Vikse и соавт., С. Valdiviezo и соавт. показано, что риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности возрастает пропорционально степени тяжести гестоза [31, 40].

Цереброваскулярные нарушения у женщин в послеродовом периоде, вызванные гестозом (преэклампсией)

При преэклампсии поражаются сосуды головного мозга, нарушаются ауторегулирующие механизмы, поддерживающие постоянство мозгового кровотока при значительных колебаниях церебрального перфузионного давления. Такие изменения особенно выражены у беременных с тяжелой формой эклампсии и могут привести к развитию гипертонической энцефалопатии и гиперперфузионного синдрома [43]. У женщин с преэклампсией на 6-й и 12-й неделях послеродового периода наблюдается прогрессирующее увеличение индекса резистентности сосудов головного мозга — глазной артерии, центральной артерии сетчатки, но не в средней мозговой артерии, что указывает на вазоконстрикцию мелких сосудов и возможность возникновения ишемии головного мозга [44].

Исследование случай — контроль, проведенное с использованием баз данных Duke University Medical Center Perinatal and Health Services Outcomes Database, включавшее 42 263 женщины, рожавших в период с 1979 по 2005 г., показало, что у 164 из них в возра-

сте приблизительно 40 лет, в среднем через 13,5 лет после родов были диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения (субарахноидальные кровоизлияния, спонтанные внутримозговые кровоизлияния и ишемические инсульты) [45]. Кроме того, обнаружено, что ишемический и геморрагический инсульты после преэклампсии часто ассоциируются с синдромом обратимой задней энцефалопатии. Геморрагический инсульт является наиболее распространенным типом инсульта, связанным с осложненной беременностью и послеродовым периодом. Данные обследований в Nationwide Inpatient Sample женщин в возрасте от 15 до 44 лет свидетельствуют о том, что большинство случаев ассоциированных с беременностью геморрагических инсультов происходит в послеродовом периоде [46]. Факторами, независимо связанными с риском развития геморрагического инсульта, являются ранние гипертензии (ОШ² 2,6, 95% ДИ 1,34–5,07), гестационные гипертензии (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,62–3,59) и самый неблагоприятный прогноз при преэклампсии/эклампсии (ОШ 10,4, 95% ДИ 8,3–13,0) [46]. В другом исследовании также выявлено, что из 27 женщин с преэклампсией и последующим инсультом 25 (93%) имели геморрагический и 2 (7%) — ишемический инсульты. Смертность при этом составила 54% [47]. Магнитно-резонансная томография, проведенная в Neuroimaging Centre at the School for Behavioural and Cognitive Neurosciences (Нидерланды) женщинам с преэклампсией в анамнезе, показала, что у них обнаруживается поражение белого вещества головного мозга в 37% случаев, в то время как у пациенток, имевших в прошлом беременность без осложнений, — в 21% случаев [48].

Метаболические нарушения у женщин, связанные с гестозом (преэклампсией)

В ретроспективное когортное исследование, проведенное в Данди (Шотландия), были включены 7187 матерей, которые в период с 1952 по 1958 г. родили 8648 детей. Из всех женщин 810 (11,3%) были с преэклампсией, у 745 (10,4%) впоследствии развился сахарный диабет 2-го типа. Логистическая регрессия показала наличие повышенного риска развития сахарного диабета 2-го типа у женщин с преэклампсией. У 221 ребенка, рожденного от матерей с осложненной беременностью, в последующем развился сахарный диабет 2-го типа (из них 137 человек были мужского пола и 84 — женского), однако эти данные не были статистически значимыми [49]. Ретроспективные исследования показали, что преэклампсия в 3–5 раз увеличивает риск возникновения метаболического синдрома через 8 лет после беременности [50].

Таким образом, несмотря на внедрение в акушерство и перинатологию высокотехнологичных мето-

² ОШ — отношение шансов.

дов исследования, средств профилактики и лечения осложнений, проблемы в этой области, по-прежнему, далеки от разрешения. Необходим поиск методов ранней диагностики, коррекции нарушений состоя-

ния матери и плода, способствующих благоприятному исходу беременности и родов и улучшающих качество жизни матери и ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиркова И.В., Севостьянова О.Ю., Якубович О.И. Алгоритм прогноза задержки развития плода и предупреждения перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом. Урал мед журн 2007; 2: 17–20. (Chirkova I.V., Sevost'yanova O.Yu., Jakubovich O.I. The algorithm prediction of fetal growth retardation and prevention of perinatal pathology in pregnancies complicated by preeclampsia. Ural med zhurn 2007; 2: 17–20.)
2. Василенко Л.В., Зрячкин Н.И., Василенко Т.Л. Состояние здоровья детей, родившихся после превентивного лечения беременных группы риска по внутриутробному инфицированию плода. Пробл репрод 2008; 3: 73–76. (Vasilenko L.B., Zryachkin N.I., Vasilenko T.L. The health status of children born after the preventive treatment of pregnant women at risk for intrauterine infection of the fetus. Probl reprod 2008; 3: 73–76.)
3. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. Curr Vasc Pharmacol 2009; 7: 4: 521–533.
4. Padmini E., Lavanya S. Over expression of HSP70 and HSF-1 in endothelial cell during preeclamptic placental stress. ANZJOG 2011; 51: 1: 47–52.
5. Шалина Р.И., Шаряпова О.Ш., Викристюк Ю.В. и др. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей. Вopr гинекол, акуш и перинатол 2007; 3: 43–48. (Shalina R.I., Sharjapova O.Sh., Vikristjuk Ju.V. et al. Severe preeclampsia. Immediate results of children development. Vopr гинекол, акуш и перинатол 2007; 3: 43–48.)
6. Кривоногова Т.С., Черновская Л.К., Матвеева Л.А. и др. Малые мозговые дисфункции и нарушение памяти у детей дошкольного возраста. Рос педиат журн 2003; 3: 11–13. (Krivonogova T.S., Chernovskaja L.K., Matveeva L.A. et al. Small brain dysfunction and memory impairment in preschool children. Ros pediat zhurn 2003; 3: 11–13.)
7. Whitehouse A. J., Robinson M., Newnham J. P et al. Do hypertensive diseases of pregnancy disrupt neurocognitive development in offspring? Pediatric and Perinatal Epidemiology 2012; 26: 2: 101–108.
8. Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А. и др. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами. Забайкальский мед вестн 2007; 2: 21–25. (Rogaleva T.E., Tereshkov P.P., Fedoseeva T.A. et al. The role of cytokines in the development of cerebral lesions in infants of mothers with gestoses. Zabajkal'skij med vestn 2007; 2: 21–25.)
9. Strand K.M., Heimstad R., Iversen A.C. et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study BMJ 2013; 347: 4089.
10. Kulak W., Okurowska-Zawada B., Sienkiewicz D. et al. Risk factors for cerebral palsy in term birth infants. Adv Med Sci 2010; 55: 2: 216–221.
11. Wu C.S., Sun Y., Vestergaard M. et al. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. Pediatrics 2008; 122: 5: 1072–1078.
12. Wang Y., Alexander J.S. Placental pathophysiology in preeclampsia. Pathophysiol 2000; 6: 261–270.
13. Roberts J.M., Hubel C.A. Oxidative stress in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1177–1178.
14. Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 2: 130–136.
15. Lindström K., Lindblad F., Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. Pediatrics 2009; 1: 47–53.
16. Gustafsson M.W., Josefsson A., Selling E. K. et al. Preterm birth or foetal growth impairment and psychiatric hospitalization in adolescence and early adulthood in a Swedish population based birth cohort. Acta Psychiatr Scand 2009; 1: 54–61.
17. Tuovinen S., Räikkönen K., Pesonen A. K. et al. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of severe mental disorders in the offspring in adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study. J Psychiat Res 2012; 46: 3: 303–310.
18. Tuovinen S., Räikkönen K., Kajantie E. et al. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to preeclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study. Int J Obstetrics Gynaecol 2010; 117: 10: 1236–1242.
19. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. Hypertension 2011; 58: 1: 63–69.
20. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C. et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring the helsinki birth cohort study. Stroke 2009; 40: 4: 1176–1180.
21. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A. et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eur Heart 2012; 33: 3: 335–345.
22. Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J. et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. Pediatrics 2012; 129: 6: 1552–1561.
23. Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Suber T. et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. Circulation 2010; 122: 488–494.
24. Элгина С.И. Репродуктивная система новорожденных девочек. Успехи современного естествознания 2005; 9: 84–86. (Elgina S.I. The reproductive system of female newborns. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2005; 9: 84–86.)
25. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулук Г. И., Кихтенко Е.В. и др. Влияние ОПГ — гестоза матери на полиплоидность ядер клеток гипофиза. Медицина сегодня и завтра 2006; 2: 8–10. (Jakovcova A.F., Gubina-Vakulik G. I., Kihtenko E.V. et al. The influence of maternal EPG-preeclampsia on polyploid cell nuclei of the pituitary gland. Medicina segodnja i zavtra 2006; 2: 8–10.)
26. Suppo de Souza Rugolo L. M., Bentlin M.R., Trindade C.E. Preeclampsia: early and late neonatal outcomes. Neoreviews 2012; 13: 9: 532–541.
27. Ozkan H., Cetinkaya M., Koksall N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. J Maternal-Fetal Neonatal Medicine 2012; 12: 1: 61.
28. McDonald S.D., Han Z., Walsh M.W. et al. Kidney disease

- after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 6: 1026—1039.
29. Young B., Hacker M.R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2011; 31: 1: 50—58.
 30. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 1: 111—122.
 31. Valdiviezo C., Garovic V.D. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk. *Clin. Cardiol.* 2012; 35: 3: 160—165.
 32. Drost J.T., van der Schouw Y.T., Ottervanger J.P. et al. Electrocardiographic parameters in women ten years post-early preeclampsia. *Maturitas* 2011; 73: 2: 148—151.
 33. Hermes W., Van Kesteren F., De Groot C.J. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecol* 2012; 64: 4: 281—292.
 34. Fraser A., Nelson S.M., Macdonald-Wallis C. et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2012; 125: 11: 1367—1380.
 35. Evans C.S., Gooch L., Flotta D. et al. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2011; 58: 57—62.
 36. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi, S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123: 2856—2869.
 37. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285: 1607—1612.
 38. Sattar N., Ramsay J., Crawford L. et al. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2003; 42: 39—42.
 39. Wikström A.K., Haglund B., Olovsson M. et al. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *SNBJOG* 2005; 112: 11: 1486—1491.
 40. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 800—809.
 41. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1: 97—108.
 42. Lee M., Saver J.L., Chang K.H. et al. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 11: 2625—2631.
 43. Belfort M.A., Varner M.W., Dizon-Townson D.S. et al. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 3: 626—634.
 44. Giannina G., Belfort M.A., Cruz A. et al. Persistent cerebrovascular changes in postpartum preeclamptic women: a Doppler evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 5: 1213—1218.
 45. Moyer P. Certain pregnancy complications linked to subsequent risk of stroke. <http://www.medscape.com/viewarticle/513757> — overview
 46. Bateman B.T., Schumacher H.C., Bushnell C.D. et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006; 67: 3: 424—429.
 47. Martin J.N., Thigpen B.D., Moore R.C. et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 105: 2: 246—254.
 48. Aukes A.M., De Groot J.C., Wiegman M.J. et al. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG* 2012; 119: 9: 1117—1122.
 49. Libby G., Murphy D.J., McEwan N.F. et al. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia* 2007; 50: 3: 523—530.
 50. Giguère Y., Charland M., Thériault S. et al. Linking preeclampsia and cardiovascular disease later in life. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 6: 985—993.

Поступила 10.09.13