

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**МОИСЕЕВА
ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ОЦЕНКА ВАЗОМОТОРНОЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ
ЭНДОТЕЛИЯ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ И КОРРЕКЦИИ
ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация
На соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор В.А. Мельников

Самара – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	12
1. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии (обзор литературы)	12
1.1 Современные представления о физиологических функциях эндотелия	12
1.2 Сосудистые осложнения гестации и их диагностика	19
1.3 Методы диагностики и терапии преэклампсии	30
2. Материал и методы исследования	33
2.1 Общая характеристика выделенных групп женщин	33
2.2 Общеклинические методы обследования женщин выделенных групп	35
2.3 Методы анализа состояния фетоплацентарной системы у беременных на основании ультразвукового сканирования и доплерометрии	36
2.4 Метод ультразвуковой импедансометрии плечевой артерии	38
2.5 Метод определения эндотелина-1 в сыворотке крови	39
2.6 Методы статистической обработки результатов исследования	40
3. Результаты собственных наблюдений	41
3.1 Медико-социальная характеристика женщин, включенных в группы до наступления настоящей беременности	41
3.1.1 Социальные показатели женщин сравниваемых групп	41
3.1.2 Гинекологический и акушерский анамнез	44
3.1.3 Соматический анамнез	53
3.2 Функциональные показатели эндотелия в динамике физиологической и осложненной беременности у женщин	56
3.2.1 Показатели пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в сочетании с оценкой уровня эндотелина-1 у женщин с физиологической беременностью	56

3.2.2 Показатели пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в сочетании с оценкой уровня эндотелина-1 у женщин с преэклампсией различной степени тяжести	62
3.3 Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с измененной пробой с реактивной гиперемией плечевой артерии	71
3.3.1 Характер течения беременности у женщин выделенных групп в зависимости от показателей пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии и уровня эндотелина-1 в сыворотке крови	71
3.3.2 Мониторинг функциональных показателей эндотелия в процессе комплексной терапии преэклампсии	79
3.3.3 Исходы беременности и состояние новорожденных	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
4.1 Итоги выполненного исследования	86
4.1.1 Обсуждение полученных результатов	86
4.1.2 Выводы	105
4.2 Практические рекомендации	107
4.3 Перспективы дальнейшей разработки темы	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	137
ПРИЛОЖЕНИЯ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

До настоящего времени сосудистые нарушения остаются одной из главных причин гестационных осложнений, в том числе материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Сидорова И.С. и соавт., 2015, Jim B., 2010 и др.].

Патогенез гестационных осложнений связан с нарушением структуры и функции эндотелия, поскольку при воздействии агрессивных факторов изменяется продукция, действие, разрушение эндотелиальных вазоактивных факторов с одновременной аномальной сосудистой реактивностью, изменениями в структуре и росте сосудов [Макацария А.Д. и соавт., 2006, Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., 2008, Karthikeyan V. J., Lip G.Y., 2011 и др.]. Основной особенностью активированного эндотелия является нарушение баланса между сосудорасширяющими, такими как простациклин и оксид азота, и сосудосуживающими агентами, представителями которых являются эндотелин, тромбоксан [Целкович Л.С. и соавт., 2011, Lamarca B., 2010 и др.].

Степень разработанности темы исследования

«Оксидативный стресс», который возникает в результате истощения антиоксидантной системы организма в целом на фоне ишемии тканей, является одной из основных причин повреждения эндотелия [Ходжаева З.С. и соавт. 2013, Sharma J.B., Bahadur A. et al., 2006 и др.]. Системная эндотелиальная дисфункция влечет за собой нарушение микроциркуляции и гипоксию тканей, которая, в свою очередь, увеличивает степень сосудистых микронарушений. Данные изменения приводят к полиорганной дисфункции и определяют клинику гестационных осложнений [Мельников В.А., 2002, Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2013, Shamshirsaz, Paidas M., Krikun G., 2012 и др.].

Несмотря на имеющиеся разработки в плане диагностики и прогноза гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, вопросы раннего распознавания дезадаптации и запуска патологических механизмов, вызывающих дестабилизацию сосудистого тонуса, продолжают широко обсуждаться

в литературе. В отдельных работах имеются сведения об изменениях концентрации эндотелина-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом [Капустин Р.В. и соавт., 2013], однако эти работы направлены больше на подтверждение эндотелиальной дисфункции как проявления метаболических нарушений. Ряд исследований посвящен прогнозу развития преэклампсии в ранние сроки беременности [Курочка М.П. и соавт., 2011, Давидян Л.Ю. и соавт., 2015, Mutter W.P. и соавт., 2008], однако в этих работах акцентируется внимание на цитокиновой составляющей эндотелиоза, а также изменениях кровотока маточно-плацентарного комплекса.

Принимая во внимание вышеизложенное, ранняя диагностика дисфункции эндотелия в период беременности, а также мониторинг коррекции проводимых терапевтических мероприятий являются значимыми и определяют цель настоящего исследования.

Цель исследования: оптимизация ранней диагностики и прогнозирования степени тяжести преэклампсии, основанная на показателях вазомоторной функции эндотелия.

Для достижения поставленной цели были выделены и решены следующие **задачи:**

1. Выделить группы женщин с преэклампсией различной степени тяжести, определив у них функциональное состояние эндотелия, и сопоставить полученные показатели с данными женщин с физиологической беременностью и здоровыми небеременными женщинами аналогичной возрастной группы.
2. Выявить изменения функции эндотелия путем проведения пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в сопоставлении с содержанием эндотелина - 1 в сыворотке крови у женщин с преэклампсией.
3. Оценить характер течения беременности и родов у женщин с преэклампсией в зависимости от типа ремоделирования сосудов и содержания эндотелина -1 в сыворотке крови.
4. Проанализировать исходы беременности у женщин выделенных групп в зависимости от типа ремоделирования сосудов.

5. Определить влияние современных методов терапии на состояние эндотелия у женщин с преэклампсией.

Научная новизна работы

В работе впервые проведена диагностика функции эндотелия у женщин с физиологическим и осложненным преэклампсией течением беременности в сочетании с определением содержания эндотелина -1 в сыворотке крови. Выявлены нормы сосудистого ремоделирования после проведения пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии при физиологической беременности.

Выделены типы патологического ремоделирования сосудов, определяющие тактику ведения беременности и времени родоразрешения женщин с преэклампсией различной степени тяжести. Определена диагностическая ценность пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии, позволяющая на ранних сроках беременности выделить группу женщин с высоким риском развития преэклампсии и, соответственно, начать профилактику осложнений.

Доказано, что при относительной нормализации вазомоторной функции эндотелия при посиндромном лечении преэклампсии до родоразрешения, истинное состояние эндотелия сосудов и возможность прогрессирования преэклампсии определяется уровнем эндотелина-1 в крови, высокие уровни которого определяют тяжесть течения преэклампсии.

Теоретическая и практическая значимость

Предложенный метод - ишемическая проба плечевой артерии - позволил получить объективную информацию о функциональном состоянии эндотелия на различных сроках беременности. Определение эндотелина -1 в совокупности с проведением ишемической пробы плечевой артерии позволило прогнозировать развитие преэклампсии, а также контролировать эффект от проводимого лечения с выбором срока родоразрешения, что, в свою очередь, снижает неблагоприятные исходы как для женщины, так и для плода.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по оценке вазомоторной и физиологической функций эндотелия в прогнозе развития преэклампсии и коррекции выявленных нарушений, степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали пациенты с преэклампсией различной степени тяжести. В процессе исследования использованы следующие методы: медико-социологические - для выделения сравниваемых групп женщин, общеклинические, ультразвуковые (предусматривающие пренатальную эхографию, доплерометрию), импедансометрия плечевой артерии, определение эндотелина -1 в сыворотке крови. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Положения, выносимые на защиту.

1. При высоком риске сосудистых осложнений, связанных с беременностью, дисфункция эндотелия выявляется с помощью ишемической пробы в сочетании с определением эндотелина- 1 в начале беременности.
2. Степень вазомоторной дисфункции эндотелия определяет тяжесть течения преэклампсии независимо от проводимых мер профилактики.
3. Улучшение ремоделирования сосудов на фоне проводимой терапии не является критерием излеченности преэклампсии, но в сочетании с показателями эндотелина-1 в сыворотке крови может определять возможность пролонгирования беременности до сроков жизнеспособного плода.

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации по вопросам диагностики и терапии преэклампсии у женщин внедрены в лечебно – диагностическую работу в Перинатальном центре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени

В.Д. Середавина», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции», родильном доме Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница №2 имени Н.А.Семашко».

Разработана и апробирована методика проведения и трактовки результатов ишемической пробы плечевой артерии у женщин с преэклампсией, позволяющая на ранних сроках беременности выявить дисфункцию эндотелия и в сочетании с определением содержания эндотелина-1 в сыворотке крови определить тактику ведения беременных в зависимости от типа реакции ремоделирования сосудов.

Ряд теоретических положений, сформулированных в диссертации, используется в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 1 и № 2 ГБОУ ВПО СамГМУ. Более подробно материалы исследований излагаются при проведении семинарских занятий с интернами, ординаторами, врачами базовых учреждений, аспирантами.

Личный вклад автора заключается в проведении проспективного обследования 478 женщин, из которых 304 беременных женщины в дальнейшем не вошли в группы сравнения в связи с наличием хронической экстрагентальной патологии, искажающей результаты исследования. В настоящее исследование вошли 132 беременных женщины, из которых у 69 беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести (основная группа), а у 63 беременность протекала физиологически (группа сравнения). В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровые небеременные женщины аналогичного возраста для определения показателей сосудистого ремоделирования и сравнения их с сосудистыми изменениями, сопровождающими физиологическую беременность. Дальнейшее обследование проводилось у 174 женщин репродуктивного возраста. Методика клинического обследования женщин помимо сбора анамнеза и объективного исследования, проводимого согласно стандартам МЗ РФ, включала проведение ишемической пробы плечевой артерии и определение эндотелина-1 в сыворотке крови. У всех женщин собраны медико - социологические данные по специально разработанной анкете (Приложение 1).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично автором.

Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии №1: «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (регистрационный номер 01201053583).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 1 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины) паспорта специальности.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом Совете лечебного факультета ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», заседаниях Комиссии по родовспоможению при Министерстве здравоохранения Самарской области, на Днях специалиста Министерства здравоохранения Самарской области, конференциях, посвященных актуальным вопросам акушерства, гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики, Поволжском региональном научном форуме по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети», на образовательных мероприятиях Министерства здравоохранения Самарской области, на междисциплинарных

конференциях Самарской области, Ульяновской области, Республики Мордовии, на заседаниях и семинарах Самарского отделения Российской Ассоциации акушеров - гинекологов.

По теме диссертации сделаны доклады на:

- Обществе врачей ультразвуковой и функциональной диагностики Самарской области, 21.04.2010 г;

- Дне специалиста: «Тактика ведения беременных женщин после применения ВРТ», Самара, 2010 г;
- Дне специалиста: «Актуальные вопросы репродукции», Самара, 2011 г;
- конференции: «Современные технологии эхографии в диагностике новообразований», Самара, 2012 г;
- конференции: «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья», Самара, 2012 г;
- Образовательной неделе: «Профилактика врожденных пороков развития плода в первом триместре беременности», Самара, 2012 г;
- конференции: «Актуальные вопросы репродуктологии», Самара, 2012 г;
- Обществе врачей ультразвуковой и функциональной диагностики, Самара, 21.04.2013 г;
- конференции: «Актуальные вопросы репродуктологии», Самара, 2013 г;
- заседании Всероссийского клуба специалистов по невынашиванию беременности, Самара, 2014 г;
- конференции «Актуальные вопросы репродукции. Взаимодействие репродуктологов и акушеров-гинекологов женских консультаций и стационаров», Самара, 2014 г;
- циклах Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» в г. Самаре, г. Тольятти, г. Сызрани;
- VI межрегиональной конференции по лечению бесплодия, Самара, 2015 г;
- Поволжском региональном научном форуме по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети», Самара, 2015 г;

- Междисциплинарном Форуме «Модифицируемые факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний. Современные возможности их коррекции», Самара, 2015 г.

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1, 2, ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный университет» 02.09.2015г.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ в материалах всероссийских, областных и региональных научно – практических конференций, из них 5 в журналах ВАК, 7 в центральных и местных журналах. Получены патент РФ на полезную модель № 115195 от 27.04.2012г., патент РФ на изобретение № 2521359 бюллетень 18 от 27.06.2014, рационализаторское предложение № 539 от 24 января 2007 г.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, основной части, заключения, указателя литературы, списка сокращений, приложений.

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 263 источника из них 89 отечественных и 174 зарубежных.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления о физиологических функциях эндотелия

Несмотря на достаточно серьезный прогресс в развитии акушерства и гинекологии за последние 100 лет, одной из самых главных нерешенных проблем, связанных с беременностью, продолжает оставаться гестоз или преэклампсия [1, 30, 148, 177, 217].

Классическое определение преэклампсии характеризует ее как осложнение беременности, проявляющееся полиорганной функциональной недостаточностью, обусловленной расстройствами общего кровообращения [26, 88, 90, 147, 225, 241].

Согласно статистическим данным, преэклампсия встречается у 2 - 8% беременных в развитых странах и превышает 20% в развивающихся странах [32, 34, 35, 193]. В России, несмотря на проведение определенных реформ здравоохранения и изменения подходов к ведению беременности, частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных преэклампсии из года в год увеличивается и достигает 16—18% [59, 64]. По данным отечественных авторов, преэклампсия занимает 3-4-е место в структуре летальности у беременных [38, 45].

На ее долю приходится до 25% случаев материнской и до 12% перинатальной смертности [48, 56, 125, 178]. Перинатальные последствия преэклампсии достаточно велики. Так, преждевременные роды у женщин с преэклампсией регистрируются в каждом третьем случае, а перинатальная заболеваемость достигает высоких цифр [129, 132, 140].

Высокая частота материнской и перинатальной заболеваемости и смертности объясняется отсутствием точных знаний о патогенезе заболевания и, как следствие, отсутствием ранних и достоверных диагностических критериев, действенных мер лечения и профилактики.

В литературе последних лет, особенно касающейся механизмов развития таких осложнений беременности, как преэклампсия или недостаточность фето-

плацентарного комплекса, все большее внимание уделяется вопросам состояния эндотелия сосудов [157, 161, 167, 210, 211]. Широко обсуждаются реакции эндотелия на участие иммунного регулирования сосудистого тонуса, приведены доказательства генетического фактора в формировании эндотелия [168, 170]. Имеются сведения о влиянии различных экзогенных и эндогенных факторов на формирование сосудистого ответа женского организма [172, 173, 177]. Несомненно, гормональные колебания, в том числе и половых стероидов, также оказывают определенное влияние на сосудистые реакции и функциональное состояние эндотелия [180, 186].

Из исследований физиологии известно, что артериальная стенка состоит из трёх основных слоёв: интимы, меди (гладкая мускулатура) и адвентиции (наружный слой), содержащей кровеносные сосуды, питающие саму стенку - *vasa vasorum*, а также нервные окончания [202, 205].

Основным компонентом интимы является эндотелий (или эндотелиальная выстилка), который представляет собой единичный слой тонких клеток, обладающих крайне высокой метаболической и секреторной активностью [2, 28, 39, 218, 219].

Многими исследователями доказано, что эндотелий играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, обеспечивая тонкую регуляцию просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемого данным сосудом и т.д. [121, 197, 203, 207]. Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki «The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine», опубликованной в журнале *Nature* в 1980 году [138]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. При этом указывалось, что основная роль в этом процессе отводится клеткам эндотелия как "сердечно - сосудистому эндокринному органу, осуществляющему связь в критических ситуациях между кровью и тканями." [цит].

В течение последующих 35 лет было доказано, что эндотелий - это отнюдь не

пассивный барьер между органами и тканями, а активный орган, чья дисфункция является обязательным компонентом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний [136, 139, 158, 171, 243]. Вместе с тем, эндотелий участвует во всех воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, нарушениях метаболизма, формировании тромбоза, сахарном диабете, формировании и росте злокачественных опухолей и других патологических процессах, происходящих в организме, так или иначе связанных с регулированием органного кровотока [184, 208, 212, 213].

По своей массе эндотелий является достаточно объемным органом. Его общая масса составляет 1600-1900г, что по размеру сравнимо, например, с печенью. При этом основной функцией эндотелия является секреторная, осуществляемая посредством синтеза локально действующих медиаторов [228]. В связи с изложенным, эндотелий можно определить как один из самых значительных эндокринных органов человеческого организма [219, 220, 221].

Наиболее известными функциями эндотелия являются:

1. Высвобождение таких вазоактивных агентов, как оксид азота (NO), эндотелин.
2. Секреция факторов свертывающей и противосвертывающей системы, обеспечивающих регуляцию гемостаза, пролиферации клеток и сосудистого тонуса [146].
3. Регуляция иммунных реакций путем секреции антигенов иммунокомпетентными клетками, а также интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов).
4. Ферментативная активность, осуществляемая путем экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) - конверсия ангиотензина I (А-I) в ангиотензин II (А-II).
5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток посредством секреции эндотелиального фактора роста (ЭФР) и гепариноподобных ингибиторов роста.

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний. Сохранение целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например, ацетилхолина [245, 249, 251, 259].

Эндотелий ежесекундно подвергается внешнему воздействию со стороны множества факторов, являющихся стимулами "гормонального" ответа эндотелиальной клетки (то есть, синтеза и выделения целого ряда вазоактивных субстанций) [27, 215, 249, 252, 261, 264].

В ряде исследований были выделены основные факторы, стимулирующие клетки эндотелия:

1. Изменение скорости кровотока - увеличение напряжения сдвига (например, при артериальной гипертензии (АГ) поток крови, протекающей по сосуду в условиях повышенного артериального давления (АД), может повредить целостность эндотелиальной выстилки и привести к возникновению эндотелиальной дисфункции) [6, 151, 156, 250];

2. Циркулирующие и /или "внутристеночные" нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.) [12, 137, 248];

3. Факторы тромбоцитарного происхождения, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, аденозиндифосфат (АДФ), тромбин) [27, 262].

В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, в первую очередь, эндотелиального релаксирующего фактора (ЭРФ), который, как удалось установить, является оксидом азота, простациклина, эндотелиального фактора гиперполяризации (ЭГФ) [27, 49, 263]. Наибольшее значение, согласно современным воззрениям, придаётся оксиду азота, который имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и, соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд [219, 253, 255].

Важно отметить, что хотя оксид азота и является наиболее мощным из известных на сегодняшний день вазодилататором, его влияние не ограничивается дилатацией локального участка [212]. Так, оксид азота способен подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеинов низкой плотности, экспрессию молекул адгезии, "прилипание" моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукцию эндотелина и др. [206,209].

В определённых ситуациях (например, острая гипоксия или кровотечение) клетки эндотелия, напротив, становятся "причиной" вазоконстрикции, как за счёт снижения продукции оксида азота, так и вследствие усиленной выработки веществ с вазоконстрикторным эффектом - эндотелина-1 (одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения), сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простаноидов типа тромбоксана – АII [153, 191, 197, 222].

Основная точка приложения как расслабляющих, так и констрикторных факторов - подлежащие под эндотелием гладкомышечные клетки, однако данные факторы могут выделяться в просвет сосуда и действовать на близлежащие эндотелиальные клетки (эта способность определяется как паракринная активность) [189].

Вместе с тем, при длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и др.) происходит постепенное истощение эндотелиальных резервов и возникает его дисфункция [164, 181].

В современной фундаментальной науке ключевая роль в инициации повреждения эндотелия отводится так называемому оксидативному стрессу - процессу, заключающемуся в накоплении внутри клеток свободных радикалов, обладающих крайне неблагоприятным влиянием на функцию и целостность клетки (помимо окислительного стресса самостоятельное влияние могут оказывать липопротеины низкой плотности, никотин) [154]. Процессы накопления свободных радикалов, в свою очередь, активируются при

ишемии/гипоксии. Эндотелиальная дисфункция - достаточно многосторонний процесс, основными проявлениями которого являются следующие моменты:

1. Нарушение биодоступности оксида азота;
2. Подавление экспрессии/инактивация эндотелиальной NO синтазы (фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина) и снижение синтеза оксида азота;
3. Понижение плотности мускариновых рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток, раздражение которых в норме приводит к синтезу оксида азота;
4. Повышение деградации оксида азота, разрушение которого наступает прежде, чем вещество достигнет своего места действия (так действует, например, супероксидный анион, один из продуктов оксидативного стресса);
5. Повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток;
6. Повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций;
7. Нарушение целостности эндотелия при тяжёлом его поражении, появление в интиме участков, лишённых эндотелиальной выстилки (деэндотелизация). Это приводит к тому, что нейрогормоны, минуя эндотелий, и тем самым непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение [15, 155].

В целом, суть эндотелиальной дисфункции можно сформулировать следующим образом: те вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами через взаимодействие с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелия и выделения последним оксида азота, при дисфункции эндотелия не способны больше оказывать своё релаксирующее действие и могут даже, наоборот, вызывать спазм.

Таким образом, происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной "дилатирующей" способности эндотелия, в результате чего преимущественным "ответом" эндотелиальных клеток на обычные же стимулы становится вазоконстрикция. Именно извращённая реакция эндотелия на те или

иные вазодилатирующие стимулы легла в основу разработки и внедрения в клиническую практику тестов по оценке степени выраженности эндотелиальной дисфункции.

Несмотря на многогранность проявлений эндотелиальной дисфункции, клинически её проявления достаточно стандартны и, в основном, касаются последствий сосудистого спазма, приводящего к ишемизации тканей и органов [13, 16].

Поскольку целью настоящей работы является определение участия эндотелия в формировании преэклампсии беременных, которая многими исследователями связывается с изменениями в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), эндотелиальная дисфункция была нами рассмотрена как один из факторов хронической гиперактивации РААС [20, 21, 224].

Известно, что большая часть ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) расположена непосредственно на мембране эндотелиальных клеток. Считается, что до 90% всего объёма РААС приходится на органы и ткани (и всего лишь 10% - на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место. В связи с изложенным, гиперактивация тканевой РААС приводит к эндотелиальной дисфункции [25, 37].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина-II, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие посредством стимуляции AT-I - рецепторов гладкомышечных клеток сосудов [51, 61]. Другой механизм, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией, связан со способностью АПФ ускорять деградацию брадикинина [52, 54]. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B2 рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [57, 60].

Как известно, оксид азота и ангиотензин-II являются антагонистами по механизму воздействия на сосудистую стенку. Если оксид азота представляет собой "биологический вазопротектор" (вазодилатирующее и антипролиферативное действие, подавление выработки молекул адгезии и самой адгезии клеток воспаления и тромбоцитов, блокада синтеза эндотелина и инактивация супероксидных анионов), то ангиотензин-II оказывает прямо противоположный эффект [96, 110, 249]. Таким образом, при повреждённом эндотелии происходит резкое нарушение баланса оксида азота/ангиотензина II в сторону уменьшения первого и повышения последнего [62].

Степень выраженности такого дисбаланса определяет скорость процессов сосудистого ремоделирования. Всё это обосновывает возможность диагностики степени сосудистых нарушений и позволяет медикаментозно корректировать выявленное нарушение [63, 97].

Соответственно, чем выше содержание оксида азота, тем эндотелий устойчивее к тому или иному повреждающему стимулу [70, 85]. Из всего множества взаимодействующих с эндотелиальной поверхностью медиаторов именно брадикинин (через стимуляцию брадикининовых рецепторов) является одним из самых мощных стимулов синтеза и высвобождения оксида азота. Влияние брадикинина может реализоваться также через образование ещё одной вазорелаксирующей субстанции - эндотелиального фактора гиперполяризации (ЭГФ), которому также предписывают некоторые вазопротекторные свойства [67, 68].

Таким образом, физиологические свойства эндотелия определяют стабильность не только сосудистого русла, но и системы свертывания крови, а так же иммунную компетентность сосудистой системы. В период беременности, когда на сосудистое русло приходится основная нагрузка, состояние эндотелия заслуживает особого внимания, поскольку именно его компенсаторные возможности определяют перспективы развития гестации [69]. Далее нами рассмотрены последствия сосудистой декомпенсации, связанные с беременностью.

I.2. Сосудистые осложнения гестации и их диагностика

Как было сказано выше, патогенез гестационных осложнений связывают с

сосудистой дисфункцией, а, следовательно, с изменениями состояния эндотелия.

Причины этих изменений до настоящего времени широко обсуждаются в литературе.

Доказано, что одна из ведущих причин морфологических и функциональных нарушений эндотелия – «оксидативный стресс», пусковым механизмом которого является истощение на фоне ишемии тканей антиоксидантной системы организма [72, 120]. Системная дисфункция эндотелия вызывает генерализацию процесса нарушения микроциркуляции, что, в свою очередь, усугубляет гипоксию тканей и, как следствие, повреждение микрососудов. [93, 141]. Данные изменения приводят к полиорганной дисфункции и определяют клинику преэклампсии.

Вместе с тем остается дискуссионным вопрос: что вызывает повреждение эндотелия при преэклампсии? Ряд авторов предполагает, что изменения начинаются с плаценты и обусловлены снижением плацентарной перфузии [94, 95, 142, 145, 198]. Другой причиной считают уже имеющиеся до наступления беременности нарушения в материнском организме, определяющие развитие эндотелиальной дисфункции вследствие срыва адаптации при гестационной нагрузке [133, 134].

Сторонники плацентарного фактора, как определяющего в развитии гестационных осложнений, объясняют свою точку зрения следующим: по срокам преэклампсия формируется позже начала функционирования плаценты, и «гиперплацентоз» подобен явлениям при пузырном заносе, отеком синдроме плода, многоплодной беременности [112, 143]. В легких женщин, умерших от эклампсии, обнаружены клетки трофобласта [155].

При исследовании плацент женщин с преэклампсией было найдено, что синцитиотрофобласт, конкретно, микроворсинки его мембран, ингибирует пролиферацию клеток эндотелия *in vitro*. Кроме того, при преэклампсии, равно как и при беременности с хромосомной патологией плода, концентрация внеклеточной ДНК в плазме беременной изменена. Выявлена связь между повышением циркулирующей эмбриональной ДНК и внеклеточной материнской ДНК с тяжестью преэклампсии [158, 164, 200].

Участие плаценты в развитии эндотелиальной дисфункции в современной

литературе обсуждается по следующим основным позициям: плацентарная ишемия, иммунная дисфункция, системная воспалительная реакция, нарушение синтеза липопротеинов и материнский фактор. Часть клиницистов придерживается мнения, что перечисленные механизмы развития преэклампсии дополняют друг друга [130, 172, 175].

По мнению Оксфордской группы исследователей, которые определяют ишемию плаценты как плацентарную болезнь – имеется две её стадии: на первой стадии развития плацентарной болезни в патологический процесс вовлекаются спиральные артерии, что приводит к недостаточному кровоснабжению плаценты. Авторами указано, что при образовании эндотелиального слоя спиральными артериями, формирующими плацентарный кровоток, обнажаются субэндотелиальные структуры. Это может послужить причиной неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии, что вызовет неполноценную перфузию плаценты [180].

Вторая стадия подразумевает прогрессирующую плацентарную ишемию. Изолированно эта гипотеза имеет существенный недостаток: если рассматривать ишемию плаценты как причину эндотелиальной дисфункции, то клинические проявления преэклампсии со стороны матери и плода должны носить симметричный характер, что далеко не всегда наблюдается. С другой стороны, хронология развития клинических проявлений преэклампсии не соответствует стадиям развития плацентарной ишемии [185, 188].

В большом количестве работ выявлена эндотелиальная дисфункция уже с 11-12 недель гестации, до начала проявления ишемии плаценты [192, 201].

Относительная «гипоксия» трофобласта в первом триместре гестации является нормальной, и эта относительная "гипоксия", вероятно, обладает физиологической значимостью.

Предполагается, что недостаток кислорода нарушает функцию трофобласта со второго триместра беременности. Причем, у женщин с преэклампсией к концу беременности морфологические изменения в плаценте (в частности, в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте) подтверждают наличие гипоксии. В то же

время при нормальном течении гестационного процесса явных морфологических проявлений гипоксии плаценты не выявляется, несмотря на подтвержденную «гипоксию» трофобласта в первом триместре беременности [110, 193, 196].

Что касается иммунной дезадаптации, то сторонники этой гипотезы предполагают, что процесс образования и прикрепления плаценты находится под жестким иммуногенетическим контролем, необходимым для прогрессирования беременности. Исследователи опираются на полученные данные о существовании определенной разницы в HLA- системе плода и матери как донора и реципиента. HLA – система в данном случае рассматривается как пример комплекса генов гистосовместимости [202, 214].

Отмечено, что HLA-E и HLA-F синтезируются на протяжении всей жизни человека, начиная с внутриутробного периода развития, и присутствуют во многих тканях организма. При этом клетки межворсинчатого трофобласта продуцируют несколько видов молекул класса HLA: HLA -C, HLA -E и HLA-G. Известно, что HLA-G – это основной антиген гистосовместимости. Он вырабатывается лишь клетками межворсинчатого трофобласта и имеет функцию страхования последнего от недостаточной материнско-плодовой иммунной толерантности. При необходимости данный антиген обеспечивает достаточный уровень инвазии трофобласта. Иммуногенетические механизмы, участвующие в появлении и проявлении преэклампсии, обеспечивают стойкую материнскую иммунную толерантность на протяжении всей беременности за счет принадлежности трофобласта к главному комплексу гистосовместимости (МНС) 1 класса в спиральных артериях. Кроме того, в обеспечении роста и инвазии трофобласта участвуют множество децидуальных клеток, в частности маточные большие зернистые лейкоциты. Данные клетки в ответ на экспрессию HLA-C вырабатывают цитокины, способствующие нормальному развитию и функционированию трофобласта. Установлен ряд цитокинов, участвующих в развитии беременности с малых сроков. Это интерлейкин 1 (IL-1), фактор некроза опухоли альфа (TNF-а), трансформирующий фактор роста бета (TGF-в), гранулоцитарно - макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон-гамма (IFN-Y), и колониестимулирующий фактор -1 (CSF-1).

Практически все из них, кроме последнего, могут ингибировать рост трофобласта за счет угнетения синтеза ДНК трофобласта [122, 216, 251].

При этом IL-1, GM-CSF и IL-6, наоборот, стимулируют рост трофобласта. Цитокины находятся в непосредственной связи с простагландинами и кортикостероидами. При гипоксии включаются механизмы их взаимодействия для нормализации поступления кислорода к плоду за счет повышения проницаемости плацентарного барьера. Облегчает доступ цитокинов в материнский кровоток непосредственный контакт ворсин хориона с последним [3, 7, 124, 221].

В свою очередь, повышение проницаемости сосудов вызывает развитие синдрома генерализованной эндотелиальной дисфункции [9, 36].

Те исследователи, которые основным механизмом патогенеза преэклампсии определяют системную воспалительную реакцию, придают большое значение ростковым факторам, растворимым рецепторам апоптоза, хемокинам, цитокинам, адгезивным молекулам [24, 41, 111, 114].

Авторы утверждают, что клетки эндотелия при воздействии липополисахаридов и цитокинов подвергают экспрессии Е- и Р-селектин. Последние оседают на лейкоцитах, замедляя их движение. Лейкоциты хаотично прикрепляются к клеткам эндотелия. Макрофаги, выделяя хемокины, также оседают на эндотелиоцитах. Контактируя с лейкоцитами, макрофаги активируют их за счет воздействия на интегрины. Интегрины способствуют адгезии и миграции лейкоцитов через эндотелий, включаясь в изменение работы системы гемостаза и воспалительных реакций [229, 232].

Отметим, что на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений факт наличия иммунологических изменений у беременных с преэклампсией. Но первичны ли они либо являются следствием преэклампсии [231, 234]?

Проводя параллели между изложенными гипотезами, часть исследователей объясняют развитие преэклампсии со следующих позиций: скорее всего, причиной появления нитей фибрина, иммунных комплексов и иммуноглобулинов в сосудах хориона и децидуальных сосудах является их окклюзия [236, 244]. Изменения оксидативного стресса при преэклампсии, выработки цитокинов объясняются

ишемией плаценты [245, 257].

Сторонники гипотезы, объясняющие развитие преэклампсии с точки зрения нарушения синтеза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), придерживаются мнения, что увеличение содержания ЛПНП значительно снижает противоксическую активность плазмы [119]. Уровень свободных жирных кислот (РРА) при преэклампсии повышается еще до клинических проявлений, с 15-16 недель гестации. В сыворотке крови у женщин с преэклампсией соотношение между РРА и альбумином выше, чем при физиологической беременности, липолитическая активность также увеличена. Это приводит к повышению захвата РРА клетками эндотелия. Высокий уровень РРА уменьшает поступление простаглицлина и связывается с альбумином, теряя свои антиоксические свойства. Следовательно, у беременных с преэклампсией имеется снижение противотоксической активности альбумина, что приводит к накоплению триглицеридов в клетках эндотелия, повреждая их [117, 235].

Увеличенный уровень РРА и накопление триглицеридов эндотелиальными клетками при преэклампсии в некоторых работах рассматривается как проявление оксидативного стресса, определяемого цитокинами. Причиной стресса могут быть либо активизированные лейкоциты, либо ишемия плаценты, либо оба фактора вместе [223, 230].

Усугубляет дисфункцию эндотелия ингибирование синтеза простаглицлина за счет влияния свободных радикалов и перекисей липидов. Оксид азота соединяется со свободными радикалами, в результате чего образуется пероксинитрит, окисляющий арахидоновую кислоту. В данном процессе образуются P2 – изопростаны, которые являются вазоконстрикторами и проявляют еще и антиаитрийуретический эффект. Таким образом, оксидативный стресс при преэклампсии выражается дисбалансом между антиоксидантными и прооксидантными реакциями с преобладанием прооксидантов, действие которых приводит к повреждению клеток и тканей организма [207, 226]. Наличие свободных кислородных радикалов запускает формирование липидных пероксидов. Данный процесс становится автономным при его активации. В то же время известно, что именно уровень липидных пероксидов

прямо коррелирует с уровнем артериального давления [11, 18].

В тромбоцитах и эритроцитах также найден повышенный уровень липидных пероксидов. Известно, что липидные пероксиды ингибируют простаглицлин-синтазу, но стимулируют синтазу простаглицдина Н. В результате данных процессов высокий уровень липидных пероксидов способствует увеличению тромбоцитарного тромбоксана А2 (ТхА2), вызывая тромбообразование. Пероксиды липидов повышают высвобождение ингибитора активатора плазминогена 1 и тромбина, уменьшают эндотелиальное количество тканевого активатора плазминогена и антитромбина [73, 79]. Увеличивая проницаемость белков, липидные пероксиды содействуют появлению протеинурии и отеков.

Активированные лейкоциты при преэклампсии являются одними из основных источников свободных радикалов кислорода. Они же необратимо преобразовывают ксантиндегидрогеназу в ксантинооксидазу клеток эндотелия за счет действия цитокинов. Эластаза и свободные радикалы работают как синергисты, повреждая клетки эндотелия. При этом сама плацента при преэклампсии - дополнительный источник свободных радикалов. Доказана корреляция повышенной продукции ТхА2 с образованием липидных пероксидов [80, 83].

Имеется гипотеза, что свой вклад при преэклампсии в развитие оксидативного стресса вносят цитокины, особенно TNF-а. Продукцию TNF-а ингибируют антиоксиданты посредством воздействия на глутатионпероксидазу, которая является эндогенным модулятором продукции TNF-а. В митохондриях TNF-а высвобождает кислородные радикалы, снижая электрический заряд, потенцируя образование липидных пероксидов [86].

Таким образом, оксидативный стресс при преэклампсии и повышение количества ЛПНП связаны друг с другом и коррелируют с уровнем гипоксии как результатом плацентарной ишемии и иммунной дезадаптации [246].

Отмечено, что при преэклампсии изменения со стороны децидуальных сосудов подобны атеросклеротическим повреждениям. И в том, и в другом случаях стенки сосудов с явлениями фибриноидного некроза и признаками окисленных ЛПНП, а именно с пенистыми клетками, загруженными липидами [104].

Беременность уже сама по себе является источником оксидативного стресса. При наступлении беременности количество липидных пероксидов возрастает [89, 103, 107].

В то же время, изменения, имеющиеся до беременности в организме матери, также могут способствовать запуску механизмов развития преэклампсии, действуя, как самостоятельный путь либо в комплексе с развивающейся эндотелиальной дисфункцией, вызванной рассмотренными выше причинами.

Выделяют следующие факторы материнской составляющей: избыточная масса тела, нейрообменно-эндокринный синдром (НЭОС), артериальная гипертензия, патология почек, сахарный диабет и некоторые другие. В основе данных состояний лежит дисфункция эндотелия [28, 108].

Так, перекисное окисление липидов увеличивается при ожирении, сахарном диабете, нейрообменно-эндокринном синдроме за счет повышенного уровня липидов, присущего данным состояниям, и агрессивно воздействует на эндотелий [8].

Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии является повреждающим агентом для капилляров клубочков, вызывая протеинурию, а в дальнейшем и почечную недостаточность [19].

Доказано, что последствия при преэклампсии с имеющейся догестационной дисфункцией эндотелия разнятся с последствиями при преэклампсии без экстрагенитальной патологии, сопутствующей беременности [76, 136].

Например, частота сахарного диабета и артериальной гипертензии в дальнейшем у женщин с преэклампсией в анамнезе выше по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала нормально [28, 257]. Артериальная гипертензия отмечалась в два раза чаще у повторнородящих женщин с преэклампсией в прошлом. Сахарный диабет дебютировал в четыре раза чаще по сравнению с популяционными значениями, как у повторнородящих, так и у первородящих женщин с преэклампсией.

Отмечено, что прогноз возникновения преэклампсии при последующей беременности особенно неблагоприятен в случае раннего развития преэклампсии в предыдущей беременности, до 28 недель [31, 33, 140, 174, 176]. В таких случаях

имеются высокие риски как для плода, так и для матери.

Имеются предположения возникновения механизма патологического процесса на уровне общей дисфункции эндотелия при сочетании плацентарных и материнских факторов в стадии сниженной перфузии плаценты, что и приводит к наиболее тяжелым последствиям, как для матери, так и для новорожденного [47, 66, 77, 165, 191].

Последние исследования, посвященные развитию преэклампсии и эндотелиальной дисфункции, касаются генетических механизмов этой патологии. С точки зрения генетической предрасположенности исследуются случаи семейных преэклампсий. Установлено, что семейная преэклампсия по материнской линии в 4 раза увеличивает риск его развития у дочери, на основании чего исследователи предлагают включить вопрос о семейном анамнезе преэклампсии в практику клинициста [10]. Вместе с тем многие авторы подвергают сомнению материнскую модель наследования и считают причиной эмбриональные гены. Однозначна роль генов плода в материнской дезадаптации. Доказательством этому служит сочетание пузырного заноса, тройни, трисомии по 13 паре с преэклампсией.

Существуют исследования, рассматривающие преэклампсию как результат эмбрионального и материнского взаимодействия генов [233, 237].

В результате проведенного многоцентрового исследования был доказан одинаковый по значимости вклад в риск возникновения преэклампсии как плода, так и матери. Выяснено, что именно отцовские гены обуславливают вероятность реализации развития преэклампсии. При наличии преэклампсии у первой супруги данного мужчины вероятность развития этого осложнения беременности у второй жены повышалась в 1,8 раз. Независимо от того, муж или жена в данной паре были рождены от женщины с преэклампсией во время беременности, их дети имели равные шансы на возникновение преэклампсии при их вынашивании. Существует мнение о преэклампсии как результате генетического конфликта между генами отца и матери [208].

Кроме того, рассматривается возможность генетической предрасположенности к иммунной дезадаптации. Оно основано на наблюдении, что преэклампсия – это,

прежде всего, осложнение первой беременности, и даже предшествующий настоящей беременности аборт снижает риск развития преэклампсии. Отмечено при этом, что с заменой партнера защитный эффект повторной беременности теряется. Исходя из этого, авторы делают вывод, что преэклампсия может быть скорее проблемой первичного отцовства, чем первобеременности. Также донорство спермы и донорство ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), аналогично измененному отцовству, могут приводить к повышению вероятности преэклампсии. Кроме того, некоторые исследователи выявили связь между длительностью половой жизни до наступления беременности и частотой преэклампсии [184].

Принимая во внимание наличие преэклампсии при первых беременностях и повышение риска возникновения преэклампсии при донорстве гамет в циклах ВРТ либо при смене полового партнера, можно думать о защитном ответе на отцовские гены или гены эмбриона. Имеются работы, в которых отмечается повышение риска развития преэклампсии при интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) после тестикулярной биопсии (ТБ), то есть при получении сперматозоидов для оплодотворения яйцеклеток без предыдущего контакта гамет. При использовании для ИКСИ спермы партнера, полученной обычным путем, либо спермы полового партнера для внутриматочной инсеминации (ВМИ) риски возникновения преэклампсии не повышались. В исследованиях, проведенных ранее, показано снижение риска преэклампсии даже при приобретенной оральной толерантности [127, 175].

Также существует мнение, что вырабатываемый эффект защиты предыдущей беременности от преэклампсии преходящий. Показано, что при наличии интервала между родами в 10 и более лет риск преэклампсии практически равен риску для первобеременной женщины. Вероятно, данный факт можно объяснить повреждением эндотелия, увеличивающимся с возрастом женщины либо повышением реализации предрасположенности к эндотелиальным повреждениям.

По поводу функции генов гистосовместимости у исследователей нет единого мнения [128]. В последних работах открыт геномный импринтинг или избирательная

экспрессия, в результате чего выраженный аллель одного родителя подавляет аллель другого. Геномный импринтинг объясняет наличие фенотипических различий ребенка и одного из родителей. Именно геномный импринтинг играет важную роль в нарушениях роста и поведения клеток. Предположительно, данная экспрессия генов связана со структурой наследования генов плода в пользу одного из родителей.

Больше данных за то, что для нормального развития трофобласта и мембран эмбриона необходим отцовский импринтинг генов. Одним из убедительных доказательств служит факт связи пузырного заноса с преэклампсией, учитывая, что трофобласт создан из хромосом отца [150].

Объяснение генетики преэклампсии на молекулярном уровне - достаточно серьезная задача. В большинстве случаев исследователи приходят к мнению, что преэклампсия - это мультифакториальное заболевание со множеством генетических предрасположенностей.

Биохимическую индивидуальность личности определяет генетический полиморфизм каждого человека, в основе которого лежат различные варианты структуры белков [71]. Те или иные сочетания дают риски реализации заболеваний. Вполне вероятно, что их реализация не наступит. Вариантные гены могут не проявлять себя. Но при определенных условиях, например, беременности, возможно возникновение патологических симптомов. Соответственно, вариантный ген является, практически, фактором риска, в частности, развития преэклампсии.

Большое внимание уделяется мутациям и полиморфизмам генов восприимчивости к развитию преэклампсии, в основном, материнских генов [116, 131, 148, 149].

Диагностика сосудистых нарушений, ассоциированных с преэклампсией, в современном акушерстве подразумевает как неинвазивные, так и инвазивные методы. До настоящего времени широко распространены функциональные пробы, позволяющие определить сосудистую нестабильность с достаточно ранних сроков беременности [5, 14, 23, 105, 179].

Ведение беременности в практическом акушерстве подразумевает такие обследования каждой беременной женщины, как взвешивание с последовательной

оценкой прибавки массы тела, измерение артериального давления и, при необходимости, суточный мониторинг давления [44]. Определение содержания белка в моче и анализ осадка мочи [163]. Ультразвуковое исследование состояния фетоплацентарного комплекса с доплетометрией маточных и плодовых сосудов также широко используется в акушерской практике [42, 74, 78, 189]. Кроме того, применяется доплерометрия сосудов матери, оценивается выраженность изменений сердечно - сосудистой системы при повышении артериального давления [115, 159]. При появлении признаков нефизиологических изменений в организме при перечисленных обследованиях возникает необходимость определения состояния клеточного состава крови, оценки показателей свертывания и исследования функции жизненно важных органов, особенно почек, печени и сердца [29, 58, 199, 242].

Современная диспансеризация беременных женщин позволяет достаточно рано выявить начавшиеся нарушения и определиться с тактикой ведения беременности. Вместе с тем, предсказать успешность проведения каких - либо профилактических или лечебных мероприятий достаточно сложно. Несмотря на это, последовательные исследования механизмов развития преэклампсии приводят к постепенной выработке средств ее предупреждения и лечения, о чем более подробно изложено в следующей подглаве.

1.3. Методы диагностики и терапии преэклампсии

Современные представления о профилактике и терапии преэклампсии основаны, прежде всего, на возможности ее раннего выявления и своевременной коррекции клинических проявлений [118, 144, 164, 243, 245]. Поскольку преэклампсия непосредственно связана с беременностью, и её прекращение ведет к устранению самой причины развития осложнения, целью лечебных мероприятий является пролонгация беременности до рождения жизнеспособного ребенка, а также профилактика и лечение последствий эндотелиальной дисфункции как у матери, так и у новорожденного [43, 82, 85]. В зависимости от срока беременности, в котором развилась преэклампсия, и степени тяжести её проявлений, тактика ведения таких беременных может значительно варьировать [29, 64]. Остановимся на основных принципах терапии преэклампсии и методах, используемых в современном

акушерстве.

Комплексная терапия преэклампсии проводилась в учреждении 3-й группы (уровня), согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения беременных с указанным осложнением и предусматривала: 1) снижение периферического сопротивления, 2) восстановление плацентарной перфузии, 3) увеличение объема циркулирующей жидкости в сосудах [4, 113, 253, 255, 259]. Параллельно назначалось симптоматическое лечение [66, 227].

Тактика ведения беременных с преэклампсией согласно рекомендациям ВОЗ зависела от сроков беременности, степени выраженности данного осложнения, лабораторных и функциональных показателей, состояния женщины и плода.

Максимально эффективное лечение преэклампсии – родоразрешение. Но поскольку оптимальным исходом беременности является рождение живого здорового ребенка, нами учитывались все факторы возможности пролонгирования беременности в каждом случае индивидуально. В большинстве случаев, исключая сроки дебюта тяжелой преэклампсии 22-24 недели беременности, отсутствие показаний к экстренному (подозрение на отслойку плаценты, кровотечение из родовых путей, острая гипоксия плода при сроке более 22 недель беременности) и срочному (некупируемые симптомы преэклампсии, тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, некорректируемое ухудшение состояние плода, подтвержденное инструментальными методами) родоразрешению [65], беременность пролонгировалась в условиях отделения интенсивной терапии.

Проводилась антигипертензивная терапия с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений беременной под постоянным контролем состояния плода препаратами групп альфа₂-адреномиметиков (метилдопа [109, 214, 239], препарат первой линии), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, препарат второй линии [40 123]), β -адреноблокаторов (метопролол) [46, 55, 101]. С целью профилактики судорожного синдрома при тяжелой преэклампсии применялся магния сульфат: стартовая доза 4-6 г внутривенно (25% раствор магния сульфата

16-24 мм) в течение 15 мин; затем поддерживающая доза 1-2 г/час (4-8 мл/час 25% раствора магния сульфата) в течение 1-2 суток под постоянным мониторингом частоты сердечных сокращений плода и состояния женщины [75, 131, 196, 238, 91, 98, 190, 237]. При назначении магниальной терапии также учитывается её положительный эффект в отношении плода [87, 92, 182, 183, 194]. Учитывалось, что в случае возможной передозировки антидотом является кальция глюконат 10 мл 10% раствора внутривенно в течение 10 мин.

При лечении тяжелой преэклампсии учитывался объем инфузионной терапии [175, 180]. Поскольку одним из клинических проявлений преэклампсии является гиповолемия на фоне сниженного онкотического давления плазмы, а также легочная гипергидратация, проведение инфузионной терапии в каждом конкретном случае осуществляется индивидуально. Объем инфузии при этом зависит от показателей центрального венозного давления и конечно-диастолического объема. Количество вводимой жидкости до 1,0- 1,2 л/сут во избежание перегрузки правых отделов сердца женщины. Инфузия проводилась сбалансированными кристаллоидами со скоростью введения 40-45 мл/час под контролем диуреза.

Проводилась коррекция метаболических нарушений, развивающихся, как следствие хронической гипоксии [99, 100], в комплексную терапию включались, в частности, фолаты, а также антианемические средства [50, 84, 162, 212, 240]. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений в единичных случаях применялись гепарины [126, 160, 185].

При сроке беременности менее 34 недель назначался бетаметазон по 12 мг в/м с интервалом в 24 часа дважды с целью профилактики РДС плода. Вопрос о назначении кортикостероидов в 35-36 недель беременности решался консилиумом.

Подводя итог имеющимся в нашем распоряжении сведениям, касающимся развития и лечения преэклампсии, отметим, что, несмотря на значительные успехи как в лабораторной диагностике патологических изменений в период гестации, так и фармакологических воздействий на те или иные клинические

проявления преэклампсии, излечить данное заболевание в настоящее время не представляется возможным. Вместе с тем, раннее выявление начала патологических изменений эндотелия позволяет определенным образом корректировать начальные проявления преэклампсии, тем самым пролонгировать беременность до рождения жизнеспособного плода. Кроме того, мониторинг эндотелиальной дисфункции позволяет проводить оценку эффективности проводимой терапии и профилактику тяжелых ишемических нарушений в жизненно важных органах. Изучению возможностей неинвазивной оценки эндотелиальной дисфункции посвящена настоящая работа.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика выделенных групп женщин

Для выполнения поставленных задач в период с января 2006г по декабрь 2014г (9 лет) было проведено проспективное обследование 478 женщин, из которых 304 беременные женщины в дальнейшем не вошли в группы сравнения в связи с наличием хронической экстрагентальной патологии, искажающей результаты исследования. В настоящее исследование вошли 132 беременных женщины, из которых у 69 беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести (основная группа), а у 63 протекала физиологически (группа сравнения). В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровые небеременные женщины аналогичного возраста для определения показателей сосудистого ремоделирования и сравнения их с сосудистыми изменениями, сопровождающими физиологическую беременность. Дальнейшее обследование проводилось у 174 женщин репродуктивного возраста. В сравниваемых группах был проведен комплексный анализ результатов клинико-статистических, лабораторных и ультразвуковых исследований, проведены функциональные тесты. Выборка была рандомизирована, отбор в группы происходил по случайным признакам, на момент формирования первичного материала факт принадлежности к конкретной группе кодировался. Сопоставимость групп проверялась по критериям однородности таких признаков, как

возраст женщины, место проживания, социальные условия, характер трудовой деятельности, паритет, акушерский и гинекологический анамнез, соматическое и репродуктивное здоровье (рис.1).

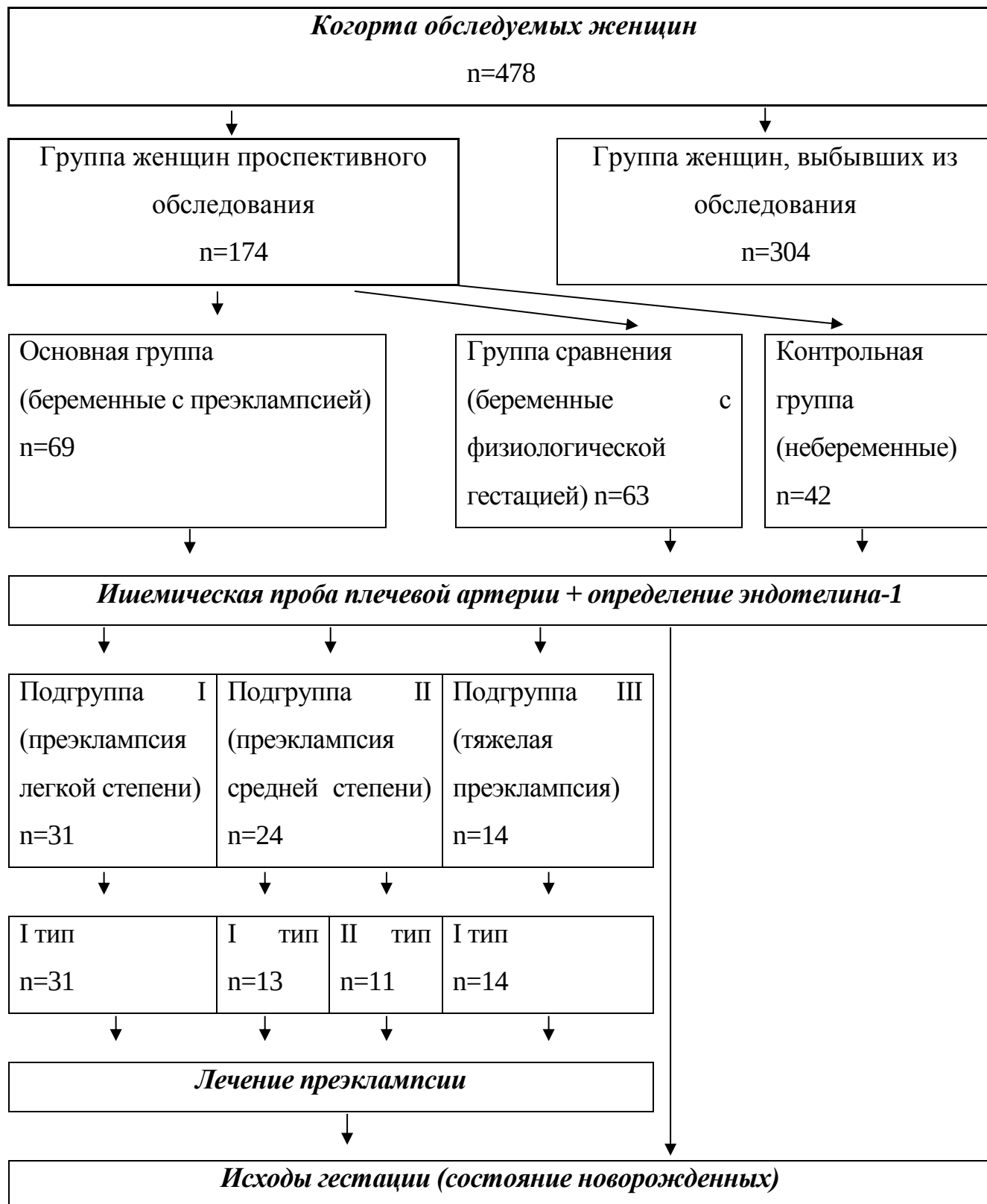


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критериями включения в группы являлись: возраст от 18 до 35 лет, отсутствие хронических соматических заболеваний, ассоциированных с повышением артериального давления.

Критериями исключения из группы являлись: возраст старше 35 и моложе 18 лет, наличие гипертонической болезни, метаболический синдром, сахарный диабет.

На втором этапе исследования женщины основной группы со средней степенью тяжести преэклампсии также были разделены нами на 2 подгруппы в зависимости от типа ремоделирования сосудов после проведения ишемической пробы. В подгруппу I тип (13 человек) нами были выделены женщины с измененной импедансной пробой и приближенными к нормальным показателям уровня эндотелина 1 в сыворотке крови. В подгруппу II тип (11 человек) были включены женщины с измененной импедансной пробой и измененными показателями эндотелина -1 в сыворотке крови. Во всех подгруппах была проведена оценка характера течения беременности, родов и перинатальных исходов.

Состояние новорожденных от женщин выделенных групп оценивалось совместно с неонатологами: в первые 5 минут после рождения производилась оценка степени асфиксии по Апгар (недоношенные дети оценивались по шкале Сильвермана), производились антропометрические измерения, взвешивание, определялись аномалии развития. Окончательное заключение о состоянии здоровья новорожденных детей формулировалось после полного обследования ребенка неонатологом.

Отбор женщин для исследования проводился на базе консультативной поликлиники и отделения патологии беременных Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина.

Роды и наблюдение за новорожденными также проводились в ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина.

2.2. Общеклинические методы обследования женщин выделенных групп

Для стандартизации полученных данных и проведения дальнейшего анализа

результатов все женщины, включенные в группы, обследовались нами по следующей схеме:

1. Паспортные данные (Ф.И.О.). Возраст. Профессия. Семейное положение. Социально - бытовые условия.
2. Жалобы, их наличие (какие) или отсутствие.
3. Анамнез: становление и характер менструальной функции (возраст менархе, длительность и характер менструальной функции), используемые методы контрацепции до наступления настоящей беременности, акушерский анамнез (число и исходы предыдущих беременностей), данные о перенесенных гинекологических и соматических заболеваниях.
4. Визуальный осмотр: определялся рост, вес, конституциональные особенности, измерялось артериальное давление, оценивалось состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, органов брюшной полости.

При наличии в анамнезе хронических заболеваний женщины обследовались узкими специалистами по профилю нарушения: кардиологом, эндокринологом, окулистом, невропатологом.

5. Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с действующими приказами: Приказ МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», так же (поскольку исследование начиналось в 2010 году) в соответствии с утратившим силу, но действующим на тот момент времени приказом МЗ РФ от 02.10.2009 N 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи». Следует отметить, что порядок и объем обследования беременных женщин в перечисленных приказах практически не отличались друг от друга.

2.3. Методы анализа состояния фетоплацентарной системы у беременных на основании ультразвукового сканирования и доплерометрии

Ультразвуковое обследование всех 132 беременных женщин проводилось нами

в соответствии с действующими приказами: Приказ №457 МЗ РФ от 28.12.2000 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», Приказ МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и Приказом МЗ РФ от 02.10.2009 N 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».

Ультразвуковой скрининг проводился нами на сроках 11-14, 18-21 и 30-34 недели. Трактовка результатов осуществлялась нами в соответствии с рекомендациями ведущих отечественных диагностов Медведева М.В. (2007, 2009) и Волкова А.Е. (2013).

Допплерометрия осуществлялась в сроках 18-21 и 30-34 недели.

Согласно стандартам обследования беременных женщин в I триместре беременности (11-14 нед.) осуществлялось уточнение срока гестации и состояния плода, выявлялись особенности развития хориона и формирования плаценты, акцентировалось внимание на ультразвуковых маркерах генетической патологии.

Во II триместре беременности проводили фетометрию, оценивали размеры и структуру внутренних органов плода, определяли локализацию, толщину, форму и структуру плаценты, оценивали содержание и эхоконтрастность околоплодных вод, количество сосудов пуповины. Описывали длину и состояние шейки матки и цервикального канала.

Оценка плацентарного и маточного кровотока осуществлялась по данным доплерометрии и цветового доплеровского картирования (основанного на совмещении двухмерной эхоимпульсной и цветовой информации о скоростях потоков крови в исследуемых органах), при помощи которых определялся индекс резистентности (ИР), рассчитываемый по формуле $ИР = C - D/C$, где C – максимальная систолическая скорость кровотока, D – конечная диастолическая скорость кровотока. Кроме того, определяли пульсационный индекс — $(CD)/M$, где M — средняя скорость кровотока за сердечный цикл, а также оценивалась микроциркуляция крови в сосудах плаценты и особенности развития сосудистого

русла. Так же нами использовался плацентарный коэффициент (ПК) (Стрижаков А.Н. и соавт., 1990), позволяющий одновременно учитывать изменение как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровотока, который выявляет минимальное отклонение от нормативных значений параметров кровообращения в функциональной системе "мать – плацента – плод": $ПК = 1/(СДО_{ма} + СДО_{ап})$, где ПК – плацентарный коэффициент; $СДО_{ма}$, $СДО_{ап}$ – систолодиастолические отношения в маточной артерии и артерии пуповины (Приложение 2).

Исследование проводилось на ультразвуковых сканерах: «VOLUSON – 730 PRO», оснащенным конвексным датчиком RAB4-8L(2,0 – 7,5 MHz) и линейным датчиком SP10-16 (4,5 – 16,5 MHz), «VOLUSON E6» с мультисекторным объемным абдоминальным конвексным датчиком 4-8 D и линейным датчиком 4-10 MHz, «TOSHIBA APLIO XG», оснащенным конвексным датчиком 3,5 – 7,5 MHz, и снабженным компьютерной приставкой с автоматическим расчетом результатов.

Всего в рамках представленной работы было проведено 396 ультразвуковых обследований.

2.4. Метод ультразвуковой импедансометрии плечевой артерии

Импедансометрия плечевой артерии проводилась нами у всех женщин выделенных групп. В контрольной группе (небеременные здоровые женщины - 42 человека) исследование проводилось трижды с интервалом в 2 недели. В группах беременных женщин исследование проводилось 1 раз в 3 недели. Всего за беременность каждой женщине импедансометрия была проведена 7 раз.

Общее число исследований составило 1848.

Для измерения диаметра плечевой артерии нами использовались линейные датчики частотой 4-10 МГц. Датчик располагали на 2-10 см выше локтевого сгиба на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров так, чтобы плечевая артерия визуализировалась в продольном сечении. Диаметр плечевой артерии определяли как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к

датчику доплеровским сигналом по внутренней границе адвентиции. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии, максимальную линейную скорость кровотока (V_{max}) в ней, после чего проводили ее окклюзию в течение 3-5 минут путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра, наложенной выше места визуализации сосуда.

Манжетой создавали давление, превышающее исходное систолическое на 30-50 мм рт.ст. Исследование проводили в горизонтальном положении. Затем быстро стравливали давление и повторно измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную линейную скорость кровотока (V_{max}) сразу после декомпрессии, через 1, 3, 5, 8, 12, 14, 15 минут. Регистрировали время возвращения диаметра сосуда к исходным величинам. Рассчитывали потокзависимую дилатацию плечевой артерии, равную отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру плечевой артерии в исходном состоянии, выраженному в процентах.

Аналогично вычисляли степень увеличения максимальной линейной скорости кровотока (V_{max}).

За норму нами была принята дилатация плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикцию мы считали патологической.

2.5. Метод определения эндотелина-1 в сыворотке крови

В процессе работы нами осуществлялось количественное определение человеческого эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа с диапазоном измерения 0,02-10 фмоль/мл. Чувствительность составляла 0,02 фмоль/мл. Реакция осуществлялась на иммуноферментном анализаторе STAT FAX - 4300 (США). Использовались стандартные реактивы фирмы «Biomedica».

Забор крови осуществлялся нами 3 раза в каждом триместре беременности из локтевой вены с 8 до 10-ти часов утра натощак. У небеременных женщин кровь

забиралась трижды с интервалом в 2 недели. Полученную кровь центрифугировали, сыворотку отделяли от форменных элементов, хранили в герметических флаконах в морозильной камере при температуре – 22 - 24° С до тестирования. Тестирование каждого образца проводилось в дуплете.

Результаты трактовались в соответствии с тестовыми приложениями Biomedica (США). Расщепление большого эндотелина мембраносвязанной металлопротеиназой эндотелин превращающим ферментом (ECE) приводит к образованию активного эндотелина ET(1-12) - мощного вазоконстриктора и биологически неактивного C-терминального фрагмента (22-38). Период полужизни ET в плазме составляет менее одной минуты, тогда как клиренс большого эндотелина происходит значительно медленнее и его содержание может быть объективно зафиксировано.

В ходе выполнения работы произведено 1314 определений эндотелина-1 в сыворотке крови.

2.6. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на IBM совместимых компьютерах. Нами использовался стандартный статистический программный пакет Statistica версии 6.0. При обработке выделенных вариационных рядов для всех полученных параметров вычислялись значения средней арифметической (M -Mean), среднеквадратического отклонения (σ =Std. Dev.) и стандартная ошибка (t =Std. Error). Достоверность различий между показателями оценивалась t -критерием Фишера-Стьюдента. Для отдельных показателей мы использовали корреляционный анализ и тесты расхождения между двумя усреднениями (Реброва О.Ю., 2002).

3.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН, ВКЛЮЧЕННЫХ В ГРУППЫ ДО НАСТУПЛЕНИЯ НАСТОЯЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1.1 Социальные показатели женщин сравниваемых групп

Средний возраст женщин, вошедших в группы, колебался от 18 до 35 лет и в среднем составил: в основной группе $24,5 \pm 0,4$ года, в группе сравнения $23,6 \pm 0,6$ и в контрольной группе $25,1 \pm 0,3$ года ($p > 0,05$). Возрастной состав женщин, включенных в группы, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Распределение женщин сравниваемых групп по возрасту
(% к общему числу обследованных)

Возраст	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		Контрольная группа (n=42)	
Статистический показатель	n	M $\pm$ m	n	M $\pm$ m	M	M $\pm$ m
- до 20 лет	8	11,6 $\pm$ 3,9	7	11,1 $\pm$ 4,0	3	7,1 $\pm$ 4,0
- от 20 до 25 лет	39	56,2 $\pm$ 6,0	35	55,6 $\pm$ 6,3	18	42,8 $\pm$ 7,7
- от 25 до 30 лет	13	18,8 $\pm$ 4,7	13	20,6 $\pm$ 5,1	16	38,1 $\pm$ 7,6
- от 30 до 35 лет включительно	9	13,0 $\pm$ 4,1	8	12,7 $\pm$ 4,2	5	11,9 $\pm$ 5,1
Итого:	69	100,0	63	100,0	42	100,0

Как видно из данных, представленных в таблице, возрастной состав женщин в группах распределялся примерно одинаково. Основная масса пациенток находилась в возрасте до 30 лет и не имела достоверно значимых различий по возрастному распределению.

Далее нами был проанализирован образовательный уровень женщин, вошедших в группы. Полученные результаты отражены в табл. 2

Таблица 2

Распределение женщин сравниваемых групп по уровню образования
(% к общему числу обследованных)

Образование	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		Контрольная группа (n=42)	
	n	M±m	n	M±m	M	M±m
Статистический показатель						
Высшее образование	44	63,7±5,8	42	66,7±6,0	31	73,8±6,9
Среднее специальное	21	30,4±5,6	19	30,1±5,8	9	21,4±6,4
Среднее общее	4	5,8±2,8	2	3,2±2,2	2	4,8±3,3
Итого:	63	100,0	69	100,0	42	100,0

Как видно из представленных в таблице 2 данных, основная масса женщин имела высшее образование – 67,2% (117 чел.), из них: 44 (63,7±5,8%) в основной группе, 42 (66,7±6,0%) в группе сравнения и 31 (73,8±6,9%) в контрольной группе.

Значительно меньше регистрировалось женщин со средним специальным образованием – 28,2 % (49 чел.), из них 21 (30,4±5,6%) в основной, 19 (30,1±5,8%) в группе сравнения и 9 (21,4±6,4%) в группе контроля. Остальные женщины - 4,6% (8 чел.) имели среднее общее образование. Соответственно, достоверных различий в группах по уровню образования также зарегистрировано не было.

Исследование социального статуса обследуемых женщин в группах выявило, что наибольшее число женщин являлись служащими и работали в офисах – 67,2% (117 чел.). Их трудовая деятельность была связана, в основном, с компьютерной обработкой данных (менеджмент, бухгалтерия, учет, дизайн).

Часть женщин была домашними хозяйками – 19,0% (33 чел.). Небольшое число женщин - 13,8% (24 чел.) являлись студентами ВУЗов (табл. 3).

Таблица 3

Социальное положение женщин обследуемых групп
(% к общему числу обследованных)

Место работы	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		Контрольная группа (n=42)	
	n	M±m	n	M±m	M	M±m
Статистический показатель						
Служащие производственной и непроизводственной сфер	46	66,7±5,7	42	66,7±5,9	29	69,0±7,2
Домохозяйки	13	18,8±4,7	12	19,0±4,9	8	19,0±6,1
Учащиеся	10	14,5±4,2	9	14,3±4,4	5	11,9±5,1
Итого:	69	100,0	63	100,0	42	100,0

Далее нами было проанализировано семейное положение женщин в группах. Как показали исследования, подавляющее большинство из них находилось в официально зарегистрированном браке 129 (74,1%).

Как видно из данных, представленных в таблице 4, в официальном браке состояли 51 (73,9±5,3%) женщина основной группы, 46 (73,0±5,6%) группы сравнения и 32 (76,1±6,7%) контрольной группы. Значительно реже встречались женщины в гражданском браке: 11 (15,9±4,4%), 8 (12,6±4,2%) и 7 (16,7±5,8%) соответственно. Не состояло в браке 7 (10,1±3,7%) женщин основной группы, 9 (14,3±4,4%) группы сравнения и 3 (7,1±4,0%) в группе контроля (табл.4).

Распределение женщин по семейному положению
(% к общему числу женщин в группах)

Семейное положение	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		Контрольная группа (n=42)	
Статистический показатель	n	M±m	n	M±m	M	M±m
Не в браке	7	10,1±3,7	9	14,3±4,4	3	7,1±4,0
В браке	51	73,9±5,3	46	73,0±5,6	32	76,1±6,7
Гражданский брак	11	15,9±4,4	8	12,6±4,2	7	16,7±5,8
Итого:	69	100,0	63	100,0	42	100,0

Статистически достоверных различий по семейному положению у женщин выделенных групп выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, сопоставление таких показателей, как возраст, образование, место работы, семейное положение, а также указание на то, что все женщины проживали на одной территории области, свидетельствовало об однородности выделенных групп женщин. Для решения поставленных нами задач относительно особенностей течения беременности и исходов гестации далее нами были проанализированы показатели специфических функций женского организма, а также акушерский анамнез и показатели гинекологического здоровья до наступления беременности, чему посвящена следующая подглава.

3.1.2 Гинекологический и акушерский анамнез

Поскольку далее нами анализировались показатели, касающиеся именно характера течения беременности и её исходов, дальнейшие сопоставления

проводились нами только в сравниваемых группах. Группа контроля (небеременные здоровые женщины) в данной подглаве нами не рассматривалась.

На характер и особенности течения беременности, вне сомнения, оказывает большое влияние состояние гинекологического здоровья, которое формируется с самого раннего возраста девочки.

Проведенный нами анализ становления менструальной функции у женщин выделенных групп свидетельствовал о том, что возраст менархе соответствовал среднероссийским показателям и в среднем составил $13,6 \pm 0,4$ лет в основной и $14,1 \pm 0,3$ лет в группе сравнения. Следует отметить, что никаких значимых различий в возрасте менархе нами выявлено не было (Табл. 5).

Таблица 5

Показатели возраста менархе у женщин сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в каждой группе)

Возраст менархе (в годах)	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		p ₁₋₂
Статистический показатель	n	M $\pm$ m	n	M $\pm$ m	
До 12 лет	8	11,6 $\pm$ 3,9	9	14,3 $\pm$ 4,4	>0,05
От 12 до 15	53	76,8 $\pm$ 5,1	46	73,0 $\pm$ 5,6	>0,05
От 15 до 17	5	7,2 $\pm$ 3,1	6	9,5 $\pm$ 3,7	>0,05
С 17 и более	3	4,3 $\pm$ 2,5	2	3,1 $\pm$ 2,2	>0,05
Итого:	69	100,0	63	100,0	

Примечание: р – показатель достоверности различия данных до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

Вместе с тем, анамнестические данные о длительности и характере десквамационной фазы менструального цикла у женщин сравниваемых групп имели определенные отличия (табл. 6).

Таблица 6

Продолжительность десквамационной фазы менструального цикла и объем кровопотери у обследованных женщин
(% к общему числу женщин в каждой группе)

Статистический показатель		Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		p ₁₋₂
Длительность фазы (в днях)	Объем менструаций	n	M±m	n	M±m	
До 3 дней	Скудные	2	2,9±2,0	4	6,3±3,1	>0,05
	Умеренные	3	4,3±2,5	5	7,9±3,4	>0,05
	Обильные	7	10,1±3,7	3	4,8±2,7	>0,05
От 4 до 5 дней	Скудные	5	7,2±3,1	6	9,5±3,7	>0,05
	Умеренные	12	17,4±4,6	26	41,3±6,2	<0,01
	Обильные	6	8,7±3,4	4	6,3±3,1	>0,05
Более 5 дней	Скудные	4	5,8±2,8	1	1,6±1,6	>0,05
	Умеренные	10	14,5±	12	19,0±5,0	>0,05
	Обильные	20	28,9±5,5	2	3,2±2,2	<0,001
Итого:		69	100,0	63	100,0	-

Примечание: p – показатель достоверности различия данных до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

Как видно из данных, представленных в таблице, у женщин с осложненным течением беременности в анамнезе отмечалось достоверно большее число случаев с гиперменореей. По таким показателям, как длительные (более 5 дней) и обильные менструации, в основной группе было 20(28,9±5,5%) женщин, в то время как среди женщин с физиологической беременностью их было всего 2

($3,2 \pm 2,2\%$) ($p < 0,001$). В группе с физиологической гестацией также было достоверно больше число женщин с умеренными, длительностью от 4 до 5 дней, менструациями: 26 ($41,3 \pm 6,2\%$) против 12 ($17,4 \pm 4,6\%$) ($p < 0,05$). По остальным показателям различий в группах выявлено не было.

Далее нами была рассмотрена продолжительность менструального цикла. В процессе сбора анамнеза было выяснено, что женщины с осложненным течением беременности достоверно чаще отмечали антепонирующие (21-24 дня) – 21 ($30,4 \pm 5,6\%$) в основной и 8 ($12,8 \pm 4,2\%$) в группе сравнения, соответственно, менструальные циклы ($p < 0,05$). Нормопонирующих (25-30 дней) менструальных циклов было, соответственно, больше в группе сравнения - 48 ($76,2 \pm 5,4\%$), в основной группе женщин с нормопонирующим циклом было достоверно меньше - 38 ($55,1 \pm 6,0\%$) (табл. 7).

Таблица 7

Продолжительность менструального цикла до наступления
настоящей беременности
(% к общему числу женщин в каждой группе)

Продолжительность цикла (в днях)	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		p ₁₋₂
Статистический показатель	n	M $\pm$ m	n	M $\pm$ m	
21-24 дня	21	$30,4 \pm 5,6$	8	$12,8 \pm 4,2$	<0,05
25-30 дней	38	$55,1 \pm 6,0$	48	$76,2 \pm 5,4$	<0,05
31-35 дней	10	$14,5 \pm 4,2$	7	$11,1 \pm 4,0$	>0,05
Итого:	69	100,0	63	100,0	-

Примечание: p – показатель достоверности различия данных до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

Далее нами были исследованы возможные нарушения менструального цикла, которые имели место у женщин в выделенных группах (табл. 8).

Таблица 8

Нарушения менструального цикла до наступления настоящей беременности (% к общему числу женщин в каждой группе)

Статистический показатель	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		p ₁₋₂
	n	M±m	n	M±m	
Альгодисменорея	18	26,1±5,3	11	17,4±4,8	>0,05
Альгогипоменорея	5	7,2±3,1	2	3,2±2,2	>0,05
Альгогиперменорея	17	24,6±5,2	3	4,8±2,7	<0,01
Гипоменорея	7	10,1±3,7	1	1,6±1,6	>0,05
Гиперменорея	11	15,9±4,4	1	1,6±1,6	<0,05
Итого:	58	84,1±4,4	18	28,6±5,7	<0,001
Не было патологии	11	15,9±4,4	45	71,4±5,7	<0,001

Примечание: р – показатель достоверности различия данных до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

Из результатов обследования, представленных в таблице, видно, что у женщин основной группы было достоверно больше нарушений менструального цикла, чем в группе сравнения женщин с физиологической беременностью. Наиболее часто женщины указывали на альгодисменорею - 18 (26,1±5,3%), и альгогиперменорею - 17(24,6±5,2%), в группе сравнения - 11(17,4±4,8%) и 3 (4,8±2,7%) соответственно (p<0,01). Значительно реже в основной группе женщины указывали на альгогипоменорею и гипоменорею - 5(7,2±3,1%) и 7 (10,1±3,7%) в основной группе и 2(3,2±2,2%) и 1(1,6±1,6%) в группе сравнения, соответственно (p<0,05).

В группе сравнения значительно больше было женщин, не имевших нарушений менструального цикла до наступления настоящей беременности - 45 ($71,4 \pm 5,7\%$) и 11 ($15,9 \pm 4,4\%$) ($p < 0,001$).

Отметим, что выявленные нарушения менструальной функции могут являться клиническим проявлением эндотелиальной дисфункции, которая, возможно, развивается значительно раньше предполагаемой беременности.

В литературе имеются отдельные сведения, касающиеся изменений функции эндотелия у женщин с недостаточностью функции яичников [21]. Кроме того, как клинический пример эндотелиальной дисфункции рассматривается синдром потери беременности [114, 143]. Однако эти сведения единичны и отрывочны, и не могут служить основанием для фундаментального понимания механизмов нарушения менструальной функции у таких женщин.

Далее нами был собран гинекологический и акушерский анамнез.

Было установлено, что женщины основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, указывали на такие гинекологические заболевания, как функциональные кисты яичников - 9 ($13,1 \pm 4,1\%$), первичное и вторичное бесплодие - 10 ($14,5 \pm 4,3\%$), воспалительные заболевания органов репродуктивной системы - 31 ($44,9 \pm 6,0\%$). В группе сравнения - 2 ($3,2 \pm 2,2\%$), 1 ($1,6 \pm 1,6\%$) и 12 ($19,0 \pm 5,0\%$), соответственно (табл. 9).

Далее нами был проанализирован акушерский анамнез. Было установлено, что у 34 ($49,3 \pm 6,0\%$) основной группы и 39 ($61,9 \pm 6,1\%$) женщин из группы сравнения, соответственно, настоящая беременность была не первой ($p > 0,05$). Общее число беременностей у 34 женщин основной группы составило 80, у женщин группы сравнения – 55. Паритет женщин, имеющих в анамнезе беременности, в основной группе составил $1,3 \pm 0,3$, в группе сравнения $1,1 \pm 0,4$ ($p > 0,05$).

Таблица 9

Перенесенные гинекологические заболевания до наступления настоящей беременности (% к общему числу женщин в каждой группе)

Нозологическая форма	Шифр МКБ-10	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		p ₁₋₂
		n	M±m	n	M±m	
Сальпингит и оофорит	N 70	9	13,0±4,1	4	6,3±3,1	>0,05
Гиперпластические процессы эндометрия	N84.0, N85.0	2	2,9±2,0	-	-	>0,05
Миома матки	D25	2	2,9±2,0	1	1,6±1,6	>0,05
Метроэндометрит	N 71.0	4	5,8±2,8	1	1,6±1,6	>0,05
Воспалительные болезни шейки матки	N 72	18	26,1±5,3	7	11,1±4,0	<0,05
Бесплодие	N 97.1	10	14,5±4,3	1	1,6±1,6	<0,05
Кисты яичников	N 83.1	9	13,1±4,1	2	3,2±2,2	<0,05
Итого		53	76,8±5,1	16	25,3±5,5	<0,001

Примечание: p – показатель достоверности различия данных до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

В среднем, на каждую женщину, имевшую в анамнезе беременности, в основной группе пришлось по 2,3±0,2, а в группе сравнения 1,4±0,2 беременности соответственно (p<0,01). Удельный вес каждой патологии мы считали от общего числа беременностей, на которые в анамнезе указывали женщины сравниваемых групп. Исходы предыдущих гестаций представлены в таблице 10.

Таблица 10

Показатели акушерского анамнеза женщин обследуемых групп
(% к общему числу беременностей в каждой группе)

Исход беременности	Шифр МКБ-10	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=55)		p ₁₋₂
		n	M±m	n	M±m	
Нормальные роды	O80	16	20,0±4,5	27	39,1±5,9	
Преждевременные роды	O60	6	6,5±3,7	1	1,8±1,8	>0,05
Самопроизвольный аборт	O03	29	36,0±5,4	3	5,4±3,1	<0,01
Медицинский аборт	O04	18	22,5±4,7	22	40,0±6,7	<0,05
Оперативные роды (кесарево сечение)	O82	10	12,5±3,7	2	3,6±2,5	<0,05
Внематочная беременность	O00	1	1,3±1,3	-	-	-

Примечание: p – показатель достоверности различия данных до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

Как видно из данных, представленных в таблице, у женщин основной группы достоверно чаще беременности заканчивались самопроизвольными абортами - 29(36,0±5,4%), достоверно выше было число оперативных родов- 10(12,5±3,7%), в группе сравнения таких женщин было 3(5,4±3,1%) и 2(3,6±2,5%), соответственно (p<0,05). Учитывая высокий удельный вес неблагоприятных исходов предыдущей гестации, нами была предпринята попытка установить характер течения предыдущих беременностей. Было выяснено, что каждая из 34 женщин основной группы, имевшая в анамнезе беременность, была госпитализирована в стационар по поводу угрозы прерывания беременности в ранние сроки. Далее, 14 (41,1±8,6%) женщин из 34 указали на повышение артериального давления, по поводу которого оперативные роды были проведены

у 7 ($20,6 \pm 7,0\%$) пациенток, у 4 ($11,7 \pm 5,6\%$) женщин беременность была прервана по медицинским показаниям в сроках 32-34 недели. Остальные 3 ($8,2 \pm 4,9\%$) пролонгировали беременность до физиологического срока родов, и родоразрешение было ограничено укорочением потужного периода за счет эпизиотомии (эпизирафии). Отметим, что все женщины, указывающие на повышение артериального давления, после окончания гестации эпизодов повышения давления не отмечали и лечения по поводу гипертонии не получали. Что касается оставшихся 3 ($8,2 \pm 4,9\%$) случаев оперативного родоразрешения, то у 2 ($5,9 \pm 4,0\%$) женщин имела место отслойка нормально расположенной плаценты и у одной - $2,9 \pm 2,9\%$ – упорная слабость родовой деятельности.

Далее нами были проанализированы перинатальные исходы. Поскольку архивных данных по этим женщинам собрать было невозможно, мы ориентировались на массу детей при рождении. Отметим, что детей в группах было больше, чем женщин с повторной беременностью, поскольку 5 ($7,2 \pm 3,1\%$) пациенток из основной группы и 4 ($6,3 \pm 3,1\%$) ожидали предстоящие третьи роды. Всего у женщин основной группы было 44 ребенка, в группе сравнения – 47 детей.

Отметим, что средний вес детей в основной группе составил $2823,9 \pm 150,0$ г, в группе сравнения он был достоверно выше и составил $3311,7 \pm 142,0$ г ($p < 0,05$) (табл.11).

Таблица 11

Вес детей при рождении от матерей сравниваемых групп
(% к общему числу детей в каждой группе)

Вес детей при рождении в граммах	Основная группа (n=44)		Группа сравнения (n=47)		p ₁₋₂
	n	M±m	n	M±m	
До 1000	1	2,3±2,3	-	-	-
1001-2000	3	6,8±3,8	-	-	-
2001-2500	2	4,5±3,2	1	2,1±2,1	>0,05
2501-2999	16	36,3±7,3	7	14,9±5,2	<0,05
3000-3500	19	43,1±7,6	22	46,8±7,3	>0,05
3501-4000	2	4,5±3,2	14	29,7±6,7	<0,001
4000 и более	1	2,3±2,3	3	6,3±3,6	<0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что эндотелиальная дисфункция имеет место задолго до наступления беременности, а гестация вызывает срыв компенсаторных механизмов, который клинически проявляется развитием таких осложнений беременности, как гипертензия и недостаточность фето-плацентарного комплекса.

Далее нами были изучены особенности соматического здоровья женщин выделенных групп, о чем подробно изложено в следующей подглаве.

3.1.3 Соматический анамнез

Как было указано во второй главе настоящей работы, критериями исключения из групп обследования являлось наличие таких патологий, как гипертония, метаболический синдром и сахарный диабет.

Данные о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях представлены в таблице 12.

Таблица 12

Перенесенные экстрагенитальные заболевания у женщин сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в каждой группе)

Нозологическая форма	Шифр МКБ-10	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=63)		p ₁₋₂
		n	M±m	n	M±m	
Детские инфекции	A 38	24	34,8±5,8	15	23,8±5,4	>0,05
Другие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (варикозная болезнь)	I95-99	21	30,4±5,6	18	28,6±5,7	>0,05
Хронический тонзиллит	I35.0	3	4,3±2,5	2	3,2±2,2	>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	K29.3,6	8	11,6±3,9	9	14,3±4,4	>0,05
Хронические заболевания гепатобилиарной системы	O26.6	3	4,3±2,5	2	3,2±2,2	>0,05
Хронические заболевания органов дыхания	J30-J99	3	4,3±2,5	3	4,7±2,7	>0,05
Болезни щитовидной железы (эутиреоидный зоб без нарушения гормональной функции)	E00-E07	38	55,1±6,0	35	55,6±6,3	>0,05
Анемия	O990	11	15,9±4,3	2	3,2±2,2	<0,05
Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей (МВП)	N00-N99	8	11,6±3,9	1	1,6±1,6	<0,05
Не было заболеваний		12	17,4±4,6	49	77,8±5,3	<0,001
всего		57	82,6±4,6	31	49,2±6,3	<0,01

Примечание: p – показатель достоверности различия до наступления настоящей беременности в сравниваемых группах

Проводя анализ соматической патологии, необходимо отметить, что достоверная разница в группах была получена по таким состояниям, как анемии -

11(15,9±4,3%) и 2(3,2±2,2%) соответственно и заболевания почек и мочевыводящих путей - 8(11,6±3,9%) в основной группе и 1(1,6±1,6%) в группе сравнения ($p<0,05$). Патология щитовидной железы (эутиреоидный зоб) в равной степени была отмечена в обеих группах. По остальным заболеваниям достоверных различий получено не было.

Отметим, что общее число перенесенных заболеваний у женщин основной группы было достоверно выше, чем в группе сравнения - 122 (по $1,8\pm0,1$ на одну женщину) и 87 (по $1,3\pm0,2$ на одну женщину) соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, подводя итог анамнестическим исследованиям, отметим, что до наступления беременности у женщин с эндотелиальной дисфункцией имелись определенные расстройства здоровья, которые проявлялись изменениями менструальной функции, избирательной соматической патологией, в частности, анемией и заболеваниями мочевыделительной системы. Предыдущие беременности у женщин основной группы имели больше осложнений, приводящих к оперативному родоразрешению, в том числе и по медицинским показаниям. Также достоверно ниже была масса детей, родившихся у матерей с эндотелиальной дисфункцией. Далее нами были проанализированы функциональные показатели эндотелия в динамике беременности, о чем более подробно изложено в следующей главе.

3.2 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЯ В ДИНАМИКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН

3.2.1 Показатели пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в сочетании с оценкой уровня эндотелина-1 у женщин с физиологической беременностью

Для установления функциональной состоятельности эндотелия у женщин обследуемых групп нами была проведена проба с реактивной гиперемией. Для избежания путаницы в определениях, в данной главе мы оставили названия групп так, как они были сформулированы при описании материала и методов исследования. В основную группу вошли 69 женщин, у которых беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести. Женщины с физиологической беременностью (63 человека) составили группу сравнения, а в качестве контроля нами были использованы данные 42 небеременных женщин аналогичного возраста.

Наблюдение за сосудистой реакцией осуществлялось нами на протяжении всей беременности. Исходные значения определялись в сроке 11-12 недель гестации, сразу после взятия пациентки под диспансерное наблюдение.

До проведения пробы с реактивной гиперемией всем женщинам измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление и подсчитывался пульс. Перед проведением исследования каждая женщина находилась в горизонтальном положении в покое не менее 10 мин.

Было установлено, что практически у всех женщин обследуемых групп систолическое артериальное давление (САД) находилось в пределах 90-115 мм рт.ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) – 60-70 мм рт.ст. Пульс в контрольной группе составил $69,5 \pm 1,3$ в 1 мин, в группе сравнения $70,2 \pm 1,8$ в мин. ($p > 0,05$) (табл. 13). Отметим, что на протяжении беременности у всех женщин группы сравнения артериальное давление было стабильным и не имело достоверных отличий от показателей, с которыми женщина была взята на учет. Колебания составляли не более 10 мм рт.ст. и не были связаны с определенным сроком беременности, что мы расценивали как норму.

Таблица 13

Показатели артериального давления у женщин обследуемых групп

(M±m мм.рт.ст)

Показатель артериального давления	Группа сравнения (n=63)	Контрольная группа (n=42)	p ₁₋₂
	M±m	M±m	
САД кл. мм рт.ст.	105,4±1,4	107,6±1,8	>0,05
ДАД кл. мм рт.ст	62,4±1,7	65,2±1,4	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

В начале исследования нами определялся средний диаметр плечевой артерии в фазу диастолы в состоянии покоя (рис. 2)

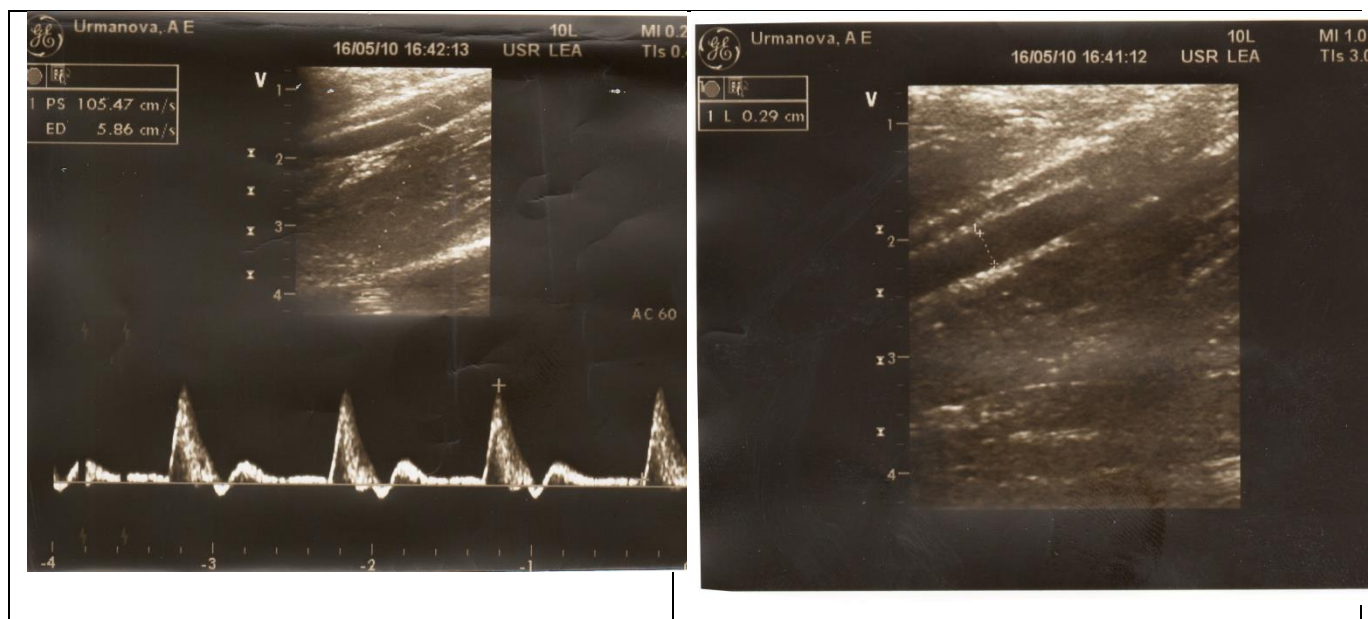


Рисунок 2. Ультразвуковое исследование (скорость кровотока в плечевой артерии, средний диаметр плечевой артерии в фазу диастолы в покое). Беременная С., 1986г.р., (12 недель беременности) собственное наблюдение.

Изменения диаметра плечевой артерии в зависимости от срока гестации до

проведения ишемической пробы отражены нами в табл. 14.

Таблица 14

Средний диаметр плечевой артерии у женщин с физиологической беременностью в фазу диастолы в покое ($M \pm m$, мм)

Срок гестации	Группа сравнения (n=63)	p_{1-2}
	$M \pm m$	
До 12 нед	$2,9 \pm 0,2$	$>0,05$
18-21 нед	$2,8 \pm 0,1$	$>0,05$
30-34 нед	$3,1 \pm 0,1$	$>0,05$
36-37 нед	$2,9 \pm 0,2$	$>0,05$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

У контрольной группы средний диаметр плечевой артерии не изменялся и оставался в пределах $3,1 \pm 0,1$ мм.

В каждом сроке беременности нами проводилась плечевая проба, для сравнения использовались средние показатели женщин группы контроля.

Динамика изменения диаметра сосудов после проведения пробы отражена на рис. 3.

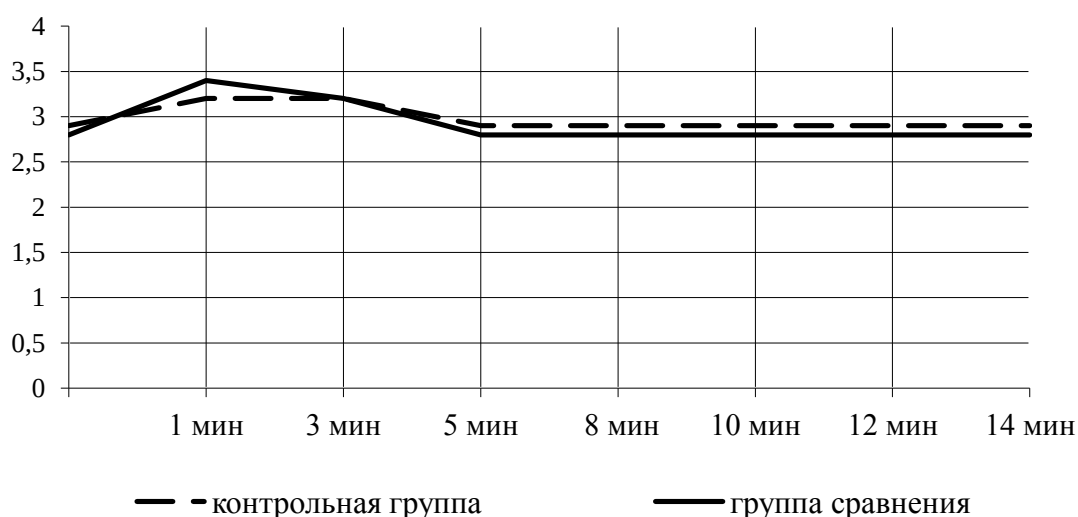


Рис.3 Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин с физиологической гестацией в сроке до 12 недель беременности.

Из данных, представленных на рисунке 3, видно, что в первом триместре у женщин с физиологической беременностью тенденции сосудистого ремоделирования практически не отличаются от таковых вне беременности. При этом показатели сосудистого диаметра максимально приближены друг к другу.

Показатели в сроке 18-21 недели гестации отражены нами на рис. 4.

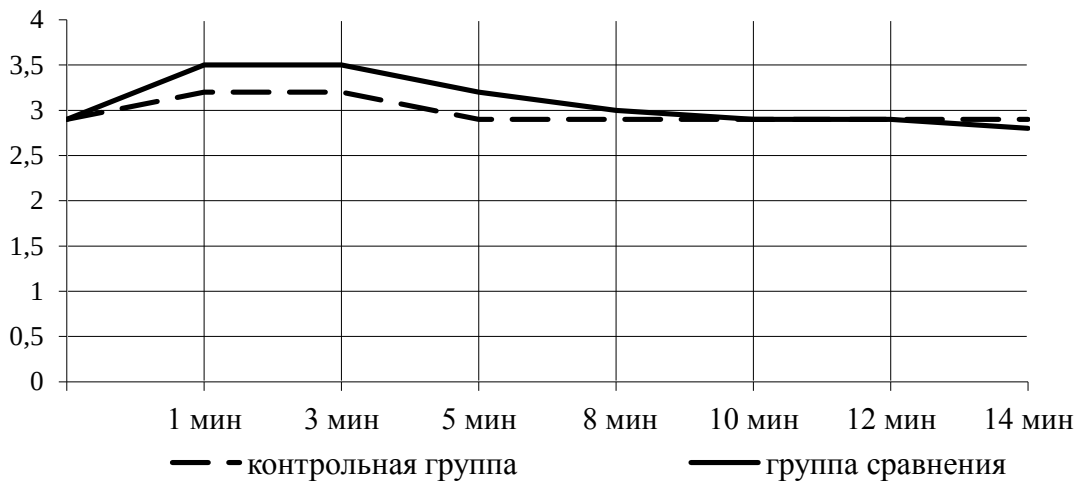


Рис. 4. Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин с физиологической гестацией в сроке 18-21 недели беременности.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 4, на 1 и 3 минуте после проведения пробы у женщин с физиологической беременностью диаметр сосудов превышал исходные показатели, затем диаметр плечевой артерии возвращался к исходной величине к 5 минуте после проведения ишемической пробы. При этом диаметр сосуда менялся не менее, чем на 10% от исходного уровня в обеих группах женщин.

Показатели в сроках 30 – 32 недели приведены на рисунке 5.

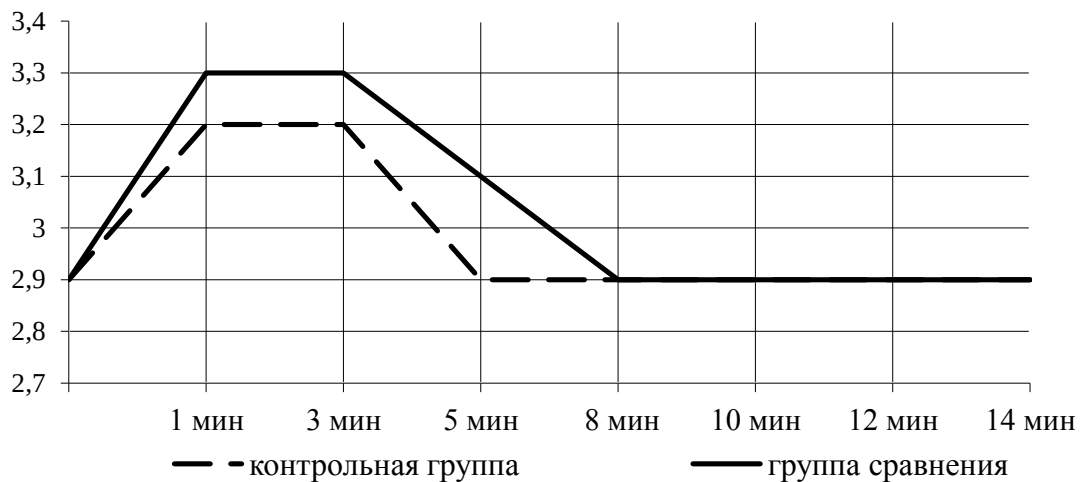


Рис.5 Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин с физиологической гестацией в сроке 30-34 недели беременности.

Из данных, представленных на 5-м рисунке, видно, что в сроке 30-34 недели беременности дилатация плечевой артерии более выражена, чем в ранние сроки гестации, а также больше, чем у пациенток контрольной группы, ремоделирование сосудов завершается в среднем к 8 минуте и далее не имеет существенных различий с контрольной группой. На наш взгляд, это можно объяснить развитием физиологических компенсаторных механизмов беременности, обусловленных увеличением объема циркулирующей жидкости в сосудах к этому сроку гестации и изменением функции сердечного выброса.

Представленные на рисунке 6 данные подтверждают современное представление о течении гестационного процесса и физиологических сосудистых изменениях, носящих компенсаторный характер.

Последнее проведение ишемической пробы проводилось нами в сроках 36- 37 недель (рис. 6)

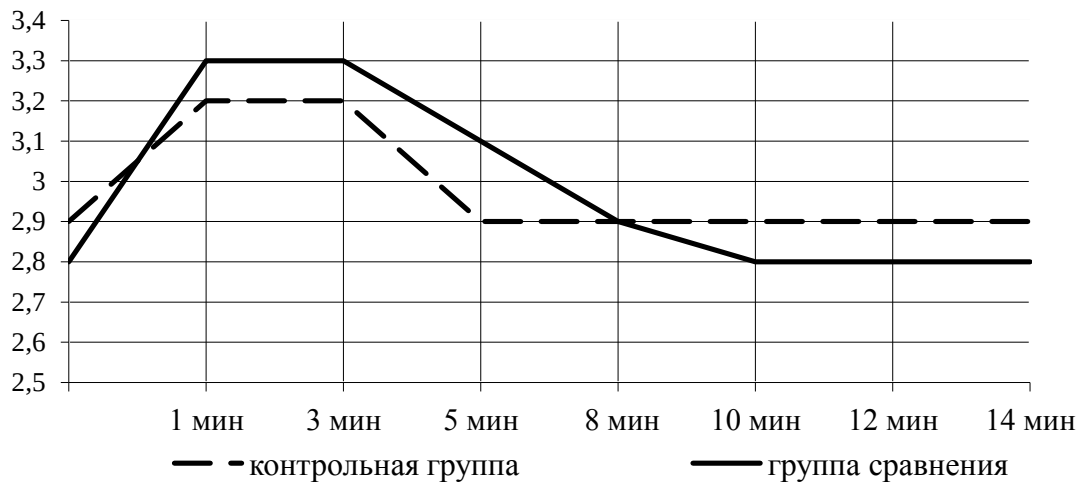


Рисунок 6. Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин с физиологической гестацией в сроке до 36-37 недели беременности.

После проведения ишемической пробы с 1 по 3 минуту отмечалась дилатация плечевой артерии, затем сосудистый тонус восстанавливался до исходного и на протяжении дальнейшего наблюдения не менялся.

Наряду с изменениями сосудистого просвета на фоне проведения ишемической пробы нами было проведено определение эндотелина-1 в сыворотке крови женщин группы сравнения для того, чтобы оценить его колебания в различные сроки гестации (табл. 15).

Как видно из данных, представленных в таблице, небольшое увеличение уровней эндотелина-1 отмечалось в сроках 18-21 недели гестации - $0,45 \pm 0,03$ фмоль/л, в группе контроля этот уровень оставался практически неизменным при всех измерениях и составил $0,42 \pm 0,01$ фмоль/л. Далее уровень эндотелина-1 снижался до исходного ($0,43 \pm 0,02$ фмоль/л) и практически не отличался от показателей контрольной группы.

Таблица 15

Среднее содержание эндотелина -1 у женщин с физиологической беременностью ($M \pm m$, фмоль/л)

Срок гестации	Группа сравнения (n=63)	p_{1-2}
	$M \pm m$	
До 12 нед	$0,43 \pm 0,02$	$>0,05$
18-21 нед	$0,45 \pm 0,03$	$>0,05$
30-32 нед	$0,43 \pm 0,03$	$>0,05$
36-37 нед	$0,41 \pm 0,02$	$>0,05$
Среднее значение	$0,43 \pm 0,01$	$>0,05$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах.

Учитывая тот факт, что, начиная с 18 недель гестации активизируется синтез плацентарного лактогена, инсулиназы, соматотропного гормона и стероидов, на фоне снижения двигательной активности желудочно-кишечного тракта происходит усиленный липолиз. Последний, в свою очередь, приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, холестерина и триглицеридов. Развившаяся физиологическая дислипидемия компенсируется реакцией эндотелия, которая проявляется повышением уровня эндотелина -1 и изменением сосудистого тонуса [72, 105]. При срыве компенсаторных механизмов развиваются нарушения перфузии плаценты, и, как следствие, клинические проявления генерализованного сосудистого ответа. Для уточнения перечисленных механизмов развития преэклампсии и возможного прогноза ее развития, нами были проанализированы показатели функции эндотелия у женщин с подтвержденным диагнозом преэклампсии, о чем более подробно изложено в следующей подглаве.

3.2.2 Показатели пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в сочетании с оценкой уровня эндотелина-1 у женщин с преэклампсией различной степени тяжести

Поскольку исследования эндотелийзависимой вазодилатации, проведенной в

сравнительном аспекте между небеременными женщинами и пациентами с физиологической беременностью, показали отсутствие значимых различий, далее все сравнения проводились нами между беременными основной (женщины с преэклампсией) и сравниваемой групп (женщины с физиологическим течением беременности).

Детальное описание течения беременности и перинатальные исходы представлены нами в 5 главе настоящего исследования.

Проведенное исследование артериального давления показало, что на протяжении гестации цифры его значительно менялись (табл. 16).

Таблица 16

Артериальное давление у женщин выделенных групп в динамике беременности
($M \pm m$ мм рт. ст.)

Срок гестации	Показатель артериального давления					
	Основная группа (n=69)		p ₁₋₂ (соотношение САД в группах)	Группа сравнения (n=63)		p ₁₋₂ (соотношение ДАД в группах)
	M±m			M±m		
	САД кл. мм рт.ст.	ДАД кл. мм рт.ст.		САД кл. мм рт.ст.	ДАД кл. мм рт.ст.	
До 12 нед	107,4±1,3	64,2±1,3	>0,05	105,4±1,4	62,4±1,7	>0,05
18-21 нед	113,7±1,2	68,3±1,2	<0,001	105,4±1,4	62,4±1,7	<0,05
30-34 нед	138,7±2,5	83,5±2,4	<0,001	105,4±1,4	62,4±1,7	<0,001
36-37 нед	145,4±2,8	88,3±2,6	<0,001	105,4±1,4	62,4±1,7	<0,001

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Если в начале беременности показатели артериального давления достоверно не отличались друг от друга, то с увеличением её срока различия становились все более заметными.

Так, уже с 18-21 недели беременности наблюдаются достоверные различия в показателях артериального давления в основной группе и группе сравнения.

Измерения среднего диаметра плечевой артерии в фазу диастолы у женщин сравниваемых групп приведены нами в табл. 17.

Таблица 17

Средний диаметр плечевой артерии у женщин сравниваемых групп в фазу диастолы в покое ($M \pm m$, мм)

Срок гестации	Основная группа (n=69)	Группа сравнения (n=63)	p_{1-2}
	$M \pm m$	$M \pm m$	
До 12 нед	$2,8 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2$	$>0,05$
18-21 нед	$3,1 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,1$	$>0,05$
30-34 нед	$3,3 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$	$>0,05$
36-37 нед	$3,1 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2$	$>0,05$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Как видно из данных, приведенных в таблице, достоверных различий в диаметре плечевой артерии в покое у женщин с преэклампсией и с физиологической беременностью выявлено не было. Это позволяет считать дальнейшие полученные результаты проведенных проб независимыми от геометрии сосудов.

Отметим, что в работе для определения степени тяжести преэклампсии и, соответственно, выбора тактики ведения беременной, мы использовали балльную шкалу степени тяжести преэклампсии, рекомендованную МЗ РФ (Савельева Г.М. и соавт., 1999) (Приложение 3). Однако классификация тяжести преэклампсии проводилась нами в соответствии с рекомендациями ВОЗ, требованиями МКБ 10-го пересмотра (1998) (Приложение 4) и Федеральными клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации (2013).

Поскольку мы имели возможность анализировать полученные нами результаты ретроспективно, для стандартизации полученных нами далее результатов все пациентки основной группы были распределены по степени тяжести преэклампсии, и сравнительный анализ проводился нами в соответствии с полученными в подгруппе результатами во все периоды развития гестационного процесса.

Таким образом, в I подгруппу основной группы вошла 31 женщина с преэклампсией легкой степени (О13), во II подгруппу 24 женщины с преэклампсией средней степени тяжести (О 14.0) и в III подгруппу 14 женщин с тяжелой преэклампсией (О 14.1).

Проведенная нами проба с реактивной гиперемией показала различную реакцию ремоделирования сосудов у женщин в зависимости от степени тяжести преэклампсии. В сроке до 12 недель беременности различий в ремоделировании сосудов в выделенных подгруппах нами выявлено не было (рис. 7).

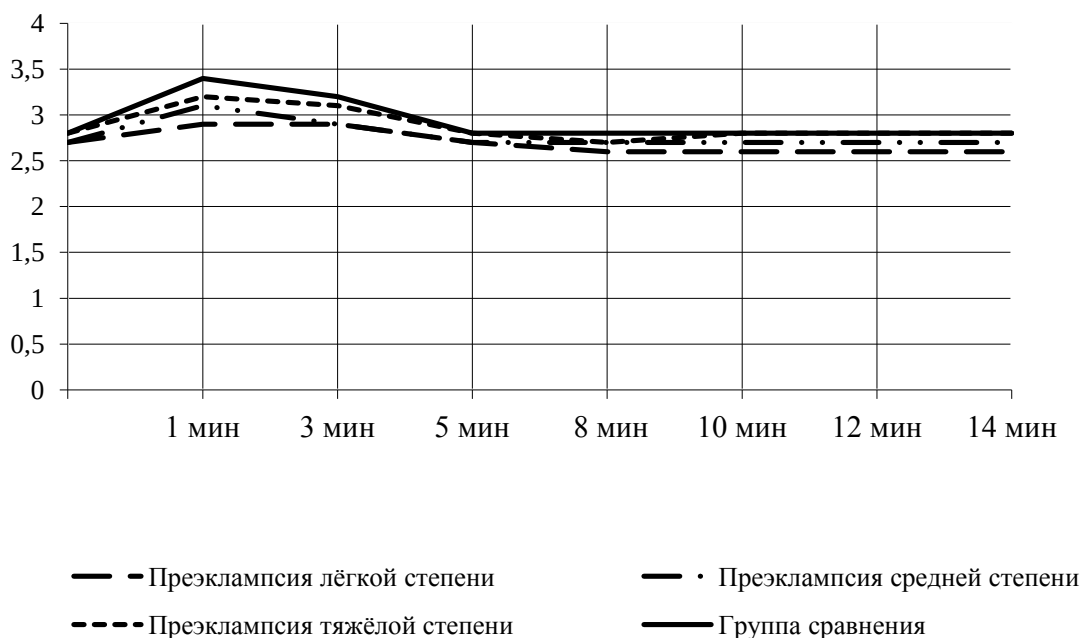


Рисунок 7. Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин сравниваемых групп в сроке до 12 недель беременности.

Различия скорости сосудистого ремоделирования после проведения пробы с

реактивной гиперемией начали регистрироваться нами, начиная с 18-21 недели беременности (рис. 8).

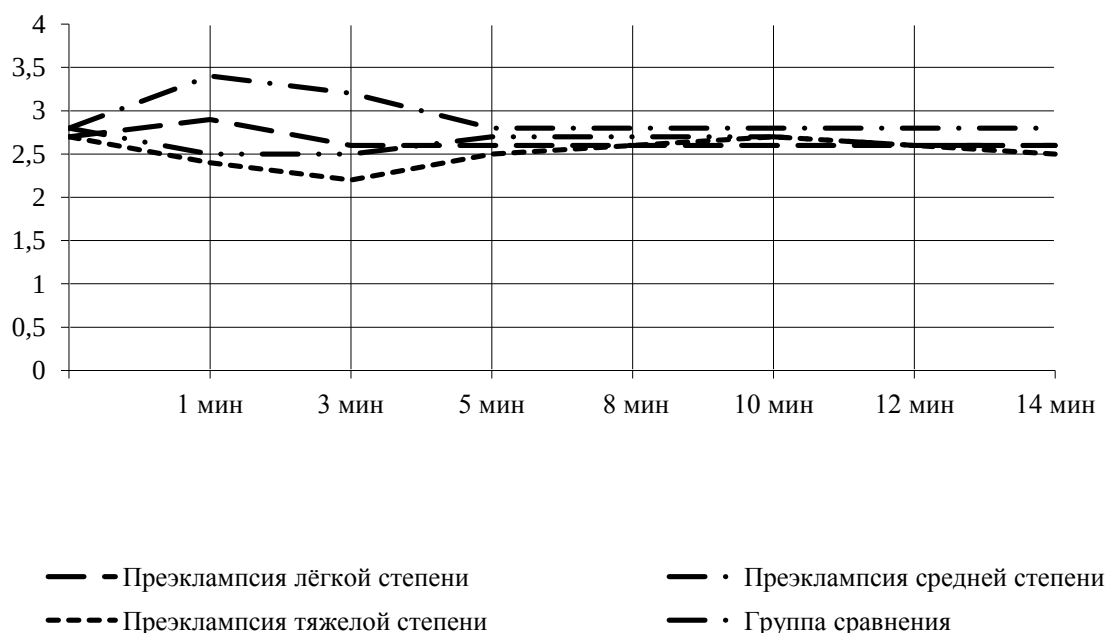


Рисунок 8. Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин сравниваемых групп в сроке 18-21 недели беременности.

Как видно из данных, представленных в рисунке 8, у женщин со среднетяжелой и тяжелой преэклампсией уже с 18-21 недель гестации отмечалась патологическая сосудистая реакция в виде сосудистого спазма на 1-3 минуте проведения ишемической пробы. К 5 минуте реполяризация сосудов завершается, и дальнейшие измерения соответствуют таковым при физиологической беременности.

Проведение пробы с реактивной гиперемией в сроке 30-34 недели позволили нам выделить несколько вариантов ремоделирования сосудов у женщин с преэклампсией.

Было установлено, что у беременных с преэклампсией легкой степени отмечался вазоспазм (уменьшение диаметра плечевой артерии) через 1 минуту после декомпрессии, на 3 минуте происходило увеличение диаметра сосуда до исходной величины с дальнейшей вазодилатацией до 5 минуты и возвращение к исходному

диаметру артерии на 8-10 минуте.

У беременных с преэклампсией средней степени тяжести проба с реактивной гиперемией плечевой артерии происходила по двум вариантам. Первый вариант пробы характеризовался вазоспазмом через 1 минуту после декомпрессии, который сохранялся до 5-8 минуты. На 10-12 минуте регистрировалось увеличение диаметра плечевой артерии до цифр, превышающих исходный диаметр с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте.

При втором варианте пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии через 1 минуту после декомпрессии диаметр артерии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут. Вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте.

У беременных с преэклампсией тяжелой степени отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии (вазоспазм) через 1 минуту после декомпрессии, сохранявшееся до 12-14 минуты.

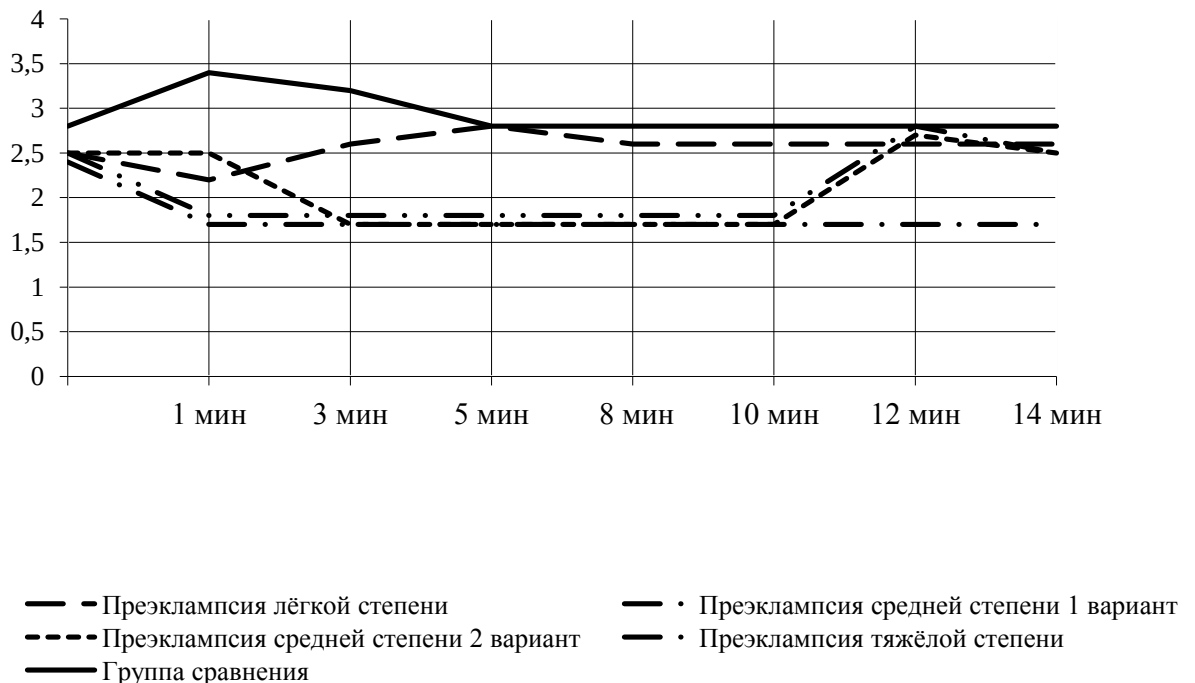


Рисунок 9. Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией женщин сравниваемых групп в сроке 30-34 недели беременности.

Дальнейшие исследования изменения сосудистого ремоделирования женщин с преэклампсией проводились нами уже после проведения терапии.

Исследования содержания эндотелина-1 в сыворотке крови также свидетельствовали об изменениях функции эндотелия у женщин с преэклампсией (табл. 18).

Таблица 18

Среднее содержание эндотелина -1 у женщин сравниваемых групп

($M \pm m$, фмоль/л)

Срок гестации	Основная группа (n=69)			Группа сравнения (n=63)
	I(n=31)	II(n=24)	III(n=14)	M±m
	M±m			
До 12 нед	0,40±0,03	0,41±0,01	0,44±0,03	0,43±0,02
18-21 нед	0,42±0,01	0,46±0,06	0,49±0,02*	0,45±0,03
30-34 нед	0,44±0,02	0,51±0,07*	0,54±0,02**	0,43±0,03
36-37 нед	0,43±0,01	0,49±0,06	0,56±0,03**	0,41±0,02
Среднее значение	0,42±0,01	0,47±0,04	0,51±0,03	0,43±0,01

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,05$)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,01$)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,001$)

Как видно из данных, представленных в таблице, у женщин 3-й подгруппы с тяжелой преэклампсией, начиная с 18 недель гестации уровень эндотелина -1 в сыворотке крови стабильно повышался с 0,49 $\pm$ 0,02 фмоль/л до 0,56 $\pm$ 0,05 фмоль/л. Отметим, что, несмотря на небольшую выборку в группе (14 человек), отклонение средних значений колебалось в пределах 0,02-0,03.

В тоже время, в подгруппе женщин с преэклампсией средней степени тяжести, несмотря на умеренное повышение средних значений эндотелина -1, отклонения были более выражены и составили от 0,01 в начале беременности до 0,06-0,07 в её поздние сроки. В связи с широким диапазоном значений средних отклонений достоверных

различий средних значений у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и группой женщин с физиологической беременностью не было. Чтобы избежать неверных статистических трактовок, а также учитывая различные варианты реагирования сосудов у женщин с преэклампсией средней степени тяжести на гипертермическую пробу, мы попробовали распределить результаты исследования содержания эндотелина-1 в этой подгруппе не только по степени тяжести преэклампсии, но и по характеру ремоделирования сосудов, в результате чего нами были получены неоднозначные результаты (табл. 19).

Таблица 19

Среднее содержание эндотелина-1 у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и физиологической беременностью

($M \pm m$, фмоль/л)

Срок гестации	Основная группа (n=24)		Группа сравнения (n=63)
	I (n=13)	II (n=11)	
	$M \pm m$		$M \pm m$
До 12 нед	0,42 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,02
18-21 нед	0,43 $\pm$ 0,01	0,49 $\pm$ 0,01*	0,45 $\pm$ 0,03
30-34 нед	0,47 $\pm$ 0,02	0,57 $\pm$ 0,02***	0,43 $\pm$ 0,03
36-37 нед	0,48 $\pm$ 0,02*	0,55 $\pm$ 0,02***	0,41 $\pm$ 0,02
Среднее значение	0,45 $\pm$ 0,01	0,51 $\pm$ 0,03*	0,43 $\pm$ 0,01

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,05$)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,01$)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,001$)

Как видно из данных, приведенных в таблице, у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и первым типом сосудистой реакции на гипертермическую пробу (вазоспазм через 1 минуту после декомпрессии, который сохранялся до 5-8 минуты, и последующей дилатации на 10-12 минуте до цифр, превышающих

исходный диаметр, с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте) содержание эндотелина -1 достоверно ниже, чем у пациенток со вторым типом реакции (женщины, у которых диаметр плечевой артерии через 1 минуту после декомпрессии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут, вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте).

Учитывая тот факт, что повышение эндотелина-1 в сыворотке крови регистрировалось нами задолго до появления изменений сосудистой реакции (с 18-21 недель гестации), дало нам основание предположить, что женщины с такими показателями могут быть выделены в группу высокого риска по развитию преэклампсии, а последующая оценка гипертермической пробы может служить прогнозом степени тяжести преэклампсии и одним из дополнительных методов обоснования тактики ведения таких женщин.

Для того, чтобы оценить характер изменения функции эндотелия в комплексе и его роль в формировании клинической картины преэклампсии и исхода беременности, нами были проанализированы особенности течения настоящей гестации и перинатальные исходы у женщин сравниваемых групп, о чем более подробно изложено в следующей главе.

3.3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С ИЗМЕНЕННОЙ ПРОБОЙ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ

3.3.1 Характер течения беременности у женщин выделенных групп в зависимости от показателей пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии и уровня эндотелина-1 в сыворотке крови

Для оценки функции эндотелия в формировании клиники патологии беременности нами было проанализировано течение гестационного процесса у женщин выделенных групп, а также перинатальные исходы. Как и в предыдущей подглаве, мы распределили женщин основной группы по подгруппам в зависимости от степени тяжести преэклампсии (табл. 20). Отметим сразу, что ранних и поздних (до 22 нед.) самопроизвольных аборт у женщин, вошедших в группы, не было. Многоплодных беременностей не было. Кроме того, все женщины наблюдались по беременности и рожали в одном лечебном учреждении, в связи с чем различий в оказании стандартов медицинской помощи не было, и повлиять на исходы беременности различия в объемах оказания медицинской помощи не могли.

Таблица 20

Исходы настоящей беременности у женщин сравниваемых групп
(число женщин -%)

Исходы беременности	Шифр МКБ-10	Основная группа (n=69)			Группа сравнения (n=63)
		I(n=31)	II(n=24)	III(n=14)	
		M±m	M±m	M±m	
Роды преждевременные (23 – 37 недель)	0 60.0	-	3 12,5±6,9	6 42,8±13,7	-
Роды срочные	0 80.0	31 100%	21 87,5±6,9	8 57,1±13,7	63 100%

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,05)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,01)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,001)

Из представленных в таблице данных видно, что у 9 женщин ($13,0 \pm 4,0\%$) с преэклампсией среднетяжелой и тяжелой степени беременность закончилась досрочно, причем у 7 ($10,1 \pm 3,7\%$) из них по медицинским показаниям. Отметим, что у 4 ($5,8 \pm 2,8\%$) из этих женщин беременность была прервана в сроке 33-34 недели, а у 3 ($4,3 \pm 2,5\%$) – в 36 недель. Анализируя имеющиеся данные по функции эндотелия, отметим, что по медицинским показаниям беременность прерывалась у женщин со вторым типом реакции на ишемическую пробу плечевой артерии с преэклампсией средней степени тяжести и у женщин с тяжелой преэклампсией.

Далее нами было подробно рассмотрено течение беременности у женщин в группах.

Отметим, что все женщины встали на учет по беременности в сроки до 12 недель, были полностью обследованы в соответствии с действующими приказами и стандартами. В таблице 21 представлены осложнения гестационного процесса у женщин в группах.

Таблица 21

Осложнения беременности у женщин выделенных групп (число женщин -%)

Осложнения беременности	Шифр МКБ-10	Основная группа (n=69)			Группа сравнения (n=63)
		I(n=31)	II(n=24)	III(n=14)	
		M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m	
Ранние токсикозы	O 21.0	8 $25,8 \pm 7,9$	12 $50,0 \pm 10,4^{**}$	11 $78,6 \pm 11,3^{***}$	5 $7,9 \pm 3,4$
Угроза выкидыша					
До 12 недель	O 20.0	3 $9,7 \pm 5,4$	10 $41,7 \pm 10,3$	7 $50,0 \pm 13,9$	-
После 12 недель	O 20.0	1 $3,2 \pm 3,2$	3 $612,5 \pm 6,9$	4 $28,6 \pm 12,5$	-
Анемия беременных					
Легкой степени	D 50	13 $41,9 \pm 9,0$	18 $75,0 \pm 9,0$	10 $\pm$	18 $28,6 \pm 5,7$

Средней степени	D 50	-	4 16,7±7,8	3 21,4±11,4	-
Тяжелой степени	D 50	-	2 8,3±5,8	1 7,1±7,1	-
Инфекция почек при беременности	O 23.0	3 9,7±5,4	2 8,3±5,8	1 7,1±7,1	-
Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности	O22.0	5 16,1±6,7	3 612,5±6,9	4 28,6±12,5	-
Преждевременная отслойка плаценты	O45	-	1 4,2±4,2	1 7,1±7,1	-
Поражения плода и новорожденного, обусловленные гипертензивными расстройствами у матери	P00.0	-	5 20,8±8,5	4 28,6±12,5	-
Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты	P02.2	14 45,1±9,1	19 79,1±8,5	11 78,6±11,3	-
Нет осложнений	O 80	-	-	-	45 71,4±5,7

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,05)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,01)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,001)

Отметим, что у всех женщин основной группы регистрировались более двух осложнений – к преэклампсии присоединялись такие патологические состояния, как анемия различной степени выраженности - 51 ($73,9 \pm 5,3\%$), синдром задержки развития плода на фоне недостаточности фето-плацентарного комплекса - 44 ($63,7 \pm 5,8\%$), варикозное расширение вен - 12 ($17,4 \pm 4,6\%$). Что касается группы сравнения, беременность у всех женщин протекала физиологически, у 5 ($7,9 \pm 3,4\%$) женщин в начале беременности отмечалась тошнота и однократная рвота по утрам, которая не отразилась на состоянии здоровья, и у 18 ($28,6 \pm 5,7\%$) была анемия легкой степени, которую мы идентифицировали, как физиологическую для конкретного срока беременности.

Подводя итоги проведенного анализа осложнений, отметим, что особенностью развития преэклампсии в основной группе женщин являлось их достаточно раннее начало: у 16 ($23,1 \pm 5,1\%$) женщин она развилась в сроки от 24 до 28 недель, у 27 ($39,1 \pm 6,0\%$) пациенток от 29 до 32 недель и у остальных 26 ($37,7 \pm 5,9\%$) позже 32 недель гестации. Средний срок развития преэклампсии составил $32,4 \pm 1,2$ недели беременности.

Что касается анемии, она была выявлена у всех женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени. У женщин с преэклампсией легкой степени анемия отмечалась в 13 ($18,8 \pm 4,7\%$) случаях. Анемия среднетяжелой и тяжелой степени диагностировалась только у женщин со среднетяжелой и тяжелой преэклампсией и составила 10 ($14,5 \pm 4,3\%$) случаев.

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений состояния плодов, связанная с преэклампсией.

Диагностика недостаточности фето-плацентарного комплекса в период беременности ставилась нами на основании ультразвуковых показателей – сканирования и доплерометрии (рис.10) .



Рисунок 10. Единичные кальцинаты плаценты. Беременная Ю. 32 лет (собственное наблюдение)

В послеродовом периоде диагноз подтверждался данными гистологического исследования плаценты. Хроническая недостаточность фето-плацентарного комплекса в период беременности была выявлена нами у 52 ($75,3 \pm 5,2\%$) пациенток основной группы. Ниже, на рис. 11 представлены результаты собственных исследований, демонстрирующие ультразвуковые параметры фето-плацентарной недостаточности у женщин основной группы в сроки беременности 30-32 недели.

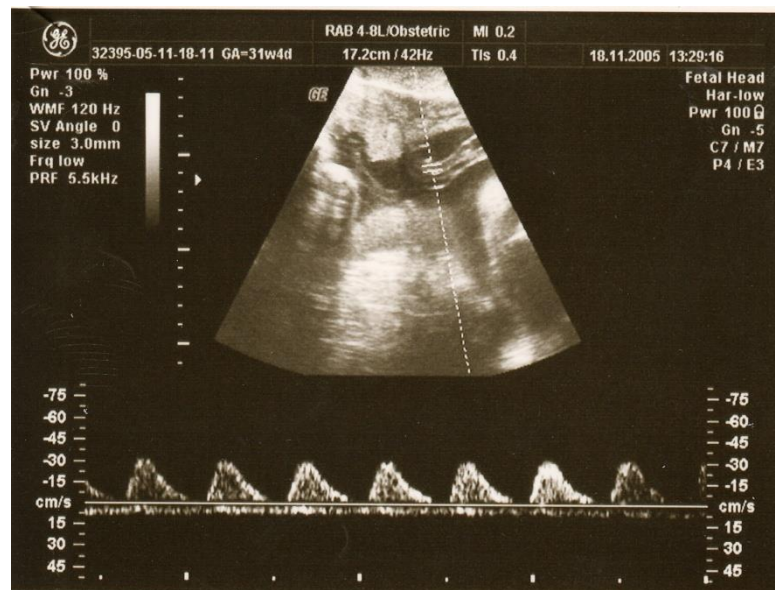


Рисунок 11. Беременная Н., 28 лет. Изменения кровотока пуповины с отсутствием диастолического компонента (собственное наблюдение).

Далее нами были проанализированы особенности течения родов и послеродового периода (табл. 22).

Таблица 22

Осложнения родов у женщин выделенных групп
(число женщин -%)

Осложнения родов	Шифр МКБ-10	Основная группа (n=69)			Группа сравнения (n=63)
		I(n=31)	II(n=24)	III(n=14)	
		M±m	M±m	M±m	M±m
Нарушения родовой деятельности	O62				
Первичная слабость родовой деятельности	O62.0	4 12,9±6,1	1 4,1±4,1	-	3 4,8±2,7
Вторичная слабость родовой деятельности	O62.1	-	-	-	1 1,6±1,6
Стремительные роды	O62.3	2 6,5±4,5	-	-	4 6,3±3,1
Послеродовое кровотечение	O72				
Задержка плодных оболочек и последа	O72.2	2 6,5±4,5	-	-	-
Гипотония матки	O72.1	-	-	1 7,1±7,1	-
Роды и родоразрешение осложнившееся стрессом плода	O68				
Роды, осложнившиеся изменениями частоты сердечных сокращений плода	O68.0	7 22,6±7,6*	5 20,8±8,5*	3 21,4±11,3	2 3,1±2,2
Роды, осложнившиеся изменениями частоты сердечных сокращений плода с выходом мекония в амниотическую жидкость	O68.2	2 6,5±4,5	5 20,8±8,5	2 14,2±9,7	-
Роды, осложнившиеся появлением других признаков стресса плода	O68.8	6 19,4±7,2	4 16,7±7,8	9 64,2±13,2	-

Родоразрешение посредством кесарева сечения	O82.1	5 16,1±6,7	24 100%	14 100%	6 9,5±3,7
Послеродовая инфекция	O86	-	-	1 7,1±7,1	-
Самопроизвольное родоразрешение	080	26 83,8±6,7	-	-	57 90,5±3,7

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,05)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,01)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,001)

Как видно из данных, представленных в таблице, через естественные родовые пути родоразрешение было проведено только у 25 (36,2±5,8%) женщин основной группы и у 57 (90,5±3,7%) группы сравнения (p<0,001). Остальные женщины были родоразрешены операцией кесарево сечение по совокупности показаний как со стороны матери (преэклампсия тяжелой и среднетяжелой степени), так и со стороны плода (прогрессирование признаков стресса плода). Показанием к кесареву сечению женщин основной группы послужили: несостоятельность рубца на матке после перенесенного предыдущего кесарева сечения - 4 (5,8±2,8%) и многократное обвитие пуповины вокруг шеи плода - 2 (2,9±2,0%). Отметим, что в группе сравнения операция была проведена всем женщинам в плановом порядке. В основной группе - 5 (7,2±3,1%) женщинам с преэклампсией легкой степени операция была проведена после начала родовой деятельности по совокупности показаний, остальным 38 (55,0±6,0%) кесарево сечение было проведено в плановом порядке после соответствующей подготовки и медикаментозной коррекции состояния матери и плода.

Продолжительность самопроизвольных родов составила в основной группе в среднем 8,2±0,3 часа. При этом у первородящих женщин 10,2±0,3, у повторнородящих 7,1±0,6 часов. В группе сравнения показатели были

практически те же – средняя продолжительность $7,8 \pm 0,4$ часа, у первородящих $9,6 \pm 0,4$, у повторнородящих $6,9 \pm 0,3$ часа.

Что касается родового травматизма, отметим, что в обеих группах женщин встречались такие случаи, как разрыв шейки матки - 3 ($4,3 \pm 2,4\%$) в основной группе, 2 ($3,2 \pm 2,2\%$) в группе сравнения, разрыв стенок влагалища - 4 ($5,8 \pm 2,8\%$) и 2 ($3,2 \pm 2,2\%$), соответственно, а так же разрыв промежности - 3 ($4,3 \pm 2,4\%$) в основной группе и 2 ($3,2 \pm 2,2\%$), в группе сравнения. Достоверных различий в показателях родового травматизма нами выявлено не было.

Следует отметить, что достоверные различия в сравниваемых группах были получены нами по показателю «объем кровопотери в родах».

Средняя кровопотеря у женщин основной группы, у которых роды велись через естественные родовые пути, составила $370,5 \pm 25,6$ мл, а в группе сравнения $220,4 \pm 19,5$ ($p < 0,001$).

Учитывая тот факт, что в основную группу вошли женщины с преэклампсией различной степени тяжести, соответственно, с гиповолемией, объем кровопотери для них был достаточно критичен. В связи с этим, в послеродовом периоде у 25 ($36,2 \pm 5,8\%$) была выявлена анемия средней степени тяжести и у 11 ($15,9 \pm 4,4\%$) женщин – тяжелая. В группе сравнения анемия средней степени тяжести регистрировалась у 2 ($3,1 \pm 2,2\%$) женщин ($p < 0,05$).

Кроме перечисленных осложнений у одной женщины в основной группе был зарегистрирован послеродовый эндометрит после операции кесарево сечение. В группе сравнения таких пациенток не было.

Далее нами было проведено сравнение функциональных показателей эндотелия в процессе проведения комплексной терапии преэклампсии, о чем подробно изложено в следующей подглаве.

3.3.2 Мониторинг функциональных показателей эндотелия в процессе комплексной терапии преэклампсии

Комплексная терапия преэклампсии проводилась согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения беременных с указанным осложнением и предусматривала: 1) снижение периферического сопротивления, 2) восстановление плацентарной перфузии, 3) увеличение объема циркулирующей жидкости в сосудах. Параллельно назначалось симптоматическое лечение. Отметим, что лечение преэклампсии средней степени проводилось только в условиях стационара, а при тяжелых формах - в палате интенсивной терапии учреждения 3-й группы (уровня), которым является Перинатальный центр ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина.

Тактика ведения беременных с преэклампсией согласно рекомендациям ВОЗ зависела от сроков беременности, степени выраженности данного осложнения, лабораторных и функциональных показателей, состояния женщины и плода.

Проводилась антигипертензивная терапия с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений беременной под постоянным контролем состояния плода препаратами групп альфа2-адреномиметиков (метилдопа, препарат первой линии), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, препарат второй линии), β -адреноблокаторов (метопролол). Также назначались препараты с пролонгированным антигипертензивным действием тех же групп как плановая антигипертензивная терапия. С целью профилактики судорожного синдрома при тяжелой преэклампсии применялся магния сульфат: стартовая доза 4-6 г внутривенно (25% раствор магния сульфата 16-24 мм) в течение 15 мин; затем поддерживающая доза 1-2 г/час (4-8 мл/час 25% раствора магния сульфата) в течение 1-2 суток под постоянным мониторингом частоты сердечных сокращений плода и состояния женщины. Учитывалось, что в случае возможной передозировки антидотом является кальция глюконат 10 мл 10% раствора внутривенно в течение 10 мин.

При лечении тяжелой преэклампсии учитывался объем инфузионной терапии. Количество вводимой жидкости до 1,0- 1,2 л/сут во избежание перегрузки правых отделов сердца женщины. Инфузия проводилась сбалансированными кристаллоидами со скоростью введения 40-45 мл/час под контролем диуреза.

При сроке беременности менее 34 недель назначался бетаметазон по 12 мг в/м с интервалом в 24 часа дважды с целью профилактики РДС плода. Вопрос о назначении кортикостероидов в 35-36 недель беременности решался консилиумом.

Мониторинг динамики ремоделирования плечевой артерии свидетельствовал о том, что у пациенток с легкой степенью преэклампсии показатели гипертермической пробы на фоне поведенной терапии приблизились к таковым в группе сравнения (рис. 12).

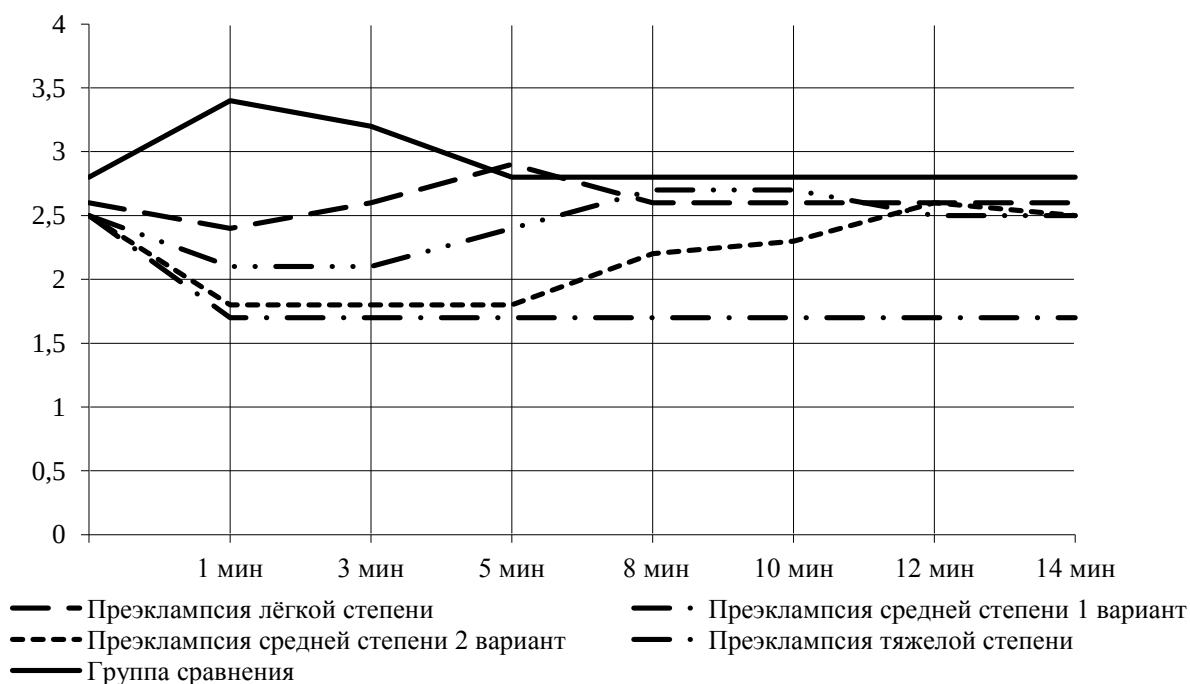


Рисунок 12. Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией на фоне лечения.

После 5-7 дней лечения у пациентов I подгруппы с преэклампсией легкой степени тяжести (31 человек) динамика изменения диаметра плечевой артерии осталась прежней, но процент спазма составил $7,9 \pm 0,4\%$, в то время как до лечения процент спазма составлял $15,4 \pm 0,7\%$ от исходного значения, т.е. достоверно

уменьшился ($p < 0,001$).

У беременных II подгруппы с преэклампсией средней степени тяжести, 1 вариант (13 человек), на фоне лечения в течение 3-5 дней изменились не только численные значения, но и характер реакции плечевой артерии на ишемию. Вазоспазм через 1 мин (на 14,4%-16,4%) сменился вазодилатацией на 5 мин. и возвращением диаметра плечевой артерии к исходной величине к 10-12 мин, т.е. изменение реакции сосудов стало как при преэклампсии легкой степени, что могло свидетельствовать о положительной динамике лечения и возможности пролонгирования беременности.

У 5 беременных с отсроченным спазмом плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией (второй вариант преэклампсии средней степени тяжести) на фоне комплексного лечения реакция сосуда оказалась следующей: вазоспазм с 1 мин до 8-10 мин с последующей вазодилатацией (реакция сосудов в большинстве регистрируемых случаев при преэклампсии средней и тяжелой степени). Данное наблюдение позволило нам сделать вывод, что прогноз при отсроченном вазоспазме сосудов более неблагоприятен. И у шести беременных из 11 человек с преэклампсией средней степени тяжести тип реакции плечевой артерии на ишемию на фоне терапии остался прежним, что позволило нам предположить отсутствие эффекта от лечения.

В 4 главе нами были представлены результаты исследования эндотелина -1 в сыворотке крови женщин на 30-34 и 36-37 неделе беременности. Отметим, что, несмотря на проведенное лечение, которое начиналось с первых клинических проявлений преэклампсии, у женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести значения эндотелина-1 оставались достоверно выше, чем в группе сравнения и у пациенток с преэклампсией легкой степени. Это свидетельствует о том, что проводимая на сегодняшний день терапия может в какой-то степени улучшить клинику течения преэклампсии, в тоже время значительно повлиять на патологические изменения эндотелия не в состоянии. Вместе с тем, возможность улучшить вазомоторные сосудистые функции и тем самым получить возможность добиться пролонгирования беременности до сроков жизнеспособного плода, обуславливает необходимость проведения терапии под контролем функции

ремоделирования сосудов. Исходы настоящей гестации у женщин сравниваемых групп подробно рассмотрены в следующей подглаве.

3.3.3 Исходы беременности и состояние новорожденных

Результатом беременности у женщин выделенных нами групп явилось рождение 132 детей, из которых от женщин основной группы родилось 60 (87,0 ±4,1%) доношенных и 9 (13,0±4.1%) недоношенных новорожденных, в группе сравнения 63 (100%) доношенных ребенка. Отметим, что случаев перинатальной смерти, несмотря на тяжесть клинических проявлений преэклампсии у матерей и высокий удельный вес недоношенных детей, зарегистрировано не было.

В таблице 23 представлено распределение новорожденных по способу родоразрешения в различные сроки беременности.

Таблица 23

Распределение детей по сроку беременности и способу родоразрешения
(число новорожденных -%)

Исходы родов	Шифр МКБ-10	Основная группа (n=69)			Группа сравнения (n=63)
		I(n=31)	II(n=24)	III(n=14)	
		M±m	M±m	M±m	M±m
Роды преждевременные (23 – 37 недель)	0 60.0	-	3 12,5±6,9	6 42,8±13,7	-
Роды срочные	0 80.0	31 100%	21 87,5±6,8	8 57,1±13,7	63 100%
Оперативное родоразрешение					
Роды срочные		5 16,1±6,7	21 87,5±6,8	8 57,1±13,7	6 ±
Роды преждевременные		-	3 12,5±6,9	6 42,8±13,7	-

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,05)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,01)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,001)

Из данных, представленных в таблице 23, видно, что недоношенных детей в основной группе было 9 (13,0%) в группе сравнения все дети были рождены в срок.

Заслуживали внимания полученные нами различия росто-весовых показателей новорожденных детей. В основной группе средняя масса доношенных новорожденных детей составила $2790,5 \pm 80,6$ грамм, в группе сравнения $3350,6 \pm 150,4$ грамм ($p < 0,01$). Средний вес недоношенных детей составил $1650,4 \pm 130,5$ грамм.

При этом средние показатели роста доношенных новорожденных в группах не имели достоверных различий и составили $50,3 \pm 1,5$ см в основной группе и $51,4 \pm 1,7$ см в группе сравнения. Распределение новорожденных сравниваемых групп по массе тела представлено в таблице 24.

Таблица 24

Распределение новорожденных по массе тела
(число новорожденных -%)

Масса тела новорожденных (в граммах)	Основная группа (n=69)			Группа сравнения (n=63)
	I(n=31)	II(n=24)	III(n=14)	
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m	
2001- 2500	-	3 $12,5 \pm 6,9$	6 $\pm$	-
2501-2999	12 $38,7 \pm 8,9^{**}$	19 $79,2 \pm 8,4^{***}$	7 $50,0 \pm 13,7^{*}$	1 $1,6 \pm 1,6$
3000-3500	17 $54,8 \pm 9,0$	2 $8,3 \pm 5,7^{***}$	1 $7,1 \pm 7,1^{**}$	39 $61,9 \pm 6,1$
3501-4000	2 $6,4 \pm 4,5^{**}$	-	-	18 $28,6 \pm 5,7$
4001 и более	-	-	-	5 $7,9 \pm 3,4$

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,05$)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,01$)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения ($p < 0,001$)

Далее нами был проанализирован удельный вес патологии у новорожденных детей, при этом мы делали акцент на отклонения здоровья, связанные непосредственно с нарушением вазомоторной функции эндотелия и, соответственно, с возможными нарушениями гемодинамики и реологии крови при преэклампсии (табл. 25).

Выявленная патология новорожденных
 (% от общего числа новорожденных в группах)

Характер патологии	Основная группа (n=69)			Группа сравнения (n=63)
	I(n=31)	II(n=24)	III(n=14)	
	M±m	M±m	M±m	M±m
Гипоксия				
Хроническая	10 6,4±4,5	21 87,5±6,9	10 71,4±12,5	-
Острая	-	1 4,2±4,2	2 14,2±9,7	1 1,6±1,61
Сочетанная	2 6,5±4,5	2 8,3±5,7	2 14,2±9,7	-
Гипотрофия				
I степени	8 25,8±8,0	19 79,1±8,5	7 50,0±13,9	-
II-III степени	-	3 12,5±6,9	6 42,9±13,7	-
Внутриутробное инфицирование	-	-	2 14,2±9,7	-
Конъюгационная желтуха	2 6,5±4,5	2 8,3±5,7	3 21,4±11,4	1 1,6±1,61
Нарушение мозгового кровообращения	-	4 16,7±7,8	7 50,0±13,9	-
Родовая травма	1 3,2±3,2	3 12,5±6,9	3 21,4±11,4	1 1,6±1,61
Нет осложнений	19 61,3±8,9**	-	-	60 95,2±2,7

Примечание: *показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,05)

**показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,01)

*** показатель достоверности различия данных с группой сравнения (p<0,001)

Из представленных в таблице результатов исследования видно, что наиболее распространенной формой патологии в основной группе являлись

хроническая гипоксия - 41(59,4±6,0%) и гипотрофия - 43(62,3±5,9%) новорожденных.

В основной группе эти показатели были тесно связаны со степенью тяжести преэклампсии. Чем тяжелее преэклампсия, тем выраженнее проявления недостаточности фето-плацентарного комплекса.

Острая гипоксия в группах встречалась достоверно реже - 3 (4,3±2,5%) в основной группе и только 1 (1,6±1,6%) в группе сравнения и была связана преимущественно с особенностями течения родов (затяжным потужным периодом или тугим обвитием пуповины вокруг шеи плода).

В период беременности у 44 (63,7±5,8%) беременных в процессе проведения ультразвукового исследования регистрировались признаки задержки внутриутробного развития плода, которые после рождения проявились в формировании гипотрофии новорожденных. Отметим, что частота встречаемости этого состояния также зависела от степени тяжести преэклампсии. Отметим, что у 11(15,9±4,4%) этих детей отмечались нарушения мозгового кровообращения, а также проявления родовой травмы. Последняя имела место преимущественно у недоношенных детей.

Таким образом, проведенные исследования показали, что преэклампсия продолжает оставаться достаточно грозным осложнением беременности как для матерей, так и для их новорожденных. Использование таких методов, как ишемическая проба плечевой артерии и определение эндотелина -1 в крови беременных, а также мониторинг этих показателей в процессе беременности позволяет выделить женщин группы повышенного риска по развитию преэклампсии и контролировать эффективность проводимой терапии. Это позволяет пролонгировать беременность до состояния жизнеспособного плода и, несмотря на высокий удельный вес перинатальных осложнений, снизить показатели смертности среди новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

4.1 Итоги выполненного исследования

4.1.1 Обсуждение полученных результатов

В современном акушерстве гестоз (преэклампсия) продолжает оставаться одним из самых сложных и неблагоприятных осложнений с точки зрения перинатальных и материнских исходов [32]. Несмотря на развитие медицинской науки, частота преэклампсий продолжает оставаться высокой и имеет тенденцию к росту. Патогенез гестационных осложнений связывают с нарушением структуры и функции эндотелия, поскольку при воздействии агрессивных факторов изменяется продукция, действие, разрушение эндотелиальных вазоактивных факторов с одновременной аномальной сосудистой реактивностью, изменениями в структуре и росте сосудов [9, 17, 30, 216].

Клинические проявления преэклампсии достаточно хорошо изучены, однако функция эндотелия при данной патологии исследована как в России, так и за рубежом недостаточно.

Принимая во внимание вышеизложенное, ранняя диагностика дисфункции эндотелия в период беременности, а также мониторинг коррекции проводимых терапевтических мероприятий является значимой и определяет цели настоящего исследования.

Для оценки диагностической ценности мониторинга эндотелиальной дисфункции в процессе развития беременности и коррекции возникающих осложнений нами в период с января 2006г по декабрь 2014г (9 лет) было проведено ретро-проспективное обследование 478 беременных женщин, из которых ретроспективно обследованы 346 женщин (диспансерная группа), проспективно - 132 беременных женщин, из которых у 69 беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести (основная группа), а у 63 протекала физиологически (группа сравнения). В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровые небеременные женщины. Возраст всех женщин выделенных групп колебался от 18 до 35 лет. Всего было обследовано 174 женщины. В сравниваемых группах был проведен комплексный анализ результатов клинико-статистических, лабораторных и

ультразвуковых исследований, проведены функциональные тесты, в частности, ишемическая проба плечевой артерии с доплерометрической оценкой результатов. Сопоставимость групп проверялась по критериям однородности таких признаков, как возраст женщины, место проживания, социальные условия, характер трудовой деятельности, паритет, акушерский и гинекологический анамнез, соматическое и репродуктивное здоровье.

Критериями включения в группы являлись: возраст от 18 до 35 лет, отсутствие хронических соматических заболеваний, ассоциированных с повышением артериального давления.

Критериями исключения из группы являлись: возраст старше 35 и моложе 18 лет, наличие гипертонической болезни, метаболический синдром, сахарный диабет.

На втором этапе исследования женщины основной группы со средней степенью тяжестью преэклампсии также были разделены нами на 2 подгруппы в зависимости от типа ремоделирования сосудов после проведения ишемической пробы. В подгруппу I тип (13 человек) нами были выделены женщины с измененной импедансной пробой и приближенными к нормальным показателями уровня эндотелина 1 в сыворотке крови. В подгруппу II тип (11 человек) были включены женщины с измененной импедансной пробой и измененными показателями эндотелина -1 в сыворотке крови. Во всех подгруппах была проведена оценка характера течения беременности, родов и перинатальных исходов.

Средний возраст женщин, вошедших в группы, колебался от 18 до 35 лет и в среднем составил: в основной группе $24,5 \pm 0,4$ года, в группе сравнения $23,6 \pm 0,6$ и в контрольной группе $25,1 \pm 0,3$ года ($p > 0,05$).

Основная масса пациенток находилась в возрасте до 30 лет и не имела достоверно значимых различий по возрастному распределению.

Анализ образовательного статуса обследуемых женщин свидетельствовал о том, что основная масса из них имела высшее образование – 71,8% (125 чел.) из них: 42 ($66,6 \pm 5,9\%$) в основной группе, 49 ($71,0 \pm 5,5\%$) в группе сравнения и 34 ($80,9 \pm 6,1\%$) в контрольной группе.

Значительно меньше женщин регистрировалось со средним специальным образованием – 24,1% (42 чел.), из них 18 ($28,5 \pm 5,7\%$) в основной, 18 ($26,1 \pm 5,3\%$) в группе сравнения и 7 ($16,7 \pm 5,8\%$) в группе контроля. Остальные женщины – 3,4% (6 чел.) имели среднее общее образование. Соответственно, достоверных различий в группах по уровню образования также зарегистрировано не было.

Исследование социального статуса обследуемых женщин в группах выявило, что наибольшее число женщин являлось служащими и работало в офисах – 62,6% (109 чел.). Их трудовая деятельность была связана, в основном, с компьютерной обработкой данных (менеджмент, бухгалтерия, учет, дизайн). Часть женщин была домашними хозяйками – 20,1% (35 чел.). Небольшое число женщин – 17,2% (30 чел.) являлось студентами ВУЗов.

Как показали исследования, в официальном браке состояло 47 ($74,6 \pm 5,5\%$) женщин основной группы, 48 ($69,6 \pm 5,6\%$) группы сравнения и 32 ($76,1 \pm 6,7\%$) контрольной группы. Значительно реже встречались женщины в гражданском браке – 11 ($17,7 \pm 4,8\%$), 14 ($20,3 \pm 4,9\%$) и 7 ($16,7 \pm 5,8\%$), соответственно. Не состояло в браке 5 ($7,9 \pm 3,4\%$) женщин основной группы, 7 ($10,1 \pm 3,7\%$) группы сравнения и 3 ($7,1 \pm 4,0\%$) в группе контроля.

Статистически достоверных различий по семейному положению у женщин выделенных групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, сопоставление таких показателей, как возраст, образование, место работы, семейное положение, а также указания на то, что все женщины проживали на одной территории области, свидетельствовало об однородности выделенных групп женщин.

Поскольку далее нами анализировались показатели, касающиеся именно характера течения беременности и её исходов, дальнейшие сопоставления проводились нами между основной группой и группой сравнения.

Проведенный нами анализ становления менструальной функции у женщин сравниваемых групп свидетельствовал о том, что возраст менархе соответствовал среднероссийским показателям и в среднем составил $13,6 \pm 0,4$ лет в основной и

14,1±0,3 лет в группе сравнения. Следует отметить, что никаких значимых различий в возрасте менархе нами выявлено не было.

Вместе с тем, анамнестические данные о длительности и характере десквамационной фазы менструального цикла у женщин сравниваемых групп имели определенные отличия.

Так, у женщин с осложненным течением беременности в анамнезе отмечалось достоверно большее число случаев с гиперменореей. По таким показателям, как длительные (более 5 дней) и обильные менструации, в основной группе было 20(31,7±5,9%) женщин, в то время, как среди женщин с физиологической беременностью их было всего 2 (2,9±2,0%) ($p<0,001$). В группе с физиологической гестацией также было достоверно большее число женщин с умеренными, длительностью от 4 до 5 дней, менструациями - 28 (40,6±6,0%) против 13 (20,6±5,1%) ($p<0,05$). По остальным показателям различий в группах выявлено не было.

В процессе сбора анамнеза было выяснено, что женщины с осложненным течением беременности достоверно чаще отмечали антепонирующие (21-24 дня) – 19 (30,1±5,8%) в основной и 8 (11,6±3,9%) в группе сравнения, соответственно, менструальные циклы ($p<0,05$). Нормопонирующих (25-30 дней) менструальных циклов было соответственно больше в группе сравнения 53(76,8±5,1%), в основной группе женщин с нормопонирующим циклом было достоверно меньше - 36 (57,1±6,3%). У женщин основной группы было достоверно больше нарушений менструального цикла, чем в группе сравнения женщин с физиологической беременностью. Наиболее часто женщины указывали на альгодисменорею - 18 (28,5±5,7%) и альгогиперменорею - 17(26,9±5,6%), в группе сравнения 11(15,9±4,4%) и 3(4,3±2,5%) соответственно ($p<0,01$). Значительно реже женщины указывали на альгогипоменорею и гипоменорею: 5(7,9±3,2%) и 5(7,9±3,2%) в основной группе и 2(2,9±2,0%) и 1(1,4±1,4%) в группе сравнения, соответственно ($p<0,05$).

В группе сравнения значительно больше было женщин, не имевших нарушений менструального цикла до наступления настоящей беременности - 51 ($73,9 \pm 5,3\%$) и 7 ($11,1 \pm 4,0\%$) ($p < 0,001$).

Отметим, что выявленные нарушения менструальной функции могут являться клиническим проявлением эндотелиальной дисфункции, которая, возможно, развивается значительно раньше предполагаемой беременности.

Что касается акушерско-гинекологического анамнеза, то нами было установлено, что женщины основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения указывали на такие гинекологические заболевания, как функциональные кисты яичников - 8 ($12,7 \pm 4,2\%$), первичное и вторичное бесплодие - 10 ($15,9 \pm 4,6\%$), воспалительные заболевания органов репродуктивной системы - 31 ($49,2 \pm 6,3\%$). В группе сравнения 2 ($2,9 \pm 2,0\%$), 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) и 12 ($17,4 \pm 4,6\%$), соответственно.

Из акушерского анамнеза было установлено, что у 34 ($57,1 \pm 6,3\%$) и 39 ($56,2 \pm 6,1\%$) женщин, соответственно, настоящая беременность была не первой. Общее число беременностей у 34 женщин основной группы составило 80, у женщин группы сравнения – 55. Паритет женщин, имеющих в анамнезе беременности, в основной группе составил $1,3 \pm 0,3$ в группе сравнения $1,1 \pm 0,4$ ($p > 0,05$). В среднем на каждую женщину, имевшую в анамнезе беременности, в основной группе пришлось по $2,3 \pm 0,2$, а в группе сравнения $1,4 \pm 0,2$ беременности соответственно ($p < 0,01$). Удельный вес каждой патологии мы считали от общего числа беременностей, на которые в анамнезе указывали женщины сравниваемых групп.

У женщин основной группы достоверно чаще беременности заканчивались самопроизвольными абортами - 29 ($36,0 \pm 5,4\%$), достоверно выше было число оперативных родов - 10 ($12,5 \pm 3,7\%$), в группе сравнения таких женщин было 3 ($5,4 \pm 3,1\%$) и 2 ($3,6 \pm 2,5\%$), соответственно ($p < 0,05$). Учитывая высокий удельный вес неблагоприятных исходов предыдущей гестации, нами была предпринята попытка установить характер течения предыдущих беременностей. Было

выяснено, что каждая из 34 женщин основной группы, имевшая в анамнезе беременность, была госпитализирована в стационар по поводу угрозы прерывания беременности в ранние сроки. Далее, 14 ($41,1 \pm 8,6\%$) женщин из 34 указали на повышение артериального давления, по поводу которого оперативные роды были проведены у 7 ($20,6 \pm 7,0\%$) пациенток, у 4 ($11,7 \pm 5,6\%$) женщин беременность была прервана по медицинским показаниям в сроках 32-34 недели. Остальные 3 ($8,2 \pm 4,9\%$) доносили беременность до физиологического срока родов, и родоразрешение было ограничено укорочением потужного периода за счет эпизиотомии (эпизирафии). Отметим, что все женщины, указывающие на повышение артериального давления, после окончания гестации эпизодов повышения давления не отмечали и лечения по поводу гипертонии не получали. Что касается оставшихся 3 ($8,2 \pm 4,9\%$) случаев оперативного родоразрешения, то у 2 ($5,9 \pm 4,0\%$) женщин имела место отслойка нормально расположенной плаценты и у одной - $2,9 \pm 2,9\%$ – упорная слабость родовой деятельности.

Далее нами были проанализированы перинатальные исходы. Поскольку архивных данных по этим женщинам собрать было невозможно, мы ориентировались на массу детей при рождении. Отметим, что детей в группах было больше, чем женщин с повторной беременностью, поскольку 5 ($7,9 \pm 3,4\%$) пациенток из основной группы и 4 ($5,7 \pm 2,8\%$) ожидали предстоящие 3-и роды. Всего у женщин основной группы было 44 ребенка, в группе сравнения – 47 детей

Отметим, что средний вес детей в основной группе составил $2823,9 \pm 150,0$ г, в группе сравнения он был достоверно выше и составил $3311,7 \pm 142,0$ г ($p < 0,05$).

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что эндотелиальная дисфункция имеет место задолго до наступления беременности, а гестация вызывает срыв компенсаторных механизмов, который клинически проявляется развитием таких осложнений беременности, как гипертензия и недостаточность фето-плацентарного комплекса.

Проводя анализ перенесенной соматической патологии, необходимо отметить, что достоверная разница в группах была получена по таким

состояниям, как анемия $11(17,5 \pm 4,8\%)$ и $2(2,9 \pm 2,0\%)$ соответственно, и заболевания почек и мочевыводящих путей - $8(12,7 \pm 4,2\%)$ в основной группе и $1(1,4 \pm 1,4\%)$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Патология щитовидной железы (эутиреоидный зоб) в равной степени была отмечена в обеих группах. По остальным заболеваниям достоверных различий получено не было.

Отметим, что общее число перенесенных заболеваний у женщин основной группы было достоверно выше, чем в группе сравнения - 122 (по $1,9 \pm 0,1$ на одну женщину) и 87 (по $1,3 \pm 0,2$ на одну женщину) соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, подводя итог анамнестическим исследованиям, отметим, что до наступления беременности у женщин с эндотелиальной дисфункцией имелись определенные расстройства здоровья, которые проявлялись изменениями менструальной функции, избирательной соматической патологией, в частности анемией и заболеваниями мочевыделительной системы. Предыдущие беременности у женщин основной группы имели больше осложнений, приводящих к оперативному родоразрешению, в том числе и по медицинским показаниям. Также достоверно ниже была масса детей, родившихся у матерей с эндотелиальной дисфункцией.

Для установления функциональной состоятельности эндотелия у женщин обследуемых групп нами была проведена проба с реактивной гиперемией. Для избежания путаницы в определениях, названия групп мы оставили такими, как они были сформулированы при описании материала и методов исследования. Женщины с физиологической беременностью (63 человека) составили группу сравнения, а в качестве контроля нами были использованы данные 42-х небеременных женщин аналогичного возраста.

Наблюдение за сосудистой реакцией осуществлялось нами на протяжении всей беременности. Исходные значения определялись в сроке 11-12 недель гестации, сразу после взятия пациентки под диспансерное наблюдение.

До проведения пробы с реактивной гиперемией всем женщинам измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление и высчитывался пульс. Перед

проведением исследования каждая женщина находилась в горизонтальном положении, в покое не менее 10 мин.

Было установлено, что практически у всех женщин обследуемых групп систолическое артериальное давление (САД) находилось в пределах 90-115 мм рт.ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) – 60-70 мм рт.ст. Пульс в контрольной группе составил $69,5 \pm 1,3$ в 1 мин, в группе сравнения $70,2 \pm 1,8$ в мин. ($p > 0,05$). Отметим, что на протяжении беременности у всех женщин группы сравнения артериальное давление было стабильным и не имело достоверных отличий от показателей, с которыми женщина была взята на учет. Колебания составляли не более 10 мм рт.ст. и не были связаны с определенным сроком беременности, что мы расценивали как норму.

В первом триместре у женщин с физиологической беременностью тенденции сосудистого ремоделирования практически не отличались от таковых вне беременности. При этом показатели сосудистого диаметра были максимально приближены друг к другу.

Проведение пробы в сроке 18-21 недели беременности показало, что на 1 и 3 минуте после проведения пробы у женщин с физиологической беременностью диаметр сосудов превышал исходные показатели, затем диаметр плечевой артерии завершался к 5 минуте после проведения ишемической пробы. При этом диаметр сосуда менялся не менее, чем на 10% от исходного уровня в обеих группах женщин.

В сроке 30-34 недели беременности дилатация плечевой артерии была более выражена, чем в ранние сроки гестации, а так же больше, чем у пациенток контрольной группы, ремоделирование сосудов завершалось в среднем к 8 минуте и далее не имело существенных различий с контрольной группой. На наш взгляд, это можно объяснить развитием физиологических компенсаторных механизмов беременности, обусловленных увеличением объема циркулирующей жидкости в сосудах к этому сроку гестации и изменением функции сердечного выброса.

Последнее проведение ишемической пробы проводилось нами в сроках 36- 37 недель. После проведения ишемической пробы с 1 по 3 минуту отмечалась дилатация плечевой артерии, затем сосудистый тонус восстанавливался до исходного и на

протяжении дальнейшего наблюдения не менялся.

Наряду с изменениями сосудистого просвета на фоне проведения ишемической пробы, нами было проведено определение эндотелина-1 в сыворотке крови женщин с физиологической беременности для того, чтобы оценить его физиологические колебания в различные сроки гестации.

Небольшое увеличение уровней эндотелина-1 отмечались в сроках 18-21 недели гестации - $0,45 \pm 0,03$ фмоль/л, в группе контроля этот уровень оставался практически неизменным за все время измерений и составил $0,42 \pm 0,01$ фмоль/л. Далее уровень эндотелина-1 снижался до исходного ($0,43 \pm 0,02$ фмоль/л) и практически не отличался от показателей контрольной группы.

Учитывая тот факт, что, начиная с 18 недель гестации активизируется синтез плацентарного лактогена, инсулиназы, соматотропного гормона и стероидов, на фоне снижения двигательной активности желудочно-кишечного тракта происходит усиленный липолиз. Последний, в свою очередь, приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, холестерина и триглицеридов. Развившаяся физиологическая дислипидемия компенсируется реакцией эндотелия, которая проявляется повышением уровня эндотелина-1 и изменением сосудистого тонуса [72, 105]. При срыве компенсаторных механизмов развиваются нарушения перфузии плаценты, и, как следствие, клинические проявления генерализованного сосудистого ответа. Для уточнения перечисленных механизмов развития преэклампсии и возможного прогноза ее развития, далее нами были проанализированы показатели функции эндотелия у женщин с подтвержденным диагнозом преэклампсии.

Поскольку исследования эндотелийзависимой вазодилатации, проведенной в сравнительном аспекте между небеременными женщинами и пациентами с физиологической беременностью, показали отсутствие значимых различий, далее все сравнения проводились нами между беременными основной (женщины с преэклампсией) и сравниваемой групп (женщины с физиологическим течением беременности).

Отметим, что у всех женщин, включенных в группы, не было монопроявлений преэклампсии. Преэклампсия различной степени тяжести клинически появлялась

классической триадой – появлением интерстициального отека, повышением артериального давления и нарушением перфузии почек с появлением белка в моче. Детальное описание течения беременности и перинатальные исходы также представлены нами в настоящем исследовании.

Если в начале беременности показатели артериального давления достоверно не отличались друг от друга, то с увеличением её срока различия становились все более заметными.

Отметим, что в работе для определения степени тяжести преэклампсии и, соответственно, выбора тактики ведения беременной, мы использовали балльную шкалу степени тяжести преэклампсии, рекомендованную МЗ РФ (Савельева Г.М. и соавт, 1999). Однако классификация тяжести преэклампсии проводилась нами в соответствии с рекомендациями ВОЗ и требованиями МКБ 10-го пересмотра (1998).

Поскольку мы имели возможность анализировать полученные нами результаты ретроспективно, для стандартизации полученных нами далее результатов все пациентки основной группы были распределены по степени тяжести преэклампсии, и сравнительный анализ проводился нами в соответствии с полученными в подгруппе результатами во все периоды развития гестационного процесса.

Таким образом, в I подгруппу основной группы вошли 31 женщина с преэклампсией легкой степени, во II подгруппу 24 женщины с преэклампсией средней степени тяжести и в III подгруппу 14 женщин с тяжелой преэклампсией.

Проведенная нами проба с реактивной гиперемией показала различную реакцию ремоделирования сосудов у женщин в зависимости от степени тяжести преэклампсии. В сроке 12 недель беременности различий в ремоделировании сосудов в выделенных подгруппах нами выявлено не было.

Различия скорости сосудистого ремоделирования после проведения пробы с реактивной гиперемией начали регистрироваться нами, начиная с 18-21 недель беременности.

У женщин со среднетяжелой и тяжелой преэклампсией уже с 18-21 недели

гестации отмечалась патологическая сосудистая реакция в виде сосудистого спазма на 1-3 минуте проведения ишемической пробы. К 5 минуте реполяризация сосудов завершалась, и дальнейшие измерения соответствовали таковым при физиологической беременности.

Проведение пробы с реактивной гиперемией в сроке 30-34 недели позволили выделить нам несколько вариантов ремоделирования сосудов у женщин с преэклампсией.

Было установлено, что у беременных с преэклампсией легкой степени отмечался вазоспазм (уменьшение диаметра плечевой артерии) через 1 минуту после декомпрессии, на 3 минуте происходило увеличение диаметра сосуда до исходной величины с дальнейшей вазодилатацией до 5 минуты и возвращение к исходному диаметру артерии на 8-10 минуте.

У беременных с преэклампсией средней степени тяжести проба с реактивной гиперемией плечевой артерии происходила по двум вариантам. Первый вариант пробы характеризовался вазоспазмом через 1 минуту после декомпрессии, который сохранялся до 5-8 минуты. На 10-12 минуте регистрировалось увеличение диаметра плечевой артерии до цифр, превышающих исходный диаметр с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте.

При втором варианте пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии через 1 минуту после декомпрессии диаметр артерии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут. Вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте.

У беременных с преэклампсией тяжелой степени отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии (вазоспазм) через 1 минуту после декомпрессии, сохранявшееся до 12-14 минуты.

Дальнейшие исследования изменения сосудистого ремоделирования женщин с преэклампсией проводились нами уже после проведения терапии.

Исследования содержания эндотелина-1 в сыворотке крови также свидетельствовали о существенных изменениях функции эндотелия у женщин с преэклампсией.

У женщин 3-й подгруппы с тяжелой преэклампсией, начиная с 18 недель гестации уровень эндотелина -1 в сыворотке крови стабильно повышался с $0,49 \pm 0,02$ фмоль/л до $0,56 \pm 0,05$ фмоль/л. Отметим, что, несмотря на небольшую выборку в группе (14 человек), отклонение значений колебалось в пределах 0,02-0,03.

В то же время, в подгруппе женщин с преэклампсией средней степени тяжести, несмотря на умеренное повышение средних значений эндотелина -1, отклонения были более выражены и составили от 0,01 в начале беременности до 0,06-0,07 в её поздние сроки. В связи с широким диапазоном значений средних отклонений достоверных различий средних значений у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и группой женщин физиологической беременностью не было. Чтобы избежать неверных статистических трактовок, а также учитывая различные варианты реагирования сосудов у женщин с преэклампсией средней степени тяжести на гипертермическую пробу, мы попробовали распределить результаты исследования содержания эндотелина- 1 в этой подгруппе не только по степени тяжести преэклампсии, но и по характеру ремоделирования сосудов, в результате чего нами были получены неоднозначные результаты.

Так, у женщин с преэклампсией средней степени тяжести, у которых сосудистая реакция на гипертермическую пробу была первого типа (вазоспазм через 1 минуту после декомпрессии, который сохранялся до 5-8 минуты и, затем на 10-12 минуте дилатация до цифр, превышающих исходный диаметр с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте) содержание эндотелина -1 было достоверно ниже, чем у пациенток со вторым типом реакции (у которых диаметр плечевой артерии через 1 минуту после декомпрессии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут. Вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте).

Учитывая тот факт, что повышение эндотелина-1 в сыворотке крови регистрировалось нами задолго до появления изменений сосудистой реакции (с 18-21 нед. гестации), женщины с такими показателями могут быть выделены в группу высокого риска по развитию преэклампсии. Последующая оценка гипертермической пробы может служить прогнозом степени тяжести преэклампсии и одним из

дополнительных методов обоснования тактики ведения таких женщин.

Для того, чтобы оценить характер изменения функции эндотелия в комплексе и его роль в формировании клинической картины преэклампсии и исхода беременности, нами были проанализированы особенности течения настоящей гестации и перинатальные исходы у женщин сравниваемых групп.

Для оценки функции эндотелия в формировании клиники патологии беременности нами было проанализировано течение гестационного процесса у женщин выделенных групп, а также перинатальные исходы. Отметим сразу, что ранних и поздних (до 22 нед.) самопроизвольных аборт у женщин, вошедших в группы, не было. Многоплодных беременностей не было. Кроме того, все женщины наблюдали беременность и рожали в одном лечебном учреждении, в связи с чем различий в оказании стандартов медицинской помощи не было, и повлиять на исходы беременности различия в объемах оказания медицинской помощи не могли.

Результаты исследования показали, что у 9 женщин ($13,0 \pm 4,0\%$) с преэклампсией среднетяжелой и тяжелой степени беременность закончилась досрочно, причем у 7 ($10,1 \pm 3,7\%$) из них по медицинским показаниям. Отметим, что у 4 ($5,8 \pm 2,8\%$) из этих женщин беременность была прервана в сроке 33-34 недели, а у 3 ($4,3 \pm 2,5\%$) – в 36 недель. Анализируя имеющиеся данные по функции эндотелия, отметим, что по медицинским показаниям беременность прерывалась у женщин с 2 типом реакции на ишемическую пробу плечевой артерии с преэклампсией средней степени тяжести и у женщин с тяжелой преэклампсией.

Отметим, что у всех женщин основной группы регистрировались более двух осложнений – к преэклампсии присоединялись такие патологические состояния, как анемия различной степени выраженности - 51 ($73,9 \pm 5,3\%$), синдром задержки развития плода на фоне недостаточности фето-плацентарного комплекса - 44 ($63,7 \pm 5,8\%$), варикозное расширение вен - 12 ($17,4 \pm 4,6\%$). Что касается группы сравнения, беременность у всех женщин протекала физиологически, у 5 ($7,9 \pm 3,4\%$) женщин в начале беременности отмечалась тошнота и однократная рвота по утрам, которая не отразилась на состоянии здоровья, и у 18 ($28,6 \pm 5,7\%$) была анемия легкой

степени, которую мы идентифицировали, как физиологическую для конкретного срока беременности.

Подводя итоги проведенного анализа осложнений, отметим, что особенностью развития преэклампсии в основной группе женщин являлось их достаточно раннее начало: у 16 ($23,1 \pm 5,1\%$) женщин она развилась в сроки от 24 до 28 недель, у 27 ($39,1 \pm 6,0\%$) пациенток от 29 до 32 недель и у остальных 26 ($37,7 \pm 5,9\%$) позже 32 недель гестации. Средний срок развития преэклампсии составил $32,4 \pm 1,2$ недели беременности.

Что касается анемии, она была выявлена у всех женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени. У женщин с преэклампсией легкой степени анемия отмечалась в 13 ($18,8 \pm 4,7\%$) случаях. Анемия среднетяжелой и тяжелой степени диагностировалась только у женщин со среднетяжелой и тяжелой преэклампсией и составила 10 ($14,5 \pm 4,3\%$).

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений состояния плодов, связанная с преэклампсией.

В послеродовом периоде диагноз подтверждался данными гистологического исследования плаценты. Хроническая недостаточность фето-плацентарного комплекса в период беременности была выявлена нами у 52 ($75,3 \pm 5,2\%$) пациенток основной группы.

Через естественные родовые пути родоразрешение было проведено у только 25 ($36,2 \pm 5,8\%$) женщин основной группы и у 57 ($90,5 \pm 3,7\%$) группы сравнения ($p < 0,001$). Остальные женщины были родоразрешены операцией кесарево сечение по совокупности показаний, как со стороны матери (преэклампсия тяжелой и среднетяжелой степени), так и со стороны плода (прогрессирование признаков стресса плода). Показанием к кесареву сечению женщин основной группы послужили: несостоятельность рубца на матке после перенесенного предыдущего кесарева сечения - 4 ($5,8 \pm 2,8\%$) и многократное обвитие пуповины вокруг шеи плода 2 ($2,9 \pm 2,0\%$). Отметим, что в группе сравнения операция была проведена всем женщинам в плановом порядке. В основной группе 5 ($7,2 \pm 3,1\%$) женщинам с

преэклампсией легкой степени операция была проведена после начала родовой деятельности по совокупности показаний, остальным 38 ($55,0 \pm 6,0\%$) кесарево сечение было проведено в плановом порядке после соответствующей подготовки и медикаментозной коррекции состояния матери и плода.

Продолжительность самопроизвольных родов составила в основной группе в среднем $8,2 \pm 0,3$ часа. При этом у первородящих женщин $10,2 \pm 0,3$, у повторнородящих $7,1 \pm 0,6$ часов. В группе сравнения показатели были практически те же – средняя продолжительность $7,8 \pm 0,4$ часа, у первородящих $9,6 \pm 0,4$, у повторнородящих $6,9 \pm 0,3$ часа.

Что касается родового травматизма, отметим, что в обеих группах женщин встречались такие случаи, как разрыв шейки матки - 3 ($4,3 \pm 2,4\%$) в основной группе, 2 ($3,2 \pm 2,2\%$) в группе сравнения, разрыв стенок влагалища - 4 ($5,8 \pm 2,8\%$) и 2 ($3,2 \pm 2,2\%$), соответственно, а так же разрыв промежности - 3 ($4,3 \pm 2,4\%$) в основной группе и 2 ($3,2 \pm 2,2\%$), в группе сравнения. Достоверных различий в показателях родового травматизма нами выявлено не было.

Следует отметить, что достоверные различия в сравниваемых группах были получены нами по показателю «объем кровопотери в родах».

Средняя кровопотеря у женщин основной группы, у которых роды велись через естественные родовые пути, составила $370,5 \pm 25,6$ мл, а в группе сравнения $220,4 \pm 19,5$ ($p < 0,001$).

Учитывая тот факт, что в основную группу вошли женщины с преэклампсией различной степени тяжести, соответственно с гиповолемией – объем кровопотери для них был достаточно критичен. В связи с этим, в послеродовом периоде у 25 ($36,2 \pm 5,8\%$) была выявлена анемия средней степени тяжести и у 11 ($15,9 \pm 4,4\%$) женщин – тяжелая. В группе сравнения анемия средней степени тяжести регистрировалась у 2 ($3,1 \pm 2,2\%$) женщин ($p < 0,05$).

Кроме перечисленных осложнений, у одной женщины в основной группе был зарегистрирован послеродовой эндометрит после операции кесарево сечение. В группе сравнения таких пациенток не было.

Комплексная терапия преэклампсии проводилась в учреждении 3-й группы (уровня), согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения беременных с указанным осложнением и предусматривала: 1) снижение периферического сопротивления, 2) восстановление плацентарной перфузии, 3) увеличение объема циркулирующей жидкости в сосудах. Параллельно назначалось симптоматическое лечение.

Тактика ведения беременных с преэклампсией согласно рекомендациям ВОЗ зависела от сроков беременности, степени выраженности данного осложнения, лабораторных и функциональных показателей, состояния женщины и плода.

Проводилась антигипертензивная терапия с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений беременной под постоянным контролем состояния плода препаратами групп альфа2-адреномиметиков (метилдопа, препарат первой линии), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, препарат второй линии), β -адреноблокаторов (метопролол). С целью профилактики судорожного синдрома при тяжелой преэклампсии применялся магния сульфат: стартовая доза 4-6 г внутривенно (25% раствор магния сульфата 16-24 мм) в течение 15 мин; затем поддерживающая доза 1-2 г/час (4-8 мл/час 25% раствора магния сульфата) в течение 1-2 суток под постоянным мониторингом частоты сердечных сокращений плода и состояния женщины. Учитывалось, что в случае возможной передозировки антидотом является кальция глюконат 10 мл 10% раствора внутривенно в течение 10 мин.

При лечении тяжелой преэклампсии учитывался объем инфузионной терапии. Инфузия проводилась сбалансированными кристаллоидами со скоростью введения 40-45 мл/час под контролем диуреза.

При сроке беременности менее 34 недель назначался бетаметазон по 12 мг в/м с интервалом в 24 часа дважды с целью профилактики РДС плода. Вопрос о назначении кортикостероидов в 35-36 недель беременности решался консилиумом.

Мониторинг динамики ремоделирования плечевой артерии свидетельствовал о том, что у пациенток с легкой степенью преэклампсии показатели гипертермической пробы на фоне поведенной терапии приблизились к таковым в группе сравнения.

После 5-7 дней лечения у пациентов I подгруппы с преэклампсией легкой степени тяжести (31 человек) динамика изменения диаметра плечевой артерии осталась прежней, но процент спазма составил $7,9 \pm 0,4\%$, в то время как до лечения процент спазма составлял $15,4 \pm 0,7\%$ от исходного значения, т.е. достоверно уменьшился ($p < 0,001$).

У беременных II подгруппы с преэклампсией средней степени тяжести, 1 вариант (13 человек), на фоне лечения в течение 3-5 дней изменились не только численные значения, но и характер реакции плечевой артерии на ишемию. Вазоспазм через 1 мин (на $14,4\%$ - $16,4\%$) сменился вазодилатацией на 5-ой мин. и возвращением диаметра плечевой артерии к исходной величине к 10-12 мин, т.е. изменение реакции сосудов стало как при преэклампсии легкой степени, что могло свидетельствовать о положительной динамике лечения и возможности пролонгирования беременности.

У 5 беременных с отсроченным спазмом плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией (второй вариант преэклампсии средней степени тяжести) на фоне комплексного лечения реакция сосуда оказалась следующей: вазоспазм с 1 мин до 8-10 мин с последующей вазодилатацией (реакция сосудов в большинстве регистрируемых случаев при преэклампсии средней и тяжелой степени). Данное наблюдение позволило нам сделать вывод, что прогноз при отсроченном вазоспазме сосудов более неблагоприятен. И у шести беременных из 11 человек с преэклампсией средней степени тип реакции плечевой артерии на ишемию на фоне терапии остался прежним, что позволило нам предположить отсутствие эффекта от лечения.

Результаты исследования эндотелина -1 в сыворотке крови женщин на 30-34 и 36-37 неделе беременности свидетельствовали о том, что, несмотря на проведенное лечение, которое начиналось с первых клинических проявлений преэклампсии, у женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести значения эндотелина-1

оставались достоверно выше, чем в группе сравнения и у пациенток с преэклампсией легкой степени. Это свидетельствовало о том, что проводимая на сегодняшний день терапия может в какой-то степени улучшить функциональное состояние эндотелия, в тоже время значительно повлиять на патологические изменения эндотелия не в состоянии. Вместе с тем, возможность улучшить вазомоторные сосудистые функции и тем самым добиться пролонгирования беременности до сроков жизнеспособного плода, обуславливает необходимость проведения терапии под контролем функции ремоделирования сосудов.

Результатом беременности у женщин выделенных нами групп явилось рождение 132 детей, из которых от женщин основной группы родилось 60 ($87,0 \pm 4,1\%$) доношенных и 9 ($13,0 \pm 4,1\%$) недоношенных новорожденных, в группе сравнения - 63 (100%) доношенных ребенка. Отметим, что случаев перинатальной смерти, несмотря на тяжесть клинических проявлений преэклампсии у матерей и высокий удельный вес недоношенных детей, зарегистрировано не было.

Из данных, представленных в таблице 23, видно, что недоношенных детей в основной группе было 9 (13,0%), в группе сравнения все дети были рождены в срок.

Заслуживали внимания полученные нами различия росто-весовых показателей новорожденных детей. В основной группе средняя масса доношенных новорожденных детей составила $2790,5 \pm 80,6$, в группе сравнения $3350,6 \pm 150,4$ г ($p < 0,01$). Средний вес недоношенных детей составил $1650,4 \pm 130,5$ г.

При этом средние показатели роста доношенных новорожденных в группах не имели достоверных различий и составили $50,3 \pm 1,5$ см в основной группе и $51,4 \pm 1,7$ см в группе сравнения.

Далее нами был проанализирован удельный вес патологии у новорожденных детей, при этом мы делали акцент на отклонения здоровья, связанные непосредственно с нарушением вазомоторной функции эндотелия и, соответственно, с возможными нарушениями гемодинамики и реологии крови при преэклампсии.

В результате проведенных исследований мы убедились, что в основной группе наиболее распространенные формы патологии - хроническая гипоксия - 41(59,4±6,0%) и гипотрофия - 43(62,3±5,9%) новорожденных.

В данной группе отмечалась четкая связь данных показателей со степенью тяжести преэклампсии: чем тяжелее преэклампсия, тем выраженнее проявления недостаточности фето-плацентарного комплекса.

Достоверно реже наблюдалась острая гипоксия - 3 (4,3±2,5%) в основной группе и только 1 (1,6±1,6%) в группе сравнения. Данное осложнение было сопряжено с особенностями течения родов (тугим обвитием пуповины вокруг шеи плода либо затяжным потужным периодом родов).

Задержка внутриутробного развития плода отмечалась у 44 (63,7±5,8%) беременных при проведении ультразвукового исследования. После рождения данный вид осложнения проявился в формировании гипотрофии новорожденных. Частота встречаемости данного состояния также зависела от степени тяжести преэклампсии. Отметим, что у 11(15,9±4,4%) этих детей отмечались нарушения мозгового кровообращения, а также проявления родовой травмы, которая встречалась у недоношенных детей.

Таким образом, проведенные исследования показали, что преэклампсия продолжает оставаться достаточно грозным осложнением беременности, как для матерей, так и для их новорожденных. Использование таких методов, как ишемическая проба плечевой артерии и определение эндотелина -1 в крови беременных, а также мониторинг этих показателей в процессе беременности, позволяет выделить женщин группы повышенного риска по развитию преэклампсии и контролировать эффективность проводимой терапии. Это позволяет пролонгировать беременность до состояния жизнеспособного плода и, несмотря на высокий удельный вес перинатальных осложнений, снизить показатели смертности среди новорожденных.

4.1.2 Выводы

1. При физиологически протекающей беременности, как и у небеременных женщин, сосудистый спазм при проведении ишемической пробы отсутствует. Отмечается увеличение диаметра плечевой артерии на 1 минуте ее проведения. К 3-5 минуте сосудистый тонус полностью восстанавливается до исходных величин. С преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести с 18-21 недели гестации выявляется сосудистый спазм на 1-3 минуте проведения ишемической пробы. К 5 минуте реполяризация сосудов завершается, и дальнейшие измерения соответствуют таковым при физиологической беременности и у здоровых женщин аналогичного возраста.
2. В сроке 30-34 недели у беременных с преэклампсией средней степени тяжести регистрируется 2 варианта ремоделирования сосудов. Первый вариант: вазоспазм, регистрирующийся через 1 минуту после декомпрессии, сохраняется до 5-8 минуты. На 10-12 минуте регистрируется увеличение диаметра плечевой артерии до цифр, превышающих исходный диаметр с возвращением к исходной величине на 14-15 минуте. Второй вариант: через 1 минуту после декомпрессии диаметр артерии оставался прежним, вазоспазм регистрировался через 3-5 минут. Вазодилатация происходила на 10-12 минуте, возвращение к исходному диаметру сосуда на 14-15 минуте.
3. У беременных с преэклампсией тяжелой степени в 30-34 недели гестации отмечается уменьшение диаметра плечевой артерии (вазоспазм) через 1 минуту после декомпрессии, которое сохраняется до 12-14 минуты.
4. У женщин с преэклампсией средней степени тяжести с первым типом ремоделирования сосудов содержание эндотелина -1 достоверно ниже, чем у пациенток со вторым типом реакции - $0,45 \pm 0,01$ фмоль/л и $0,51 \pm 0,03$ фмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). У женщин с тяжелой преэклампсией, начиная с 18 недель гестации, уровень эндотелина -1 в сыворотке крови стабильно повышается с $0,49 \pm 0,02$ фмоль/л до $0,56 \pm 0,05$ фмоль/л и достоверно выше, чем у женщин с физиологической беременностью - $0,43 \pm 0,01$ фмоль/л ($p < 0,01$).

5. По характеру течения беременности и родов у женщин с преэклампсией было установлено, что наиболее неблагоприятный прогноз выявляется у женщин с отсроченным ремоделированием сосудов в сочетании с высокими показателями эндотелина -1, что может негативно отразиться на исходах как для женщины, так и для плода.
6. На фоне проведения терапии у женщин с преэклампсией средней и тяжелой степени значения эндотелина-1 оставались достоверно выше, чем в группе сравнения. Это указывает на то, что проводимая на сегодняшний день терапия может улучшить клинику течения преэклампсии, однако восстановить физиологические показатели эндотелия не представляется возможным. Сочетание данных факторов может являться показанием для выбора срока родоразрешения как в интересах жизни женщины, так и ее ребенка.

4.2 Практические рекомендации

1. В комплекс обследования беременных женщин в сроки проведения плановых ультразвуковых исследований (18-21, 30-34, 36-37 недель беременности) необходимо включить проведение ишемической пробы плечевой артерии, по результату которой можно выделить группу беременных высокого риска по развитию преэклампсии и беременных с преэклампсией до развития у них выраженной клинической симптоматики.
2. При выявлении ультразвуковыми методами нарушений реполяризации сосудов плечевой артерии у беременных женщин необходимо определение содержания у них эндотелина-1 в сыворотке крови. Этот показатель позволит оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и прогнозировать дальнейшее прогрессирование преэклампсии.
3. На фоне проведения терапии преэклампсии при улучшении функциональных сосудистых показателей и сохраняющихся высоких цифрах содержания эндотелина-1 необходимо проведение профилактики СДР плода, поскольку возможно дальнейшее прогрессирование клиники преэклампсии и досрочное прерывание беременности.
4. Объем терапии, сроки и методы родоразрешения женщин с преэклампсией средней степени тяжести, у которых сосудистое ремоделирование проходит по второму типу, должны соответствовать тактике ведения женщин с тяжелой преэклампсией, а тактика ведения таких пациенток должна предусматривать их досрочное оперативное родоразрешение.

4.3 Перспективы дальнейшей разработки

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы диагностики дисфункции эндотелия, являющейся одной из причин развития преэклампсии у беременных. В связи с чем возможно дальнейшее продолжение работы по выделению дополнительных критериев диагностики преэклампсии.

В перспективе возможно исследование новых подходов к тактике терапии беременных с преэклампсией и мер по предупреждению её развития с учетом показателей сосудистого ремоделирования сосудов при скрининговом проведении ишемической пробы у женщин в различные периоды гестации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика// Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая/ М. – 2008 - 272С.
2. Артющкова, Е.Б. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции// Е.Б. Артющкова, М.В. Покровский, В.И. Кочкаров и др./ Rus. J. Immunol. — 2006. - Vol. 9, suppl. 3. - P. 59-63.
3. Балтер, Р.Б. Влияние гипертонической болезни матери на морфологическую структуру последа// Р.Б. Балтер, М.А. Цыганова, Ю.А. Руденко, М.В. Калинин, О.А. Раевская, Е.Г. Мыщак, Л.С. Беликова/ Сб. науч. трудов «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья» - Самара – 2014 – С.11-13
4. Барабашкина, А.В. Перспективы оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии в период беременности// А.В. Барабашкина, О.Н. Ткачева, А.В. Васильева, Н.Ф. Разгуляева/ Российский кардиологический журнал – 2006 - №4 – С. 75-82.
5. Бойкова, Ю.В. Ультразвуковая плацентография в норме и при патологии// Ю.В. Бойкова/ Клиническая визуальная диагностика. — 2002. — Вып. 3. — С. 25—44.
6. Брянцев, М.Д. Оценка центральной гемодинамики и органного кровотока при артериальной гипертензии в третьем триместре беременности/ М.Д. Брянцев: Дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2010.
7. Бубнова, Н.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной форме плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией/ Н.И. Бубнова, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова// Акушерство и гинекология – 2010 - № 4 - С.55-58.
8. Бурместер, Г.Р. Наглядная иммунология// Г.Р. Бурместер, А Пецутто/ М. – 2009 - 320С.
9. Буштырева, И.О. Значение причинно-следственных взаимоотношений в исходах для плода при гестозе/ И.О. Буштырева, М.П. Курочка, О.В. Гайда, Т.А. Зыкова// Вестник Российского университета дружбы народов. – 2010. – №5. – С. 113–120.

10. Буштырева, И.О. Наследственный компонент как фактор риска развития преэклампсии/ И.О. Буштырева, М.П. Курочка// Материалы научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения». – Ростов-на-Дону, 2013. – С.16–17.
11. Васильева, З.В. Беременность у женщин с портальной гипертензией// З.В. Васильева, К.В. Бритвина, Е. А. Киценко/ Акушерство и гинекология – 2011 - № 6 - С.-22-26.
12. Верткин, А.Л. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению// А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, Л.Е. Мурашко, И.Е. Мишина, И.В. Тумбаев/ Российский кардиологический журнал – 2003 - №6 – С. 59-65.
13. Воднева, Д.Н. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии// Д.Н. Воднева, В.В. Романова, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Р.Г. Шмаков, А.И. Щеголев/ Акушерство и гинекология – 2014 - №2 – С. 35-40.
14. Волков, А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: практическое руководство// А.Е. Волков, Н.Е. Бычкова, В.М. Лебедев; под ред. А.Е. Волкова/ Медицина, «Феникс», 2003, 477С.
15. Газиева, И.А. Современный взгляд на проблему нарушения иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий с ранних сроков беременности// И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова/ Уральский мед. журнал – 2010. – № 3 (68). – С. 5–15.
16. Гребенник, Т.К. Возможности прогнозирования преэклампсии// Т.К. Гребенник, С.В. Павлович/ Акушерство и гинекология – 2011 - № 6 - С.-17-21.
17. Гурьев, Д.Л. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики// Д.Л. Гурьев, М.Б. Охапкин, Н.Ю. Карпов, Д.В. Блинов/ Акушерство и гинекология – 2011 - № 7-2 - С.-14-19.
18. Давидян, Л.Ю. Патогенетическое значение факторов роста в развитии гестоза (клиническое исследование)// Л.Ю. Давидян, Е.Н. Маланина/ Саратовский научно-медицинский журнал – 2009. – Т.5 – С.51-54.

19. Давидян, Л.Ю. Этиопатогенетическая и клиническая роль интраабдоминальной гипертензии кардиоваскулярной дезадаптации в развитии преэклампсии// Л.Ю. Давидян, А.К. Курклинский, Е.Н. Маланина, А.Ю. Богдасаров, М.С. Шабаршина/ Современные проблемы науки и образования - 2015 - №3 (<http://www.science-education.ru/123-17315>).
20. Дегтярев, В.И. Особенности фетоплацентарной системы беременных с артериальной гипертензией// В.И. Дегтярев, М.А. Цыганова, А.В. Марочкин, Т.П. Паренко, Ю.А. Руденко, Н.В. Назаренко, О. А. Синютина/ Сб. науч. трудов «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья» - Самара – 2014 – С.28-30.
21. Дегтярев, В.И. Влияние гипертонической болезни на течение беременности // В.И. Дегтярев, Л.П. Щеголенкова, О.В. Тюмина, О.С. Порошина, Т.Ф. Чебурова, С.Е. Козлов, Р.Н. Наумова, Н.Н. Хуторская / Сб. науч. трудов «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья» - Самара – 2014. – С.32-34.
22. Дегтярев, В.И. Факторы риска в родах и послеродовом периоде у женщин с гипертонической болезнью// В.И. Дегтярев, Н.В. Назаренко, Г.А. Михайлова, Т.Еермина, А.Р. Ибрагимова, Р.Н. Наумова, Н.Н. Хуторская / Сб. науч. трудов «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья» - Самара – 2014. – С.30-32.
23. Демидов, В.Н. Значение одновременного использования автоматизированной кардиотокографии и ультразвуковой доплерометрии для оценки состояния плода во время беременности// В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд, И.К. Сигизбаева/ SonoAce-Ultrasound. – 2001. - № 9 - С. 73-80.
24. Долгушина, В.Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии// В.Ф. Долгушина, Е.Г. Сюндюкова/ Акушерство и гинекология – 2015 - № 2 - С.12-19.

25. Ильин, А.Б. Ведение беременности и родов у женщин с синдромом портальной гипертензии// А.Б. Ильин, М.А. Мурзакматов, Т.К. Тихонова и др./ Анналы медицины критических состояний - 2014 <http://okontur.narod.ru/advert/prog.html>
26. Интенсивная терапия. Национальное руководство/ Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова// М.: ГЭОТАР-Медиа – 2009 – 340С.
27. Каде, А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия// А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева, А.Ю. Туровая, Ю.А. Богданова, С.О. Апсаямова, С.Н. Мерзлякова/ Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11–3. – С. 611-617.
28. Калинкина, О.Б. Роль дисфункции эндотелия у женщин с синдромом поликистозных яичников в формировании осложнений гестации/ О.Б. Калинкина // Пермский медицинский журнал. – 2007. – Т. XXIV, № 3. – С. 90–96.
29. Клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия (утв. Министерством здравоохранения РФ). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
30. Краснопольский, В.И. Возможности использования трехмерной доплерометрии для исследования внутриплацентарного кровотока у беременных с высоким риском развития перинатальной патологии// В.И. Краснопольский, Л.И. Титченко, В.А. Туманова и др./ Российский вестник акушера-гинеколога - 2003. - № 3. - С. 5-9.
31. Курочка, М.П. Прогнозирование развития тяжелых и критических форм гестоза/ М.П. Курочка // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – №1(130). – С.96–100.
32. Линева, О.И. Физиологическое акушерство : учеб. для студ. сред. проф. учеб. заведений / О.И.Линева, О.В.Сивочалова, Л.В.Гаврилова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Издательский центр «Академия», 2013. — 304 с.
33. Липатов, И.С. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.В. Быков, Р.Н. Насихулина, Г.А. Ергунов, И.А. Потапова, П.П. Пурыгин, Ю.П. Зарубин // Вестник Самарского государственного университета. – 2006. - №4 (44). – С. 220 – 227.

- 34.Липатов, И.С. Маркеры иммунного воспаления сосудистой стенки у беременных с метаболическим синдромом / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, С.В. Стулова, А.В. Быков, М.А. Есартя // Эфферентная терапия. – 2007. - №1 (13). – С. 98.
- 35.Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы)// Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько/ Акушерство и гинекология – 2012. - № 1 - С. 23-27.
- 36.Лукьянова, Е.В. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушений формирования ворсинчатого дерева// Е.В. Лукьянова, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник/ Акушерство и гинекология – 2011. - № 1 - С.-27-31.
- 37.Макаров, О.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия// О.В. Макаров, О.Н. Ткачева, Е.В. Волкова/ Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа – 2010 – 136С.
- 38.Макацария, А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве// А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина/ М. – 2006 - 448С.
- 39.Макулова, М.В. Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 и эндотелин – неспецифические маркеры эндотелиальной дисфункции при гестозе// М.В. Макулова, С.В. Чепанов, Д.И. Соколов, С.А. Сельков/ Акушерство и гинекология – 2015 - № 2 - С.27-32.
- 40.Манухин, И.Б. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертонией и гестозом// И.Б. Манухин, Е.В. Маркова, Л.И. Маркова, Р.И. Стрюк/ Кардиология – 2012 -№ 52(1) – С. 32-38.
- 41.Медвидинский, И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе //И.Д. Медвединский/ Вестник интенсивной терапии – 2000. – № 1. – С. 21–24.
- 42.Мельников В.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Завалко А.Ф. Новые критерии ранней диагностики и прогнозирования тяжелых форм гестоза // «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» Сб. научных материалов 2001-2002 гг. том 1. - №1 - с. 53 – 55.
- 43.Милованов, А.П. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности// А.П. Милованов, А.К. Кириченко/ Архив патологии – 2010. – № 1. – С. 3–6.

44. Мурашко, Л.Е. Суточный мониторинг артериального давления при беременности и гестозе// Л.Е. Мурашко, М.С. Губарева, З.Т. Бадоева З.Т. и др./ Акушерство и гинекология – 2008. – № 3. — С. 61–67.
45. Оганов, Р.Г., Ткачева О.Н. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России: диагностика и классификация (результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДИАЛОГ II»)/ Р.Г. Оганов Р.Г., .Н. Ткачева// Акушерство и гинекология – 2010 - № 5 - С.42-48.
46. Осадчий, К.К. β -Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол// К.К. Осадчий/ Кардиология – 2010. - №50(1) – С. 84-89.
47. Палади, Г. Задержка роста плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения// Г. Палади, К. Илиади-Тулбуре, У. Табуйка/ Акушерство и гинекология – 2011. - № 5 - С.-45-48.
48. Пекарев, О.Г. Материнская смертность в Сибирском федеральном округе и пути ее снижения/ О.Г. Пекарев, Е.О.// Акушерство и гинекология – 2010. - № 4 - С.34-36.
49. Покровский М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте// М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др./ Кубанский научный медицинский вестник - 2006. - № 10 (91). - С. 72-77.
50. Покровский, А.А., Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии// А.А. Покровский, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина В.А. и др./ Акушерство и гинекология – 2011. - № 2 - С.-16-20.
51. Пономарева, А. Ю. Роль агниогенных факторов роста, эндотелина-1 и нейрокинина Б в генезе гестоза// А.Ю. Пономарева: диссертация ... кандидат. мед. наук - Ростов-на-Дону, 2007 - 151 С.
52. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации 2007 г. по лечению артериальной гипертонии// Рациональная фармакотерапия в кардиологии - 2008. - № 1-2. - С. 51-53.

- 53.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistika/ О.Ю. Реброва// М.: Медиасфера – 2002 – 312С.
- 54.Рунихина, Н.К. Клиническое значение нарушений суточного профиля артериального давления у беременных, возможности медикаментозной профилактики гестационных гипертензивных осложнений// Н.К. Рунихина, Н.В. Шарашкина, Б.Я. Барт, О.Н. Ткачева// Акушерство и гинекология – 2011. - № 8 - С.-45-60.
- 55.Рунихина, Н.К. Применение бета-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии у беременных// Н.К. Рунихина, Е.А. Ушкалова/ Акушерство и гинекология – 2012. - № 8/2 - С.75-79.
- 56.Савельева, Г.Н. Эклампсия в современном акушерстве/ Г.Н.Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер, А.М. Штабницкий, Н.В. Куртенок, О.В. Коновалова //Акушерство и гинекология – 2010. - № 6 - С.4-9.
- 57.Сафонова, А.Д. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии// А.Д. Сафонова, А.М. Холин, О.В. Вавина, Г.Т. Сухих, З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко, А.С. Акатьева/ Акушерство и гинекология – 2015. - № 1 - С.12-17.
- 58.Серов. В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология// В.Н. Серов, Г.Т. Сухих/ 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа - 2014. – 1024С.
- 59.Сидорова, И.С. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке степени тяжести гестоза и эффективности терапии беременных, страдающих этим осложнением// И.С. Сидорова, Н.Б. Зарубенко, О.И. Гурина/ Российский вестник акушера-гинеколога – 2012. - №1 – С. 8-12.
- 60.Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии// И.С. Сидорова, Н.А. Никитина/Акушерство и гинекология – 2015. - № 1 - С.72-78.
- 61.Сидорова, И.С. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией// И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян, А.А. Рзаева, В.В. Кинякин/ Акушерство и гинекология – 2013. - № 1 - С.35-40.

62. Сидорова, И.С. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году// И.С. Сидорова, О.С. Филиппов, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева/ Акушерство и гинекология – 2015. - № 4 - С.11-18
63. Сидорова, И.С. Роль плода в развитии преэклампсии// И.С. Сидорова, М.А. Курцер, Н.А. Никитина, А.А. Рзаева/ Акушерство и гинекология – 2012 - № 5 - С. 23-28
64. Спиридонова, Н.В. Интегративный подход к изучению гестозов: патогенетически обоснованное лечение и профилактика// Н.В. Спиридонова: диссертация ... докт. мед. наук – Москва, 2007 – 324 С.
65. Стрижаков, А.Н. Кесарево сечение в современном акушерстве / А.Н. Стрижаков; В.А. Лебедев: -М.: Медицина, 1998. — 304 с.
66. Стрюк, Р.И. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных с артериальной гипертонией// Р.И. Стрюк, Ю.М. Бухонкина, В.А. Смирнова, Г.В. Чиждова/ Кардиология – 2010. - № 50(4) – С. 18-22.
67. Сухих, Г.Т. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии// Г.Т. Сухих, А.М. Красный, Н.Е. Кан, Т.Д. Майорова, В.Л. Тютюнник, П.А. Ховхаева, О.А. Сергунина, Н.В. Тютюнник, М.И. Грачева, О.В. Вавина, Н.Д. Озернюк, Д.А. Борис/ Акушерство и гинекология – 2015. - № 2 - С.11-15.
68. Сухих, Г.Т. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии// Г.Т. Сухих, Т.Ю. Вавина, М.Л. Алексеева, Н.С. Логинова, О.А. Николаева, Н.Л. Стародубцева, А.А. Попов, Е.Н. Николаев, О.В. Иванец / Акушерство и гинекология – 2013. - № 2 - С.10-17.
69. Сухих, Г.Т. Преэклампсия: Руководство //Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко/ М. – 2010 - 576С.
70. Сухих, Г.Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии// Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, Л.В. Ванько/ Акушерство и гинекология – 2008. – № 5. – С. 3–7.
71. Тезиков, Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты ранней диагностики повреждения эндотелия у беременных с гестозом: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.м.н.: Спец. 14.00.01 / Тезиков Ю.В.; [Сам. гос. мед. ун-т]. - Самара: 2001. -

26 с.: ил., табл.; 21 см.

72. Тезиков, Ю.В. Преэклампсия: диагностика, лечение, профилактика : учебное пособие / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов ; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Самар. гос. мед. ун-т. - Самара : Офорт, 2014. - 78 с. ; 22 см. - Библиогр.: с. 77-78. - 500 экз. - ISBN 978-5-473-00903-3 (в пер.) : Б. ц.
73. Тезиков, Ю.В. Прогнозирование и диагностика тяжелых форм плацентарной недостаточности// Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов/ Акушерство и гинекология – 2012 - № 1 - С. 35-42.
74. Тезиков, Ю.В. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова // Казанский медицинский журнал. – 2011. - Т. ХСII, №3. – С.372-376.
75. Ткачева, О.Н. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных// О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкина/ М. – ПАГРИ – 2006 – 304С.
76. Ткачева, О.Н. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности// О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, Н.В. Шарашкина/ Фарматека – 2012 – В.4 (237) – С. 20-26.
77. Тютюнник, В.Л. Морфофункциональное состояние системы мать–плацента–плод при плацентарной недостаточности и инфекции/ В.Л. Тютюнник, В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева// Акушерство и гинекология — 2003. — № 6. — С. 11—16.
78. Филиппов, О.С. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности// О.С. Филиппов, А.А. Казанцева/ Проблемы репродукции - 2003. - Т.9, № 3 - С. 60—63.
79. Ходжаева, З.С. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии// З.С. Ходжаева, А.С. Акатьева, А.М. Холин, А.Д. Сафонова, О.В. Вавина, К.Т. Муминова/ Акушерство и гинекология – 2014 № 6 – С. 14-19.
80. Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика// З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева/ Акушерство и гинекология – 2013 - № 10 – С. 4-11.

- 81.Целкович Л.С. Акушерские кровотечения: актуальность, стандарты действий и пути профилактики/ Л.С. Целкович, В.В. Шпилева, Н.Н. Хуторская, В.Я. Вартанов// Тольяттинский медицинский консилиум – 2011 - №1 – 2 – С. 110-111.
- 82.Цхай, В.Б. Влияние комплексной патогенетической терапии преэклампсии на исходы и длительность пролонгирования беременности// В.Б. Цхай, Г.В. Грицан, А.И. Грицан, Н.Г. Потылицина, Д.П. Еремеев, А.М. Полстяной, Е.А. Ковалева/ Акушерство и гинекология – 2011 - № 8 - С.-36-41.
- 83.Чернявская, Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией// Т.К. Чернявская/ Лечебное дело – 2013 - №2 – С. 118-127.
- 84.Шарыпова, М.А. Антигомотоксическая фетопротекция у беременных групп высокого риска по перинатальной патологии// М.А. Шарыпова, И.С. Липатов, Г.В. Санталова, Ю.В. Тезиков/ Сб. науч. трудов «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья» - Самара – 2014 – С.77-78.
- 85.Шатунова, Е.П. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях// Е.П. Шатунова, Д.М. Липатова/ Научно-практический медицинский журнал «Практическая медицина» - 2015 - №1 – С. 21-25.
- 86.Шеманаева, Т.В. Клинико-диагностическое и практическое значение маркеров эндотелиоза при гестозе/ Т.В. Шеманаева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2008 – 34С.
- 87.Шифман, Е.М. Влияние на новорожденного магниальной терапии, проводимой матери по поводу преэклампсии/эклампсии (клинические исходы): мета-анализ// Е.М. Шифман, Е.Н. Байбарина, Д.С. Крючко, Г.П. Тихова/ Акушерство и гинекология – 2012 - № 1 - С.9-16.
- 88.Шувалова, М.П. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности// М.П. Шувалова, О.Г. Фролова, С.С. Ратушняк, Т.К. Гребенник, Е.В. Гусева/ Акушерство и гинекология – 2014 - № 8 – С. 81-87.

- 89.Щербаковская, Э.А. Иммунологические механизмы прогрессирования гестоза// Э.А. Щербаковская/ Тихоокеанский медицинский журнал – 2006 - № 4. - С.47-50.
- 90.Aagaard-Tillery, K.M. Eclampsia: morbidity, mortality, and management// K.M. Aagaard-Tillery, K.M., M.A. Belfort/ Clin. Obstet.Gynecol. - 2005. - Vol.48. - P.12 - 23.
- 91.Abalos, E. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy// E. Abalos, L. Duley, D. Steyn D. et al./ Cochrane Database Syst. Rev. - 2007. - № 1. - CD002252.
- 92.Abbassi-Ghanavati, M. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother// M. Abbassi-Ghanavati, J.M. Alexander, D.D. McIntire, R.C. Savani, K. J. Leveno/ Am. J. Perinatol. – 2012 – V.29(10) – P. 795–800.
- 93.Abe, E. Cytokine regulation of intercellular adhesion molecule — 1 expression on trophoblasts in preeclampsia// E. Abe, K. Matsubara, Y. Kusanagi, M. Ito/ Gynecol. Obstet. Invest. - 2008. - Vol. 66, № 1. - P. 27 - 33.
- 94.Agostinis, C. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia// C. Agostinis, F. Bossi, E. Masat, O. Radillo, M. Tonon, F. De Seta et al./ Clin. Dev. Immunol. – 2012 – V. 48 – P.21 - 43.
- 95.Akolekar, R. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy// R. Akolekar, R. Minekawa, A. Veduta et al./ Prenat. Diagn. – 2009. – Vol. 29 - № 8. – P. 753-760.
- 96.Albrecht, E.D. Regulation of placental villous angiopoietin-1 and -2 expression by estrogen during baboon pregnancy// E.D. Albrecht, J.S. Babischkin, G.J. Pepe/ Mol. Reprod. Dev. - 2008. - Vol. 75. - P. 504-511.
- 97.Ali, K.Z. Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and fetal circulations during pregnancy: A cross-sectional study// K.Z. Ali, G.L. Burton, M.E. Khalid M.E. et al./ J. Mater. Fet. Neonat. Med. - online on 04 Jan 2010.
- 98.Amash, A. Magnesium sulfate normalizes placental interleukin-6 secretion in preeclampsia// A. Amash, G. Holcberg, E. Sheiner et al./ J. Interferon. Cytokine Res. – 2010. – Vol. 30, 9. – P. 683–690.

99. Anderssohn, M. Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in pre-eclampsia// M. Anderssohn, L.M. Maas, A. Diemert/ Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012 – V. 161(2) - P. 152 - 156.
100. Aris, A. Detrimental effects of high levels of antioxidant vitamins C and E on placental function: considerations for the vitamins in preeclampsia (VIP) trial// A. Aris, S. Leblanc, A. Ouellet et al./ J. Obstet. Gynaecol. Res. 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 504–511.
101. Aronow, W.S. Current role of beta-blockers in the treatment of hypertension// W. S. Aronow/ Expert Opin. Pharmacother – 2010 - 11(16) – P. 2599-2607.
102. Babischkin, J.S. Differential expression of placental villous angiopoietin-1 and -2 during early, mid and late baboon pregnancy// J.S. Babischkin, D.L. Suresch, G.L. Pepe et al./ Placenta - 2007. - Vol. 28. - P. 212-218.
103. Bamfo, J.E. Maternal cardiac function in normotensive and preeclamptic intrauterine growth restriction// J.A. Bamfo, N.A. Kametas, J.B. Chambers et al./ Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 32. – P. 682–686.
104. Bayhan, G. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia// G. Bayhan/ Gynecol. Endocrinol. - 2005. - Vol. 21 - № 1. - P. 1-6.
105. Bellamy, L. Preeclampsia and function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of preeclampsia in nulliparous women// L. Bellamy, J.-P. Casas, A.D. Hingoran et al./ Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 115. – P. 369–376.
106. Böger, R.H. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia// R.H. Böger/ Gynecol. Obstet. Invest. — 2009. — Vol. 69, № 1. — P. 1-13.
107. Buhimschi, C.M. The role of urinary soluble endoglin in the diagnosis of preeclampsia: comparison with soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio// C.M. Buhimschi, M.A. Baumbusch, A.T. Dulay, S. Lee, M. Wehrum, G. Zhao et al./ Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2010 – V.117 (3) - P. 321-330.
108. Cali, U. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2// U. Cali, S. Cavkaytar, L. Sirvan, N. Danisman/ Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2013 – V.40 (1) – P.45-48.

109. Carr, D.B. Hemodynamically-directed atenolol therapy is associated with a blunted rise in maternal sFLT-1 levels during pregnancy// D.B. Carr, L.T. Tran, D.A. Brateng, C. Kawamura, J.B. Shofer, S.A. Karumanchi, T.R. Easterling/ *Hypertens. Pregnancy* – 2009 - 28(1) – P. 42 - 55.
110. Chafetz, I. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction// I. Chafetz, I. Kuhnreich, M. Sammar et al./ *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197. – P. 35–37.
111. Chavarria, M.E. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia//M.E. Chavarria, L. Lara-Gonzalez, Y. Garcia-Paleta et al./ *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* - 2008. - Vol. 137, № 2. - P. 157 - 164.
112. Chavarria, M.E. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia// M.E. Chavarria, L. Lara-Gonzalez, Y. Garcia-Paleta et al./ *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2008. - Vol. 137. - P. 157–164.
113. Cifkova, R. Why is the treatment of hypertension in pregnancy still so difficult?// R. Cifkova/ *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2011 - 9(6) – P. 647 - 649.
114. Cnossen, J.S. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and metaanalysis// J. S. Cnossen, K. C. Vollebregt, N. de Vrieze et al./ *Br. Med. J.* - 2008. - Vol. 336. - P. 1117-1120.
115. Cnossen, J.S. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis// J. S. Cnossen, R.K. Morris, G. ter Riet et al./ *Can. Med. Assoc. J.* - 2008. - Vol. 178, № 6. - P. 701-711.
116. Conde-Agudelo, A. Tests to predict preeclampsia in chesley's hypertensive disorders in pregnancy// A. Conde-Agudelo, R. Romero, M.D. Lindheimer – 3-rd. ed. – New York: Academic Press - 2009. – P. 189-211.
117. Cooper, W.O. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors// W.O. Cooper, S. Hernandez-Diaz, P.G. Arbogast et al./ *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 2443 - 2451.

118. Cuspidi, C. Left ventricular geometry, ambulatory blood pressure and extra-cardiac organ damage in untreated essential hypertension// C. Cuspidi, V. Giudici, F. Negri et al./ Blood Press. Monit. – 2010. – Vol. 15, 3. – P. 124–131.
119. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis// J. Davignon, P. Ganz/ Circulation. – 2004. – № 109. – P. 27.
120. De Caterina, R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease// R. De Caterina/ Current Opinion in Lipidology. – 2000 - Vol. - 11, № 1. – P. 9–23.
121. Dekker G.A. Etiology and patogenesis of preeclampsia: current eoncepl&/G, A. Dekker, B M. Sibai// Amer. J. Obstet. Gynecol, - 1998-Vol. - 79 -P, 1359-1375.
122. Demir, R. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis// R. Demir, U.A. Kayisli, Y. Seval et al./ Placenta. - 2004. - Vol. 25. - P. 560-572.
123. Dennis, A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists// A.T. Dennis/ Anaesthesia. – 2012 – V.67(9) – P. 1009–1020.
124. Devisme, L. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia// L. Devisme, B. Merlot, A. Ego, V. Houfflin-Debarge, P. Deruelle, D. Subtil/ Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2013 – V. 120(2) – P. 165-168.
125. Diagnostik und Therapie hypertensiver schwanger-schaftserkrankungen Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck// Gestose. — 2008. — P. 24.
126. Drewlo, S. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling// S. Drewlo, K. Levytska, M. Sobel, D. Baczyk, S.J. Lye, J.C. Kingdom/ J. Thromb. Haemost. – 2011 – V. 9(12) – P. 2486–2497.
127. Dubick, A. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening// A. Dubick, E. Fransson, E. Centini et al./ J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 84. – P. 176–185.
128. Ducarme, G. Eclampsia: retrospective study about 16 cases// G. Ducarme, S. Herrnberger, I. Pharisien. et al./ Gynecol. Obstet. Fertil. - 2009. - Vol.37, № 1. - P. 11-17.

129. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia// L. Duley/ Semin. Perinatol. – 2009 – V. 33(3) – P. 130 - 137.
130. Eiland, E. Preeclampsia 2012// E. Eiland, C. Nzerue, M.J. Faulkner/ J. Pregnancy. – 2012 P. 578 - 586.
131. Eshkoli, T. Perfusion with magnesium sulfate increases sFlt-1 secretion only in the fetal side of placenta of women with preeclampsia// T. Eshkoli, G. Holcberg, B. Bronfenmacher, A. Amash, M. Huleihel, O. Erez/ J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2013 – V.26(2) – P. 116–122.
132. Evans, C.S. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia// C.S. Evans, L. Gooch, D. Flotta, D. Lykins, R.W. Powers, D. Landsittel et al./ Hypertension. – 2011 – V. 58(1) P. 57–62.
133. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy// Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24, № 8. - P. 761 - 781.
134. Fabry, I.G. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy// I. G. Fabry, T. Richart, X. Chengz, L.M. Van Bortel, J.A. Staessen/ Acta Clin. Belg. – 2010 – V. 65(4) – P. 229 - 236.
135. Fagard, R.H. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension// R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs et al./ Hypertension. – 2008. – Vol. 51, 1. – P. 55–61.
136. Fliser, D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an «uraemic toxin» to a global cardiovascular risk molecule// D. Fliser/ Eur. J. Clin. Invest. - 2005. - Vol. 35, № 2. - P. 71-79.
137. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine/ R.F. Furchgott, J. V. Zawadzki// Nature. – 1980 - Nov 27 – V.288(5789) - P.373-376.
138. García-Ortiz, L. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study)// L. García-Ortiz, M.A. Gómez-Marcos, J. Martín-Moreiras et al./ Blood Press. Monit. – 2009. – Vol. 14, 4. – P. 145–151.

139. Ghulmiyah, L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia// L. Ghulmiyah, B. Sibai/ Semin. Perinatol. – 2012 – V.36(1) – P. 56 - 59.
140. Gomez-Lopez, N. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor// N. Gomez-Lopez, G. Estrada-Gutierrez, L. Jimenez-Zamudio et al./ J. Reprod. Immunol. – 2009. – Vol. 80. – P. 122–131.
141. Gomez-Lopez, N. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy// N. Gomez-Lopez, L.J. Guilbert et al./ J. Leukocyte Biol. – 2010. – Vol. 80. – P. 1 - 9.
142. Gonen, R. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study// R. Gonen, R. Shahar, Y.I. Grimpel et al./ Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 115. – P. 1465–1472.
143. Grill, S. Potential markers of preeclampsia — a review// S. Grill/ Reprod. Biol. Endocrinol. - 2009. - Vol. 14, № 7. - P. 70.
144. Gris, J.C. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial// J.C. Gris, C. Chauleur, N. Molinari, P. Marès, P. Fabbro-Peray, I. Quéré I. et al./ Thromb. Haemost. – 2011 – V.106(6) – P. 1053–1061.
145. Herr, F. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology?// F. Herr/ Z. Geburtsh. Neonat. - 2009. - Bd. 213, № 3. - P. 96-100.
146. Herse, F. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study// F. Herse, S. Verlohren, K. Wenzel, J. Pape, D.N. Muller, S. Modrow et al./ Hypertension. – 2009 – V. 53(2) – P. 393 - 398.
147. Hutcheon, J.A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy// J.A. Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph/ Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol – 2011 - 25(4) – P. 391 - 403.
148. Hutcheon, J.A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy// J. A.Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph/ Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011 – V.25(4) – P. 391 - 403.

149. Hypertension Guideline Committee and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy// J. Obstet. Gynaecol. Can. - 2008. Vol. 30, № 3. - S1-S48.
150. Hypertension in Pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines, No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press – August - 2010.
151. Hudić I. Dydrogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery—the impact on cytokine profile, hormone profile, and progesterone-induced blocking factor// I. Hudić, J. Szekeres-Bartho, Z. Fatušić, B. Stray-Pedersen, L. Dizdarević-Hudić, A. Latifagić et al./ J. Reprod. Immunol. - 2011; 92(1-2) – P.103-107.
152. Jim, B. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update// B. Jim, S. Sharma, T. Kebede, A. Acharya/ Cardiol. Rev. – 2010 – V.18(4) – P. 178 - 189.
153. Kang, J.H. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity// J.H. Kang, A. Farina, J.H. Park et al./ Prenat. Diagn. – 2008. – Vol. 28. – P. 704–709.
154. Karahasanovic, A. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia// A. Karahasanovic, S. Sørensen, L. Nilas/ Clin. Chem. Lab. Med. – 2014 – V.52(4) – P. 521-525.
155. Karthikeyan, V.J. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy// V.J. Karthikeyan, G.Y. Lip/ Front. Biosci. (Elite Ed) – 2011 - №3 – P. 1100 - 1108.
156. Karthikeyan, V.J. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy// V. J. Karthikeyan, G.Y. Lip/ Front. Biosci. (Elite Ed). – 2011 – V.3 – P. 1100 - 1108.
157. Kayisli, U. A. Spatial and temporal distribution of Tie-1 and Tie-2 during very early development of the human placenta// U.A. Kayisli, A. Cayli, Y. Seval et al./ Placenta. - 2006. - Vol. 27. - P. 648-659.
158. Kenny, L.C. Screening for Pregnancy Endpoints Consortium. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers// L.G. Kenny, D.I. Broadhurst, W. Dunn et al./ Hypertension.-2010 –V. 56(4) – P. 741 - 749.

159. Khaw, A. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of preeclampsia in nulliparous women// A. Khaw, N.A. Kametas, O.M. Turan et al./ Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 115. – P. 369–376.
160. Kingdom, J.C., Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies?// J.C. Kingdom, S. Drewlo/.Blood. – 2011 – V.118(18) – P. 4780–4788.
161. Koga, K. Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with preterm delivery// K. Koga, I. Cardenas, P. Aldo et al./ Am. J. Reprod. Immunol. – 2009. – Vol. 61, № 3. – P. 196–212.
162. Kontic-Vucinic, O. The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy// O. Kontic-Vucinic, M. Terzic, N. Radunovic/ J. Perinat. Med. - 2008. - Vol. 36, № 4. - P. 282-290.
163. Koopmans, C.M. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis// C.M. Koopmans, M.G. van Pampus, H. Groen, J.G. Aarnoudse, P.P. van den Berg, B.W.Mol/ Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009 – V.146(1) – P. 8 - 14.
164. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet. Sep 19 2009; 374(9694):979-988.
165. Kvehaugen, A.S. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia// A.S. Kvehaugen, R. Dechend, H.B. Ramstad, R. Troisi, D. Fugelseth, A.C. Staff/ Hypertension. – 2011 –V. 58(1) – P. 63–69.
166. La Marca, B.D. Serum proinflammatory cytokines in physiological and preeclamptic pregnancies// B.D. La Marca, M.J. Ryan, J.S. Gilbert et. al./ Curr. Hypertens. Rep. - 2007. - Vol. 9, № 6. - P. 480-485.
167. Lamarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia// B. Lamarca/ Minerva Ginecol. – 2012 – V.64(4) – P. 309 - 320.

168. LaMarca, B. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin// B. LaMarca/ Hypertension. - 2009. - Vol. 54, № 4. - P. 905-909.
169. LaMarca, B. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-alpha// B. LaMarca/ Hypertension. — 2005. - Vol. 46. - P. 1022-1025.
170. Lamarca, B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia// B. Lamarca/ Minerva Ginecol. - 2010 - V. 62(2) P. 105 - 120.
171. Lazdam, M. Prevention of vascular dysfunction after preeclampsia: a potential long-term outcome measure and an emerging goal for treatment// M. Lazdam, E.F. Davis, A.J. Lewandowski, S.A. Worton, Y. Kenworthy, B. Kelly, P. Leeson/ J.Pregnancy. 2012 - Article ID 704146 – P. 8.
172. Lee, W. Maternal and perinatal outcomes of eclampsia: Nova Scotia, 1981-2000// W. Lee, C.M. O'Connell, T.F. Baskett/ J. Obstet. Gynaecol. Can. - 2004. - Vol. 26, № 2. - P. 119-123.
173. Lijnen, H.R. Impaired adipose tissue development in mice with inactivation of placental growth factor function// H.R. Lijnen, V. Christiaens, I. Scroyen et al./ Diabetes. - 2006. - Vol. 5. - P. 2698 – 2704.
174. Lindheimer, M.D. American Society of Hypertension. ASH position paper: hypertension in pregnancy// M.D. Lindheimer, S.J. Taler, F.G. Cunningham/ J. Clin. Hypertens. (Greenwich) – 2009 - 11(4) – P. 214 - 225.
175. Lindheimer, M.D. Chesleys hypertensive disorders in pregnancy// M.D. Lindheimer, J.M. Roberts, F.G. Cunningham/ Amsterdam et al.: Elsevier - 2009.
176. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease// S. Lisonkova, K.S. Joseph/ Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013 – V.209(6) – P. 544.
177. Lisonkova, S. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia// S. Lisonkova, Y. Sabr, C. Mayer, C. Young, A. Skoll, K. S. Joseph/ Obstet. Gynecol. – 2014 – V.124(4) – P. 771-781.

178. Liu, C. Proteomic analysis of human serum for finding pathogenic factors and potential biomarkers in preeclampsia// C. Liu, N. Zhang, H. Yu, Y. Chen, Y. Liang, H. Deng, Z. Zhang/ *Placenta* – 2011 –V. 32(2) P. 168 - 174.
179. Loureiro, R. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience// R. Loureiro, C.C. Leite, S. Kahhale et al./ *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2003 - Vol. 189, № 5. – 1350 - 1355.
180. Lowe, S.A. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy// S.A. Lowe, M.A. Brown, G. Dekker G. et al./ *Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ)*. – 2008 - P. 31.
181. Magee L.A. The CHIPS Pilot Trial (Control of Hypertension In Pregnancy Study)// L.A. Magee, P. von Dadelszen, S. Chan S. et al./ *J. Obstet. Gynaecol. Can.* - 2006. - Vol. 28. - P.416.
182. Magee, L. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection// L. Magee, D. Sawchuck, A. Synnes, P.J. von Dadelszen/ *Obstet. Gynaecol. Can.* – 2011 – V.33(5) – P. 516–529.
183. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months// *Br.J.Obstet.Gynaecol.* – 2007. – Vol. 114, № 3. – P. 289–299.
184. Martin, J.N.Jr. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure// J.N.Jr Martin, N.D. Thigpen, R.C. Moore et al./ *Obstet. Gynecol.* - 2005. - Vol. 105. - P. 246-254.
185. Martinelli, I. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial// I. Martinelli, P. Ruggerenti, I. Cetin, G. Pardi, A. Perna, P. Vergani et al./ *Blood*. – 2012 – V.119(14) – P. 3269–3275.
186. Marusic, J. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome// J. Marusic, I.K. Prusac, S. Z. Tomas, J. R. Karara, D. Roje/ *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2013 – V. 26(7) – P. 680-685.

187. Mattar, F. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity// F. Mattar, B.M. Sibai/ Am. J. Obstet. Gynecol. - 2000 - Vol.182. - P. 307 - 312.
188. Matthiesen, L. Immunology of preeclampsia// L. Matthiesen, G. Berg, J Ernerudh et al./ Chem. Immunol. Allergy. — 2005. — Vol. 89. — P. 49-61.
189. Mavissa, D. Evaluation of the umbilical Doppler parameters in relation to placental morphology in the third trimester of normal pregnancy// D. Mavissa, E. Jauniaux, F.J. Rodesch/ Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. - 2003. - Vol. 22, № 2. - P. 179 -183.
190. McDonald, S.D. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use// S.D. McDonald, O. Lutsiv, N. Dzaja, L. Duley/ Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2012 – V.118(2) – P. 90–96.
191. Messerli, M. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes// M. Messerli, K. May, S. R. Hansson et al./ Placenta. – 2010. – Vol. 31. – P. 106–112.
192. Miguil, M. Eclampsia, study of 342cases// M. Miguil, A. Chekairy// Hypertension in pregnancy - 2008 - Vol. 27. – 103-111.
193. Molvarec, A. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia// A. Molvarec, A. Szarka, S. Walentin, G. Beko, I. Karádi, Z. Prohászka, J. Jr Rigó/ Clin. Chim. Acta. – 2011 – V.412(21-22) – P. 1957 - 1962.
194. Moore, R.M. Alpha-lipoic acid inhibits tumor necrosis factor-induced remodeling and weakening of human fetal membranes// R.M. Moore, J.B. Novak, D. Kumar et al./ Biol. Reprod. – 2009. – Vol. 80. – P. 781–787.
195. Moslemizade, N. The effect of magnesium sulfate on bleeding time and nitric oxide production in preeclampsia// N. Moslemizade, A. Rafiei, F. Yazdani et al./ Pak. J. Biol. Sci. – 2011. – Vol. 14/ 2. – P. 106–111.
196. Mustafa, R. A comprehensive review of hypertension in pregnancy// R. Mustafa, S. Ahmed, A. Gupta, R.C. Venuto/ J. Pregnancy. – 2012 – P. 1058-1059.
197. Mutter, W.P. Molecular mechanisms of preeclampsia// W.P. Mutter, S.A. Karumanchi/ Microvasc. Res. - 2008. - Vol. 75, № 1. - P. 1–8.

198. Nahar, L. Placental changes in pregnancy induced hypertension// L. Nahar, K. Nahar, M.I. Hossain, S. Jahan, M.M. Rahman/ *Mymensingh Med. J.* – 2013 – V. 22(4) – P. 684-693.
199. Nicolaides, K.H. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound// K.H. Nicolaides, R. Bindra, O.M. Turan et al./ *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 13–17.
200. *Obstetrics: normal and problem pregnancies/* Ed. S.G Gabbe. — 4-th ed. — Edinburg: ChurchillLivingstone. - 2007.
201. Odibo, A.O. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study// A.O. Odibo, K.R. Goetzinger, L. Odibo, A.G. Cahill, G.A. Macones, D.M. Nelson, D.J. Dietzen/ *Prenat. Diagn.* – 2011 – V.31(10) – P. 990 - 994.
202. Ogge, G. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia// G. Ogge, T. Chaiworapongsa, R. Romero, Y. Hussein, J.P. Kusanovic, L. Yeo/ *J. Perinat. Med.* – 2011 – V.39(6) – P. 641 - 652.
203. Ohkuchi, A. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia// A. Ohkuchi, C. Hirashima, H. Suzuki, K. Takahashi, M. Yoshida, S. Matsubara, M. Suzuki/ *Hypertens. Res.* – 2010 – V.33(5) – P. 422 - 427.
204. Ohkuchi, A. Serum sFlt1:PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria// A. Ohkuchi/ *Hypertens. Pregnancy.* - 2009. - Vol. 28 - № 1. - P. 95-108.
205. Pafilis, J. Expression of adhesion molecules during normal pregnancy// J. Pafilis, A. Batistatou, A. Iliopoulou et al./ *Cell Tiss.Res.* - 2007. - Vol. 329, № 1. - P. 1 - 11.
206. Park, J. Discovery of the serum biomarker proteins in severe preeclampsia by proteomic analysis// J. Park, D. H. Cha, S. J. Lee, Y.N. Kim, Y.H. Kim, K.P. Kim/ *Exp. Mol. Med.* – 2011 – V. 43(7) - P. 427 - 435.
207. Parra-Cordero, M. Maternal serum soluble adhesion molecule levels at 11+0-13+6 weeks and subsequent development of pre-eclampsia// M. Parra-Cordero, O.M. Turan, A. Kaur et al./ *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2007. – Vol. 20. – P. 793–796.

208. Peltier, M.R. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth// M.R. Peltier, D.S. Faux, S.D. Hamblin et al./ J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 84. – P. 111–116.
209. Perticone, F. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension// F. Perticone/ Int. J. Cardiol. - 2009. - Vol. 23, № 1. - P. 113-123.
210. Petla, L.T. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women// L.T. Petla, R. Chikkala, K.S. Ratnakar, V. Kodati/ Indian J. Med. Res. – 2013 – V. 138 – P. 60-67.
211. Pettit, F.B. The management of pre-eclampsia: what we think we know// F.B. Pettit, M.A. Brown/ Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012 – V.160(1) – P. 6–12.
212. Pierce, A. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia// A. Pierce, T. Nester/ Am. J. Clin. Pathol. – 2011 - 136(1) – P. 7 - 12.
213. Pilalis, A. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation// A. Pilalis, A.P. Souka, P. Antsaklis et al./ Ultrasound Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol. 29, № 2. - P. 135–140.
214. Podymow, T. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy// T. Podymow, P. August/ Hypertension. – 2008 - 51(4) – P. 960 - 969.
215. Pope, A.J. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production// A. J. Pope, K. Karuppiyah, A.J. Cardounel/ Pharmacol. Res. - 2009. - Vol. 60, № 6. - P. 461-465.
216. Powers, R. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice// R. Powers/ Hypertension. - 2004. - Vol. 44. - P. 327–333.
217. Roberts, J.M. Preeclampsia more than 1 disease: or is it?// J.M. Roberts/ Hypertension. - 2008. - Vol. 51, № 4. - P. 1231-1238.
218. Roberts, L. Enhanced endothelin synthesis by endothelial cells exposed to sera from pregnant rats with decreased uterine// L. Roberts/ Hypertension. - 2006. - Vol. 47. - P. 615 - 618.
219. Roberts J.M. Endothelial dysfunction in preeclampsia.' J Ж Roberts// Semin. Reprod. Endocrinol,- 1998,- V,16.- P. 5-15.

220. Sayin, N.C. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns// N.C. Sayin, M.T. Canda, N. Ahmet et al./ Arch. Gynecol. Obstet. – 2008. – Vol. 277. – P. 47–53.
221. Seval, Y. Hofbauer cells in early human placenta: possible implications in vasculogenesis and angiogenesis// Y. Seval, E.T. Korgun, R. Demir/ Placenta. – 2007. - Vol. 28. - P. 841 - 845.
222. Seval, Y. The distribution of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and their receptors tie-1 and tie-2 in the very early human placenta// Y. Seval, L. Sati, C. Celik-Ozenci et al./ Placenta. - 2008. - Vol. 29. - P. 809 - 815.
223. Shah, D.M. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia// D.M. Shah/ Am. J. Renal Physiol. - 2005. - Vol. 288. - P. F614 - F625.
224. Shamshirsaz, A.A. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation// A.A. Shamshirsaz, M. Paidas, G. Krikun/ J. Pregnancy. – 2012 – P. 3404-3407.
225. Shamshirsaz, A.A. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management// A.A. Shamshirsaz, M. Paidas, G. Krikun/ Vasc. Hlth Risk Manag. – 2011. – Vol.7. – P. 467–474.
226. Sharma, J.B. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and preeclampsia// J.B. Sharma, A. Sharma, A. Bahadur et al./ Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2006. - Vol. 94, № 1. - P. 23-27.
227. Sibai, B.M. Diagnosis, prevention and management of eclampsia// B.M. Sibai/ Obstet. and Gynecol. - 2005. - Vol. 105. - P. 402 - 410.
228. Smith, G.C. The perinatal implications of angiogenic factors// G. C. Smith, H. Wear/ Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2009. - Vol. 21, № 2. - P. 111-116.
229. Sobel, M.L. Angiogenic response of placental villi to heparin// M.L. Sobel, J. Kingdom, S. Drewlo/ Obstet. Gynecol. – 2011 – V. 117(6) P. 1375–1383.
230. Son, G.H. Urinary excretion of nephrin in patients with severe preeclampsia. Urinary nephrin in preeclampsia// G.H. Son, J.H. Kim, J.H. Hwang, Y.H. Kim, Y.W. Park, J.Y. Kwon/ Hypertens. Pregnancy. – 2011 – V.30(4) – P. 408 - 413.

231. Soto, E. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion// E. Soto, R. Romero, J.P. Kusanovic, G. Ogge, Y. Hussein, L. Yeo et al./ J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2012 – V.25(5) – P. 498-507.
232. Speer, P.D. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants// P.D. Speer/ Am. J. Obstet. Gynecol. - 2008. - Vol. 198, № 1. - P. 112-117.
233. Spencer, K. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia// K. Spencer, N.J. Cowans, A. Stamatopoulou et al. Prenat. Diagn. – 2008. – Vol. 28. –P. 212–216.
234. Spencer, K. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia// K. Spencer, N. J. Cowans, I. Chefetz et al./ Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 29. – P. 128–134.
235. Stevens, D.U. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome// D.U. Stevens, S. Al-Nasiry, J. Bulten, M.E. Spaanderman/ Placenta. – 2013 – V.34(9) – P.805-809.
236. Thäle, V. Hypertensive diseases in pregnancy// V. Thäle, A. Schlitt/ Internist (Berl.). – 2008 - 49(7) – P. 811 – 816.
237. Thapa, K. Magnesium sulphate: a life saving drug// K. Thapa, R. Jha/ JNMA J. Nepal Med. Assoc. – 2008. – Vol. 47, № 171. – P. 104–108.
238. The Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia and their babies benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial// Lancet. — 2002. — Vol. 359, № 9321. — P. 1877—1890.
239. Tiina, P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy// P. Tiina, Ph August/ Hypertension. - 2008. - Vol. 51. - P. 960 - 969.
240. Torrens, C. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction// C. Torrens/ Hypertension. - 2006. - Vol. 47. - P. 982 - 987.
241. Uzan, J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management// J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne, J.-M. Ayoubi/ Health Risk Manag – 2011 – V.7 – P. 467 - 474.

242. Uzan, M. Examen Doppler en cas du retard de croissance intrauterine// M. Uzan/ J.Réalit. en Gynécol.-Obstét. – 2006. - Vol. 9. - P. 83-96.
243. Vasapollo, B. Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy// B. Vasapollo, G.P. Novelli, H. Valensise/ Hypertension. – 2008. – Vol. 51, 4. – P. 1020–1026.
244. Vega-Sanchez, R. Placental blood leukocytes are functional and phenotypically different than peripheral leukocytes during human labor// R. Vega-Sanchez, N. Gomez-Lopez et al./ J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 84. – P. 100–110.
245. Villa, P. PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials// P. Villa, E. Kajantie, K. Räikkönen, A.K. Pesonen, E. Hämäläinen, M. Vainio et al/ Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2013 – V. 120(1) – P. 64–74.
246. Vladimirova-Kitova, L. Relationship of asymmetric dimethylarginine with flow-mediated dilatation in subjects with newly detected severe hypercholesterolemia// L. Vladimirova-Kitova/ Clin. Physiol. Funct. Imag. - 2008. - Vol. 28, № 6. - P. 417-425.
247. Voros, G. Modulation of angiogenesis during adipose tissue development in murine models of obesity// G. Voros, E. Maquoi, D. Demeuelemeester et al./ Endocrinology - 2005 - Vol. 146 - P. 4545 - 4554.
248. Wald, N.J. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using down syndrome quadruple test markers//N.J. Wald, J.K. Morris, J. Ibison et al./ Prenat. Diagn. – 2006. – Vol. 26. – P. 559–564.
249. Wang, A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis// A. Wang/ Physiology (Bethesda). - 2009. - Vol. 24, № 1. - P. 147-158.
250. Wang, H. Genetic and epigenetic mechanisms combine to control MMP1 expression and its association with preterm premature rupture of membranes// H. Wang, M. Ogawa, J.R. Wood et al./ Hum. Mol. Genet. – 2008. – Vol. 17, № 8. – P. 1087–1096.
251. Wang, Y. Digibind attenuates cytokine TNFalpha-induced endothelial inflammatory response: potential benefit role of digibind in preeclampsia// Y. Wang/ J. Perinatol. - 2009. - Vol. 29, № 3. - P. 195-200.

252. Wang, Y. Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin, and β ig-h3 in women with preeclampsia// Y. Wang, S. Zhao, S. Loyd, I.J. Groome/ *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2012 – V.302(9) – P.1084 - 1089.
253. Welsh, A.W. Consensus recommendations for the management of critical bleeding and use of Recombinant Factor VIIa in Postpartum Haemorrhage Australian and New Zealand// A.W. Welsh/ *Obstet. Gynaecol.* - 2008. - Vol. 48. - P. 12 - 16.
254. Whitehead, C.L. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia// C.L. Whitehead, S.P. Walker, M. Lappas, S. Tong/ *J Perinatol* – 2013 – V. 33(8) – P.600-604.
255. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia – Geneva - 2011.
256. Xia, Y. Potential roles of angiotensin receptor-activating autoantibody in the pathophysiology of preeclampsia// Y. Xia/ *Hypertension.* - 2007. - Vol. 50. - P. 269 - 275.
257. Yinon, Y. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk// Y. Yinon, J.C. Kingdom, A. Odutayo, R. Moinuddin, S. Drewlo, V. Lai et al./ *Circulation.* – 2010 – V.122(18) – P. 1846 - 1853.
258. Yuan, H.T. Activation of the orphan endothelial receptor Tie1 modifies Tie2-mediated intracellular signaling and cell survival// H.T. Yuan, S. Venkateshan, B. Chan et al./ *Faseb. J.* - 2007. - Vol. 21. - P. 3171-3183.
259. Zeeman, G.G. Cerebral infarction in eclampsia// G.G. Zeeman, J.L. Fleckenstein, D.M. Twickler/ *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 190, № 3. — P. 714–720.
260. Zeitlin, J. Impact of foetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort// J. Zeitlin, M. ElA, P.H. Jarreau, E.S. Draper, B. Blondel, W. Künzel et al./ *J. Pediatr.* – 2010 – V.157 – P. 733 - 739.
261. Zhang, L. AP-2 α -dependent regulation of Bcl-2/Bax expression affects apoptosis in the trophoblast// L. Zhang, L. Jia, S. Cui, Y. Shi, A. Chang, P. Wang et al./ *J. Mol. Histol.* – 2012 – V.43(6) – P. 681-689.

262. Zhang, Y. Low molecular weight heparin inhibits cell apoptosis in the placenta of rats with preeclampsia-like symptoms// Y. Zhang, M. Zhong, F. Liu/ Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2012 – V. 32(6) – P. 862–866.
263. Zhihe, Li. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia// Li Zhihe, Ying Zhang, Jing Ying Ma et. al./ J. Hypertension. - 2007. - Vol. 50. - P. 686-692.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А- ангиотензин	ЛПНП-липопротеины низкой
АГ- артериальная гипертензия	плотности
АД- артериальное давление	ЛПС- липополисахарид
УЗИ- ультразвуковое исследование	МВП- мочевыводящие пути
ЭГФ-эндотелиальный фактор	HLA-человеческие лейкоцитарные
гиперполяризации	антигены
АДФ- аденозиндифосфат	IFN- интерферон
АПФ-ангиотензин-превращающий	IL- интерлейкин
фермент	МКБ10-международная классификация
ЭРФ- эндотелиальный релаксирующий	болезней 10 пересмотр
фактор	NO- оксид азота
ГКГС(МНС)-главный комплекс	TGF-трансформирующий фактор роста
гистосовместимости	НЭОС-нейроэндокринообменный
ЭФР- эндотелиальный фактор роста	синдром
ЕСЕ-эндотелин-превращающий	TNF- фактор некроза опухолей
фермент	РААС-ренин-ангиотензин-
ДАД-диастолическое артериальное	альдостероновая система
давление	САД-систолическое артериальное
ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота	давление
ЖКТ- желудочно-кишечный тракт	Тх-тромбоксан
ИР- индекс резистентности	V ЛИН МАХ- максимальная линейная
ЕТ- активный эндотелин	скорость кровотока
GM-CSF(ГМ-КСФ)- гранулоцитарно-	СЖК(РРА)- свободные жирные
макрофагальный	кислоты
колониестимулирующий фактор	

ПРИЛОЖЕНИЯ

АНКЕТА
обследования беременных женщин

Ф.И.О. (№ карты)		
Возраст	18-23	
	24-28	
	29-34	
	35-40	
Образование	Среднее	
	Среднее-специальное	
	Высшее	
Социальное положение	Домашние хозяйки	
	Служащие	
	Рабочие	
	Частные предприниматели	
Особенности физического развития	Вес	
	Рост	
Возраст и характер начала половой жизни	До 13 лет	
	14-16 год	
	17 и более	
Половой жизнью не живет		
Контрацепция	Барьерная	
	ВМК	
	ГОК	
	Coitus interruptus	
Брак зарегистрирован		
Брак не зарегистрирован		
Вне брака		
Исходы беременностей	Количество абортв всего	
	Медицинских	
	Медикаментозных	
	Самопроизвольных ранних	
	Самопроизвольных поздних	
	Криминальный	
	Эктопическая беременность	
	Всего беременностей	
Паритет родов	1-е роды	
	2-х роды	
	3-х роды	
	Более 3-х родов	
Соматическая патология в анамнезе	Анемии	

Продолжение таблицы 1

	Заболевания дыхательной системы	
	Заболевания системы пищеварения	
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	
	Заболевания нервной системы	
	Заболевания почек и	
	Эндокринопатии	
	Доброкачественные	
	Дефицит веса	
Оперативные вмешательства в анамнезе	Тубэктомия	
	Частичная резекция яичников	
	Резекция яичников	
	Аднексэктомия	
	Аппендэктомия	
	Нет	
	Гипоталамический синдром	
	Нет	
Гинекологические заболевания в анамнезе	Хронический метроэндометрит	
	Миома матки	
	Эндометриоз (аденомиоз)	
	Хронический сальпингоофорит	
	Патология шейки матки	
	Бесплодие I	
	Бесплодие II	
	Кисты яичников	
Возраст менархе	До 10 лет	
	11-15 лет	
Продолжительность и характер десквамационной фазы	До 3-х дней	
	4-5 дней	
	Более 5-ти дней	
	Скудные	
	Умеренные	
	Обильные	
	Болезненные	
	Безболезненные	
Длительность менструального цикла	21-24 дня	
	25-31 день	
	32-35 дней	

Продолжение таблицы 1

	Овуляторные кровотечения	
	Ановуляторные кровотечения	
Перенесенные гинекологические заболевания	Сальпингит и оофорит	
	Воспалительные заболевания	
	Эндометриоз	
	Невоспалительные болезни	
	Полип женских половых	
	Эрозия и эктропион шейки	
	Дисплазия шейки матки	
	Другие невоспалительные болезни шейки матки	
	Женское бесплодие	
	Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации	
	Болевые и другие состояния, связанные с женскими	
	Лейомиома матки	
	Доброкачественное новообразование яичника	
Структура сопутствующей соматической патологии	Заболевания дыхательной системы	
	Заболевания пищеварительной системы	
	Заболевания мочевыделительной системы	
	Заболевания сердечно- сосудистой системы	
	Заболевания нервной системы	
	Эндокринопатии	
	Анемия	
Содержание эндотелина -1 в сыворотке крови	До 12 нед	
	20-22	
	30-32	
	36-37	

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПЛОДА

А. Н. Стрижаков и соавторы (1990).

1-я степень - нарушение плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений, и удовлетворительное состояние гемодинамики плода (нарушение кровотока только в артерии пуповины). СДО в грудной части аорты - $5,52 \pm 0,14$, во внутренней сонной артерии - $3,50 \pm 1,3$. Происходит компенсаторное снижение индекса диастолической функции обоих желудочков сердца плода в 58,3% случаев, повышение максимальной скорости кровотока через все клапаны сердца - в 33,3%.

2-я степень - компенсированное нарушение гемодинамики плода (нарушение собственно гемодинамики плода). Централизация кровообращения плода. Снижение максимальной скорости кровотока через все клапаны сердца плода в 50% случаев, для левых отделов - в меньшей степени. Дальнейшее снижение показателя диастолической функции желудочков (Е/А). Сохраняется превалирование правых отделов сердца плода. Патологический спектр кровотока в аорте и/или внутренней сонной артерии плода. Аорта - нарушение кровообращения по типу нарушений в артерии пуповины. Во внутренней сонной артерии повышение уровня диастолического кровотока - снижение сопротивления микроваскулярного русла полушарий головного мозга плода. В 100% случаев нарушение кровообращения в этих сосудах вторичное по отношению к изменениям в артерии пуповины.

Вторичность изменений во внутренней сонной артерии по отношению к изменениям в аорте плода не установлена. Первичное изменение кровообращения сосудов головного мозга встречается значительно реже (неплацентарный тип гипоксии плода).

2-я степень непродолжительна, быстро переходит в 3-ю степень.

3-я степень - критическое состояние гемодинамики плода.

Преобладание в функциональном отношении левых отделов сердца над правыми - более глубокая перестройка внутрисердечной гемодинамики, связанная с централизацией кровообращения. Усиление гипоксии плода - снижение чрезклапанного кровотока на 10,3% для клапанов левых отделов и на 23,3% - для правых. Функциональная недостаточность трикуспидального клапана в 66,7% случаев (потoki регургитации).

Аорта - снижение диастолического кровотока до его отсутствия (69,6%). Снижение резистентности внутренней сонной артерии в 57,1% случаев. Сочетание одновременного нарушения в аорте и во внутренней сонной артерии чаще, чем во 2-й степени нарушения (14,3% и 42,3% соответственно).

Этапность нарушений

Первая степень переходит во вторую в среднем через 3 недели; 2-я в 3-ю - через 1,3 недели. Возможна компенсация нарушений в различных стадиях, больше в первой стадии, меньше - во второй. В 3-й стадии - декомпенсация плодовой гемодинамики. Перинатальные потери: 1-я степень нарушения плодовой гемодинамики - 6,1% случаев, 2-я степень - 26,7%, 3-я степень - 39,3%. Интенсивная терапия новорожденных: 1-я степень - 35,5%, 2-я степень - 45,5%, 3-я степень - 88,2%.

Норматив показателей артерии пуповины

(А. Н. Стрижаков и соавт. (1990)).

Пороговая величина С ДО при беременности 28 - 40 недель - 3,0.

Внутренняя сонная артерия:

ИР 23 - 25 недель - $0,94 \pm 0,01$;

26 - 38 недель - $0,89 \pm 0,01$;

29-31 недель - $0,85 \pm 0,01$;

32 - 34 недели - $0,8 \pm 0,01$;

35 - 37 недель - $0,76 \pm 0,09$;

38-41 неделя - $0,71 \pm 0,09$.

СДО меньше 2,3 - патология.

Внутренняя сонная артерия регистрируется в 19-41 неделю. До 25 недель нет диастолического компонента в большинстве случаев.

Снижение ИР с $0,95 \pm 0,015$ в 19-22 недели до $0,71 \pm 0,09$ в 38 - 41 неделю.

Показатели резистентности внутренней сонной артерии плода при неосложненном течении беременности ($M \pm t$).

	Срок беременности, нед.					
	23-25	26-28	29-31	32-34	35-37	38-41
ИР	$0,94 \pm 0,01$	$0,89 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,01$	$0,80 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,09$

Патологические ИСС при доношенной беременности: аорта плода - 8,0 и выше; внутренняя сонная артерия - 2,3 и ниже.

Баллы	1	2	3
Отеки	На голенях или патологическая прибавка массы тела	На голенях и передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия, г/л	0,033-0,132	0,132-1,0	1,0 и более
АД систолическое, мм рт.ст.	130-150	150-170	более 170
АД диастолическое, мм рт.ст.	85-90	90-110	более 110
Начало гестоза	36-40 нед	30-35 нед	До 30 нед
Гипотрофия плода	Нет	I степени	II-III степени
Экстрагенитальные заболевания	Проявление до беременности	Проявление во время беременности	Проявление до и во время беременности

выраженные нарушения мозгового кровотока (ретроградный ток крови в надблоковых артериях, повышение пульсационного индекса во внутренней сонной артерии более 2,0);

- отсутствие нормализации или ухудшение показателей системной материнской гемодинамики на фоне комплексной интенсивной терапии гестоза;
 - тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$), гипокоагуляция, повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия;
 - повышение уровня Д-димеров в сыворотке крови более 0,5 нг/л.
- Наличие хотя бы одного из этих признаков свидетельствует о тяжелом состоянии беременной и нередко предшествует эклампсии.

Балльная оценка тяжести гестоза (Савельева Г.М. и соавт., 1999)

Оценка до 7 баллов соответствует легкой степени тяжести, 8-11 - средней, а 12 и выше - тяжелой.

010-016 Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде

Классификация блока

Рубрика: Международная классификация болезней МКБ-10

Класс: XV. 000-099. Беременность, роды и послеродовый период

Блок: **010-016. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде**

Состав блока

Q10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период

Q11 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией

Q12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии

Q13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии

Вызванная беременностью гипертензия БДУ

Легкая преэклампсия [нефропатия легкой степени]

Q14 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией

Q14.0 Преэклампсия [нефропатия] средней степени

Q14.1 Тяжелая преэклампсия

Q14.2 Преэклампсия [нефропатия] неуточненная

Q15 Эклампсия

Q16 Гипертензия у матери неуточненная