

В. Н. Сидоренко¹, Н. Н. Шарая¹, И. С. Кухта²

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТОЗА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «5ГКБ» г. Минск²*

В статье приведен анализ современной литературы в области акушерства по проблеме доклинической диагностики гестоза. Выделены основные направления диагностики гестозов, приведена их краткая характеристика.

Ключевые слова: *гестоз, доклиническая диагностика, общий анализ крови.*

V. N. Sidorenko, N.N. Sharaya, I.S. Kukhta

MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS GESTOZ

The analysis of the modern literature on a problem of preeclampsia early diagnostics is resulted in article. The basic directions of preeclampsia diagnostics are allocated, their short characteristic is resulted. It is noticed by authors, that the detailed analysis of parametres of the blood defined with the help of the hematological analyzer, can raise efficiency of preeclampsia revealing at early stages of development.

Key words: preeclampsia, early diagnostics, the general analysis of blood.

Гестоз – это не самостоятельное заболевание, а синдром, обусловленный несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери в полной мере обеспечивать потребности развивающегося плода, нередко приводящий к развитию тяжелых осложнений, как у матери, так и у ребенка [18]. По данным ВОЗ в структуре материнской смертности в мире гестоз занимает 3-е место после кровотечений и инфекционных осложнений [6].

Действенный путь снижения частоты возникновения гестоза – доклиническая диагностика этого осложнения беременности. Для ранней диагностики любого патологического процесса необходимо выполнение двух условий: знание причины и патогенеза, что позволяет разрабатывать методы, определяющие этиологический агент или маркеры начальных стадий патогенеза. В случае гестоза это довольно сложная задача, так как сегодня существует более 40 теорий этиологии и патогенеза данного осложнения гестации [10]. Чтобы разобраться во всем этом многообразии необходимо выделить положения, которые на сегодняшний день не вызывают сомнений.

1. Ведущая, инициирующая и поддерживающая роль в развитии гестоза принадлежит плоду и плаценте. Удаление плода и плаценты (родоразрешение) приводит к регрессу симптомов гестоза. Вне беременности гестоз не возникает. Его нельзя считать заболеванием [11, 20].

2. Достоверным патоморфологическим признаком перенесенного гестоза считается наличие задержки второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта (16-18 недель гестации), в результате чего миометральные сегменты спиральных артерий сохраняют эндотелий, мышечную оболочку и узкий просвет [5, 10, 20].

3. Гестоз может развиваться не только у беременных женщин с наличием экстрагенитальных и нейроэндокринных заболеваний, но и у практически здоровых женщин. У большинства беременных гестоз не возникает, несмотря на наличие предрасполагающих и провоцирующих факторов [20].

4. Одним из звеньев патогенеза является возникновение тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции, которая развивается на доклиническом этапе.

Существующие сегодня методы ранней диагностики гестоза можно разделить на 4 основные группы: выявление ранних доклинических признаков, исследование биохимических маркеров, регистрация изменений гемодинамики, генотипирование.

1. Выявление ранних доклинических признаков. Метод предполагает проведение ряда тестов, позволяющих выявить начальные симптомы гестоза.

Гемодинамические пробы заключаются в измерении артериального давления для выявления сосудистой асимметрии на обеих руках свыше 10-15 мм. рт. ст., уменьшения пульсового давления до 30 мм. рт. ст. и ниже, увеличения артериального давления на 30-40% по сравнению с начальным уровнем, увеличения среднего артериального давления на 10-20 мм. рт. ст.

Проводятся функциональные пробы: измерение артериального давления на обеих руках в трех статических положениях: лежа на спине, лежа на боку, сидя (в нормальных условиях при изменении статического положения систолическое давление изменяется не более чем на 15 мм. рт. ст., а диастолическое остается на предыдущих цифрах или изменяется максимум на 10 мм. рт. ст.).

К функциональным также относят пробу с поворотом, при выполнении которой у беременной определяют артериальное давление через 5 мин и 15 мин в положении лежа на левом боку, затем она поворачивается на спину и артериальное давление определяют немедленно и через 5 мин после изменения положения тела. Подъем диастолического давления на 20 мм. рт. ст. является основанием для отнесения беременной к группе риска развития гестоза.

Еще одним важным клиническим признаком являются отеки. Тесты направлены на выявление скрытых отеков. Проводят трёхдневное определение суточного диуреза с отдельным подсчетом ночного диуреза при одинаковых физических и водных нагрузках. Рекомендуются беременной для выполнения 2 раза в месяц, начиная с 20-й нед. беременности. Повышение ночного диуреза более чем на 75 мл свидетельствует о склонности к образованию отеков, а снижение суточного диуреза более чем на 150 мл может сопровождаться наличием скрытых отеков.

Диагностически значимыми являются положительный симптом кольца, увеличение окружности голеностопного сустава более чем на 1 см в течение недели или увеличение окружности голени на 8-10% начального размера, еженедельное увеличение массы тела, особенно после 30 недели беременности, более чем на 350 г/нед. (в норме в среднем по 50 г/сут.) [5].

Проводится тест, позволяющий оценить периферический кровоток. Пациент поднимает над головой согнутые в локтевых суставах руки и равномерно сжимает и разжимает кисти в кулак в течение 2-3 мин, после чего опускает руки с расслабленными кистями. Побледнение кистей, отдельных пальцев, возникновение болей в кистях или парестезии свидетельствуют об определенном нарушении периферического кровообращения.

Данный метод хорошо зарекомендовал себя в практическом акушерстве, выполнение тестов просто и доступно, существует возможность обучения пациента и его родственников и выполнение тестов в домашних условиях. Однако метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью.

2. Исследование биохимических маркеров в крови и моче. С 80-х годов 20-го века популярным методом диагностики доклинической стадии гестоза является выявление изменений реологических и коагуляционных свойств крови. Прогрессирующее в динамике беременности снижение числа тромбоцитов (до $160 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее), гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов до 76%, снижение АЧТВ менее 20 сек, гиперфибриногенемия свыше 6 г/л), снижение уровня антикоагулянтов (эндогенного гепарина до 0,07 ед/мл, антитромбина III до 63%), лимфопения (18% и менее), нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла (по данным доплерометрии). О доклинической стадии гестоза свидетельствует наличие 2-3 признаков [5,11, 18].

В последние годы проводится изучение ряда новых биохимических показателей. Научные исследования в этом направлении помогут не только повысить уровень диагностики гестоза, но и позволят уточнить звенья его патогенеза. Изучение маркера эндотелиоза VCAM и маркеров нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера NSE (нейроспецифической енолазы), GFAP (глиофибрилярного кислого протеина) на основании иммунохимического анализа в сыворотке крови беременных выявили, что повышение концентраций этих показателей с высокой вероятностью позволяет прогнозировать развитие гестоза за 1-2 недели до его клинической манифестации [19].

Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (неоптерина, фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина 6 (IL6)), определенное методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови в сроке 16-18 недель беременности, можно рассматривать как прогностический критерий по возникновению гестоза [13]. Снижение эпидермального фактора роста с ранних сроков гестации указывает на формирование недостаточности фето-плацентарной системы и возможного развития гестоза [7].

Нарушения иммунорегуляции в виде патологических изменений уровней аутоантител к NO-синтетазе, двуспиральной ДНК, аутоантител к MP-65 и NF-200 являются доклиническими признаками развития гестоза [9]. Исследование иммунного статуса выявило иммуносупрессорные изменения при гестозах, которые проявлялись наиболее высокой инфекционной отягощенностью, доминированием грибковых инфекций – маркеров некомпетентности Т-клеточного звена иммунитета [21]. Оценка дисфункции эндотелия посредством изучения суммарного содержания стабильных метаболитов NO в плазме крови

и моче и количества белков теплового шока HSP70 в плазме и лейкоцитах выявило, что отражением дисфункции эндотелия на доклинической стадии гестоза является уменьшение выделения стабильных метаболитов NO с мочой наряду с возрастанием количества HSP70 как в лейкоцитах, так и в плазме [3].

Определение ранних маркеров нарушения функции почек в сроке беременности после 20 недель в виде положительного теста на микроальбуминурию при 3-х кратном выполнении, а также уровня 32-микроглобулина сыворотки крови и мочи, превышающих норму (в сыворотке крови выше 2,7 мг/л, в суточной моче выше 0,37 мг/л), свидетельствует о доклинической стадии гестоза [22]. К сожалению, не все, из вышеперечисленных методов, могут быть использованы в повседневной практике врача акушера-гинеколога.

3. Регистрация изменений гемодинамики. При выполнении ультразвукового исследования с доплерометрией в ранние сроки регистрируются значения пульсационного индекса, индекса резистентности, систоло-диастолическое отношение в обеих маточных артериях. Увеличение данных показателей выше верхней границы нормы могут свидетельствовать о доклинической стадии гестоза [15]. Гиперемический и спастический типы нарушений микроциркуляции, выявленные в 12-14 недель беременности методом лазерной доплеровской флоуметрии, являются прогностически неблагоприятными, так как в последующем у пациенток с указанными нарушениями в 90,9% случаев развивается клиническая картина гестоза [8].

Исследование показателя податливости плечевой артерии методом объемной компрессионной осциллометрии с 20 недель беременности выявили, что при значении данного показателя выше $0,131 \pm 0,064$ мм/мм. рт. ст., вероятность развития гестоза составляет 95 % [16].

Заслуживают внимания методы, позволяющие оценить состояние гемомикроциркуляторного русла. С помощью капилляроскопа проводят капилляроскопию ногтевого ложа, с помощью щелевой лампы – бульбарную биомикроскопию [17]. Субклинические микроциркуляторные нарушения выявляются в виде периваскулярного отека, уплотнения сосудистой сетки, извилистости капилляров, появления зернистого или «штрих-пунктирного» кровотока в функционирующих капиллярах, а также отмечаются явления агрегации эритроцитов в венулах мелкого и среднего калибра (30-50 мкм) [5].

4. Генотипирование является сравнительно молодым направлением науки. При гестозе легкой степени обнаружены мутантные гены MTHFR-T677T, ACE D/D у 36% женщин, гетерозиготный вариант MTHFR-C677T определялся у каждой третьей беременной с гестозом, причем в сочетании с плацентарной недостаточностью и задержкой внутриутробного разви-

тия плода. Аналогичные осложнения сопровождали и мутантный вариант гена по аллелю D-NOS3 D298D.

При среднетяжелом гестозе были обнаружены мутантные варианты генов ACE D/D и MTHFR-T677T в 76% случаев. Большинство женщин с тяжелым гестозом имели сочетание мутантных генов ACE D/D, MTHFR-T677T и у 50% был определен мутантный вариант гена AGT-T235T. При среднетяжелой и тяжелой форме гестоза, как правило, выявлен мутантный вариант гена по аллелю 4a-NOS3 4a/4a с ранним началом и тяжелым течением гестоза [14]. Выявление полиморфизма с.582+353-379 del в гене эндотелиальной синтазы оксида азота при генотипировании позволяет прогнозировать возможность развития артериальной гипертензии и гестоза [4].

Генотипирование относится к проспективным методам в акушерстве, в том числе с целью доклинической диагностики гестоза.

Анализируя все вышеперечисленное можно отметить, что поиск метода ранней диагностики гестоза в современной науке движется в сторону разработки всё более сложных и дорогостоящих тестов. Ни один из перечисленных методов не является 100% маркером доклинической стадии гестоза. Мы обратили внимание, что большинство тестов учитывают изменения, происходящие в системе кровообращения. В то же время логичным кажется, что эти изменения должны затрагивать и форменные элементы крови, основным методом исследования которых является общий анализ крови, выполненный с помощью гематологического анализатора. В зависимости от класса аппарата, происходит анализ периферической крови по 8-40 показателям. К сожалению, не все из них принимаются во внимание и оцениваются в динамике врачами.

Рассмотрим подробнее клиническую интерпретацию некоторых показателей гематологического анализатора:

1. MCV – средний объем эритроцита измеряется в фемтолитрах (фл). Норма – 80-100 фл. MCV у взрослых ниже 80 фл оценивается как микроцитоз, выше 100 фл – как макроцитоз. Снижение MCV встречается при: микроцитарных анемиях, чаще железодефицитной анемии, анемии при хронических заболеваниях, отравлении свинцом, гемоглобинопатиях, гемолизе, уменьшении внутриклеточной жидкости, гипогидратации эритроцитов. Увеличение MCV вызывают: макроцитарные и мегалобластные анемии, повреждение паренхимы печени, лекарственные средства (эстрогены, антимаетаболиты), отравление метанолом, выраженная гипергликемия, злокачественные опухоли [2, 12, 23].

2. MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците измеряется в абсолютных единицах (норма 27-31 пг). По MCH анемии делят на нормо-, гипо- и гиперхромные.

3. MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, эта величина характеризует значение

концентрации гемоглобина внутри эритроцита (норма 330 – 370 г/л). Снижение MCHC наблюдается при заболеваниях, связанных с нарушением синтеза гемоглобина: железодефицитная анемия, гемоглобинопатии. Факторы, увеличивающие MCHC: период новорожденности, наследственный сфероцитоз, гемолиз за счет холодных агглютининов, высокая концентрация гепарина, уменьшение внутриклеточной жидкости. Тем не менее, это самый стабильный, генетически детерминированный гематологический показатель.

Верхняя граница растворимости гемоглобина в воде составляет 370 г/л, поэтому повышение, выходящее за рамки нормальных значений MCHC, отмечается чрезвычайно редко. Результаты выше 370 г/л являются четким указанием повторить анализ [2, 12, 23].

4. RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов, он рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов (норма 11.5-14.5%). RDW характеризует колебания объема эритроцитов и улавливается прибором значительно точнее, чем при визуальном просмотре мазка крови. Повышенное RDW отмечается при: макроцитарных анемиях, миелодиспластических синдромах, костно-мозговой метастазии, метастазах новообразований в костный мозг.

Важно оценивать параметры в комплексе и в динамике, например в начальной стадии железодефицитной анемии количество эритроцитов находится в пределах нормы, а содержание гемоглобина может быть на нижней границе нормы или сниженным, что отражает нормальную пролиферативную активность костного мозга. Эритроцитарная гистограмма несколько уширяется и начинает сдвигаться влево, RDW повышается. По мере нарушения гемоглобинообразования происходит снижение MCV, MCH, MCHC, увеличение RDW. Эритроцитарная гистограмма существенно уширяется и значительно сдвигается влево.

На фоне лечения железодефицитной анемии препаратами железа происходит нормализация концентрации гемоглобина, MCV, MCH, MCHC. При этом за счет появления в крови популяции нормальных и молодых форм (полихромафилов) RDW продолжает возрастать, основание эритроцитарной гистограммы сдвигается вправо, а сама кривая имеет два пика, один из которых располагается в области микроэритроцитов, а другой – в зоне макроэритроцитов. Постепенно пики на эритроцитарной гистограмме стираются, основание ее сужается и гистограмма принимает нормальную форму [2, 12].

5. MPV – средний объем тромбоцитов в норме составляет 7,4-10,4 фл.. «Молодые» кровяные пластинки имеют больший объем, поэтому при ускорении тромбоцитопоэза средний объем тромбоцитов возрастает. Увеличение среднего объема тромбоцитов наблюдается у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, тиреотоксикозом, сахарным

диабетом, миелопролиферативными заболеваниями, атеросклерозом, у курильщиков и лиц, страдающих алкоголизмом [2, 12].

6. PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему – измеряется в процентах (коэффициент вариации тромбоцитометрической кривой) и количественно отражает гетерогенность популяции этих клеток по размерам (степень анизоцитоза тромбоцитов). В норме этот показатель составляет 10-20%. Наличие в крови преимущественно молодых форм приводит к сдвигу гистограммы вправо, старые клетки располагаются в гистограмме слева.

7. PCT – тромбокрит является параметром, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами. Он аналогичен гематокриту и выражается в процентах. В норме тромбокрит составляет 0,15-0,40%.

8. Дифференциальный подсчет лейкоцитов – заключается в регистрации всех встречающихся в поле зрения лейкоцитов раздельно по их принадлежности к тем или иным группам.

Самые совершенные анализаторы снабжены специальной системой, обеспечивающей автоматическое приготовление мазка крови, включая его окраску и вывод изображения на экран монитора при помощи телевизионного микроскопа. В конструкции последних приборов наряду с кондуктометрическим анализом используются проточные радиочастотные и оптические методы исследования клеток [2, 12].

Нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение во взаимосвязи изменений параметров периферической крови, происходящих при осложнённой гестозом беременности.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты общего анализа крови, выполненного с помощью гематологического анализатора, 70 беременных, находившихся в отделении патологии беременности УЗ «5ГКБ». Беременные с гестозом разделены на 3 группы в соответствии со степенью тяжести гестоза по шкале, предложенной Г.М. Савельевой и R. Joek, согласно которой при 7 и менее баллах течение гестоза относили к легкой степени (20 беременных), при 8-11 баллах – средней степени тяжести (13 беременных), при 12 и более – к тяжелой степени (7 беременных). Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением данной беременности, после оперативного родоразрешения в анамнезе. Полученные данные были обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. Данные применены в формате $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – средняя ошибка средней арифметической. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Результаты

Ширина распределения тромбоцитов по объему достоверно отличалась от показателя здоровых бе-

ременных уже при гестозе легкой степени тяжести и значение показателя возрастало соответственно тяжести гестоза (PDW равен $14,27 \pm 0,17$, $15,32 \pm 0,21$ и $18,41 \pm 0,141\%$ соответственно, $p < 0,05$). Выраженная тромбоцитопения развивалась при среднетяжелом и тяжелом течении гестоза (PLT равен $212,0 \pm 5,5$ и $162 \pm 7,7 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$). При гестозе тяжелой степени отмечалось увеличение среднего объема тромбоцитов (MPV равен $11,05 \pm 0,36$ фл, $p < 0,05$). Выявленные достоверные отличия свидетельствуют об активации тромбоцитарного звена системы гемостаза.

При среднетяжелом и тяжелом течении гестоза было выявлено уменьшение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC равен $334,7 \pm 7,9$ и $305,6 \pm 8,8$ г/л соответственно, $p < 0,05$). При этом концентрация гемоглобина в крови увеличивалась при тяжелом течении гестоза (HGB равен $136,7 \pm 4,62$ г/л, $p < 0,05$). При этой степени тяжести гестоза наблюдалось так же увеличение среднего объема эритроцитов (MCV равен $91,2 \pm 2,49$ фл, $p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении осмотической резистентности эритроцитов и развитии их набухания.

В лейкоцитарной формуле по мере утяжеления патологии развивалась прогрессирующая лимфопения (LYM равен $12 \pm 2\%$ при тяжелом течении гестоза, $p < 0,05$) при отсутствии значимых изменений в общем содержании лейкоцитов в периферической крови (WBC равен $9,4 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), что может являться следствием эндотоксикоза.

Выводы

1. При осложнённом гестозом течении беременности наиболее ранние изменения наступают в системе гемостаза. Доклиническая диагностика гестоза, а значит более раннее проведение лечебно-диагностических мероприятий, позволит оптимально пролонгировать беременность и улучшить её исход.

2. Достоверно ранним критерием развития гестоза является увеличение PDW (ширины распределения тромбоцитов по объёму) и снижение PLT (количества тромбоцитов).

3. Увеличение MCV (среднего объема эритроцита), уменьшение MCHC (средней концентрации гемоглобина в эритроците), сопряжённое с возрастанием Hb (концентрации гемоглобина крови) свидетельствует о прогрессировании гестоза, что требует пересмотра тактики ведения беременности.

4. Динамический контроль параметров крови с использованием гематологического анализатора позволит диагностировать гестоз, своевременно назначить патогенетическую терапию и оценить эффективность проводимого лечения.

Литература

1. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
2. Антонов, В. С. Автоматизация гематологического анализа. Интерпретация показателей гемограммы / В. С. Антонов, Н. В.

★ Оригинальные научные публикации **Лечебно-профилактические вопросы**

- Богомолова, А. С. Волков. - Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та. – 2008. – 194 с.
3. Блощинская, И. А. Физиологическая беременность и гестоз: роль оксида азота и белков теплового шока HSP70 / И.А. Блощинская [и др.] // Бюллетень. – 2003. - №14. – С. 24-28.
4. Буштырева, И. О. Роль полиморфизма гена эндотелиальной синтазы в развитии гестоза / И.О. Буштырева, М.П. Курочка // Кубанский научн. мед. вестн. – 2009. - №7. – С. 26-29.
5. Венцовский, Б. М. Гестозы: Руководство для врачей / Б.М. Венцовский [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.
6. Всемирная организация здравоохранения. Материнская смертность // Информационный бюллетень. – 2012. № 348 (май).
7. Давидян, Л. Ю. Патогенетическое значение факторов роста в развитии гестоза / Л. Ю. Давидян, Е. Н. Маланина, Р. М. Хайруллин и соавт. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Том 5, №1. – С. 51-54.
8. Еремина, М. А. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови у беременных высокого риска развития гестоза / М.А.Еремина [и др.] // Вест. Рос. ун-та дружбы народов. – 2009. – № 6. – С. 262-267.
9. Замалева, Р. С. Определение уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р. С. Замалева [и др.] // Мед. Альманах. – 2008. – № 5. – С. 57-60.
10. Киселева, Н. И. Современные представления о патогенезе гестоза / Н.И. Киселева // Вестн. ВГМУ. – 2004. – Том 3, №3. – С. 5-13.
11. Кулаков, В. И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
12. Куриляк, О. А. Клиническая интерпретация некоторых показателей гематологических анализаторов / О. А. Куриляк // Новости А/О Юнимед. – 2009. – Режим доступа : <http://www.unimedao.ru/articles/6826/9671/item/90>. – Дата доступа : 09.03.2012.
13. Лапина, В. Г. Прогностическое значение определения неоптерина и провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза / В.Г. Лапина [и др.] // Мед. Альманах. – 2010. – № 4. – С. 113-114.
14. Мальцева, Л. И. Генетические факторы риска развития гестоза у первородящих женщин / Л. И. Мальцева, Т. В. Павлова // Практич. мед-на. – 2011. - №1. – С. 113-116.
15. Медведев, М. В. Пренатальная эхография / под ред. М. В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – 560с.
16. Перевышина, О. Р. Осциллометрические показатели в комплексной оценке тяжести гестоза / О. Р. Перевышина, Б. Е. Гребенкин, Е. В. Трубин // Пермский мед. журн. – 2008. – Том 25, №1. – С.112-115.
17. Пестрикова, Т. Ю. Микроциркуляция при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития гестоза / Пестрикова Т. Ю. [и др.] // Росс. вестн. акуш.-гинеко. – 2003. - №6. – С. 4-7.
18. Сидоренко, В. Н. Амбулаторная диагностика и лечебно-профилактическая помощь при беременности, осложненной гестозом: метод. рекомендации / В. Н. Сидоренко, Л. Ф. Можейко. – Минск: БГМУ, 2007. – 14 с.
19. Сидорова, И. С. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе / И. С. Сидорова [и др.] // Росс. вестн. акуш.-гинеко. – 2010. - №5. – С.24-27.
20. Сидорова, И. С. Гестоз : учебн. пособие / И.С. Сидорова. - М.: Медицина, 2007. – 340 с.
21. Фролова, М. А. Иммуно-гормональные критерии прогнозирования гестации / М. А. Фролова [и др.] // Вестн. НГУ. – 2007. – Том 5, №3. – С.112-114.
22. Черненко, Т. М. Патогенетические аспекты нарушения функционального состояния почек при гестозе / Т. М. Черненко, И. А. Блощинская // Дальневост. мед. журн. – 2007. - №2. – С. 116-118.
23. Шакирова, Э. М. Оценка анализов крови в общей врачебной практике / Э. М. Шакирова, Э. И. Землякова // Практ. ме-на. – 2011. - №1. – С. 25-28.
24. Шалина, Р. И. Гестоз и возможность его прогнозирования в ? триместре беременности / Р. И. Шалина [и др.] // Вест. Рос. ун-та дружбы народов. – 2009. - №7. – С. 11-16.
25. Gomez, O., Martinez J.M., Figueras F. et al. Multivariate analysis of uterine artery Doppler parameters and clinical risk factors at 11-14 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia and its associated complications / O.Gomez [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 313-314.