

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.
В.И.РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

На правах рукописи

СЕРГЕЕВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА
**ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ПРЕЭКЛАМПСИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Т.Н.Глухова

Саратов
2018

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМА, МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ РЕГИОНАРНОГО КРОВотоКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ ПРЕЭКЛАМПСИИ	
1.1. Эпидемиология и факторы риска развития преэклампсии	12
1.2. Классификация преэклампсии	14
1.3. О роли нарушений нервной, гормональной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса в механизмах развития гипертензии при преэклампсии.....	15
1.4. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе расстройств гемодинамики и коагуляционного потенциала крови при преэклампсии.....	19
1.5. Современные принципы лечения преэклампсии.....	25
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА БЕРЕМЕННЫХ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	
2.1. Характеристика обследованного контингента беременных.....	30
2.2. Результаты стандартных методов обследования у беременных с преэклампсией.....	33
2.3. Ведение беременности у пациенток с преэклампсией.....	39
2.4. Методы исследования.....	41
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КРОВИ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ	

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД И КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	47
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ И ГЕМОДИНАМИКИ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» У БЕРЕМЕННЫХ ОСНОВНОЙ ПОДГРУППЫ И ПОДГРУППЫ СРАВНЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК ОСНОВНОЙ ПОДГРУППЫ И ПОДГРУППЫ СРАВНЕНИЯ.....	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

Список принятых сокращений

АЛТ-аланин-аминотрансфераза

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время

АСТ-аспартат-аминотрансфераза

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВСК- время свертывания крови

ГУЗ «КПЦСО»- ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области»

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗРП - задержка роста плода

ИР - индекс резистентности

ИФА - иммуноферментный анализ

КТГ- кардиотокография

МПК – маточно-плацентарный комплекс

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПТИ - протромбиновый индекс

ПЭ – преэклампсия

РДС - респираторный дистресс-синдром

САД – систолическое артериальное давление

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭТ-1 – эндотелин-1

nCPAP – метод неинвазивной респираторной поддержки

NO – оксид азота

sICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии-1

TSP – тромбоспондин

VEGF –сосудистый эндотелиальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Преэклампсия и в XXI веке остается одной из нерешенных акушерских проблем в связи с широким распространением, недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий, а также большими экономическими затратами на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток с этой патологией [17, 30,64, 69, 93, 110, 112, 150].

Преэклампсия, наряду с другими гипертензивными расстройствами, осложняет течение 2-8% беременностей [110,112]. Согласно данным ВОЗ, в популяции беременных женщин частота преэклампсии составляет 5-10%, а эклампсии – 0,05% [202]. В мировой структуре материнской смертности доля преэклампсии составляет 12-15%, а в развивающихся странах этот показатель значительно выше и достигает 30% [116].

При преэклампсии частота преждевременных родов достигает 20–30%, перинатальная заболеваемость – 560‰, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12% [2]. Ранняя неонатальная смертность при преэклампсии составляет в среднем 7,5‰ [105].

Анализу механизмов развития преэклампсии, патогенезу формирования гипертензии и протеинурии при указанной патологии посвящено значительное количество работ отечественных и зарубежных авторов. Высказывается точка зрения относительно роли иммунокомплексной патологии в развитии системного эндотелиоза и нарушениях базального сосудистого тонуса при преэклампсии в ответ на проникновение антигенов плода в кровотоки матери [87, 88, 112,171].

Важная роль в патогенезе преэклампсии принадлежит нарушениям процессов миграции цитотрофобласта, отсутствию гестационной перестройки спиральных артерий матки в субплацентарной области, сдвигам гормональных и гуморальных влияний на нейрогенный и базальный сосудистый тонус [99, 132, 151].

В комплексную терапию беременных с преэклампсией входит магниевая терапия, гипотензивная терапия, а также инфузионная терапия с целью коррекции

гиповолемии и гемоконцентрации, улучшения маточно-плацентарного кровообращения [64, 195, 106,114, 146]. Важнейшее значение имеет своевременное решение вопроса о необходимости родоразрешения беременной.

В настоящее время существуют четкие рекомендации по тактике ведения и лечения беременных с преэклампсией. Однако, несмотря на строгое выполнение существующих стандартов и протоколов, в ряде случаев мы наблюдаем прогрессирование симптомов преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, что диктует необходимость досрочного завершения беременности и указывает на необходимость совершенствования принципов патогенетической терапии данной патологии гестации.

По мнению ряда исследователей, в основе иницирующих механизмов развития гипертензии, нарушений реологии и гемостатического потенциала крови при преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция [36, 39, 77, 149, 159].

В связи с этим очевидна значимость изучения выраженности эндотелиальной дисфункции и ее влияния на тонус сосудов, состояние гемодинамики в системе «мать-плацента-плод», состояние системы гемостаза при преэклампсии различной степени тяжести, а также эффективности применения эндотелиопротекторов в лечении беременных с преэклампсией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – повысить эффективность лечения преэклампсии на основе выявленных патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, метаболитов оксида азота, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина).

2. Выявить ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при использовании пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии при умеренной и тяжелой преэклампсии.
3. Установить взаимосвязь содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции и изменений кровотока в маточно-плацентарном комплексе при умеренной и тяжелой преэклампсии.
4. Установить роль эндотелиальной дисфункции в нарушениях коагуляционного потенциала крови при преэклампсии различной степени тяжести.
5. Провести сравнительную оценку эффективности традиционной терапии беременных с умеренной преэклампсией и комплексной терапии с включением препарата небиволол по показателям соматического статуса беременных, состоянию кровотока в маточно-плацентарном комплексе, состоянию системы гемостаза, а также исходу беременности для матери и плода.
6. Разработать и внедрить в практику клинические рекомендации по использованию ультразвуковой манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии и определению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови для оценки тяжести преэклампсии, а также рекомендации по применению небиволола в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые комплексно изучено функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных с умеренной преэклампсией по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, метаболитов оксида азота, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина). Показано, что выраженность эндотелиальной дисфункции возрастает у беременных с тяжелой преэклампсией, уровень маркеров дисфункции эндотелия в крови может быть использован как критерий перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

Впервые проведена сравнительная оценка степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии при умеренной и тяжелой преэклампсии, показана диагностическая ценность проведения манжеточной пробы для выявления перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

Впервые выявлена патогенетическая взаимосвязь между выраженностью дисфункции эндотелия и степенью нарушения кровотока в маточно-плацентарном комплексе, выраженностью гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза при преэклампсии различной степени тяжести.

Впервые установлено, что при использовании в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией небиволола – препарата, восстанавливающего эндотелиальную функцию за счет освобождения оксида азота эндотелиоцитами – отмечено уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, улучшение кровотока в маточно-плацентарном комплексе, повышение эффективности лечения беременных с умеренной преэклампсией.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Уточнение существующих представлений о роли дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии, прогрессировании эндотелиальной дисфункции по мере нарастания тяжести преэклампсии позволило рекомендовать для внедрения в практическую медицину ряд дополнительных информативных критериев тяжести течения преэклампсии и оценки эффективности ее комплексной терапии - определение уровня в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, а также неинвазивный метод исследования - ультразвуковую манжеточную пробу на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

Доказано, что использование в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией небиволола способствует повышению эффективности лечения беременных с умеренной преэклампсией, что проявляется уменьшением частоты преждевременных родов на 18,1%, снижением частоты выраженной гипоксии плода, явившейся показанием для родоразрешения, на 10,6%, снижением частоты

манифестации преэклампсии на 7,6%, а также уменьшением неонатальной заболеваемости на 22,4%, в том числе церебральной ишемии у новорожденных на 13,2%.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Развитие умеренной преэклампсии сопровождается дисфункцией эндотелия в виде снижения уровня метаболитов оксида азота в крови, усиления продукции ЭТ-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии, указанные изменения прогрессируют при тяжелой преэклампсии. У беременных с умеренной преэклампсией при проведении манжеточной пробы отмечено уменьшение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии, прогрессирующее при тяжелой преэклампсии.
2. Развитие эндотелиальной дисфункции у беременных с преэклампсией сопровождается нарушением кровотока в маточно-плацентарном комплексе и гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза.
3. Использование в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией небиволола способствует уменьшению гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, улучшению гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Применение небиволола повышает эффективность лечения беременных с умеренной преэклампсией, что проявляется уменьшением частоты преждевременных родов на 18,1%, снижением частоты выраженной гипоксии плода, явившейся показанием для родоразрешения, на 10,5%, снижением частоты манифестации преэклампсии на 7,6%, а также уменьшением неонатальной заболеваемости на 22,4%, в том числе церебральной ишемии у новорожденных на 13,2%.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ ЕЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Материалы работы доложены и представлены на Международной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Израиль, 2014); III Всероссийской научно-практической конференции «Интегративные

исследования в медицине» (Саратов, 2014); XV Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); VIII Региональном научном форуме (Сочи, 2015); Российской научно-практической конференции с международным участием «Реализация программы «качество жизни (здоровье) в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Саратов, 2015).

Работа доложена и обсуждена на заседании Проблемной комиссии по охране материнства и детства ФБГОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В.И.Разумовского МЗ РФ в 2018 г.

Предложенный в работе метод оценки тяжести преэклампсии на основании мониторинга содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции и проведения манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии, а также принципы комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией с включением небиволола апробированы в отделении патологии беременности ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» и ГАУЗ «Энгельский перинатальный центр» (г. Энгельс).

Результаты исследований используются в процессе обучения ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования, студентов и ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФБГОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В.И.Разумовского» МЗ РФ.

Получено удостоверение на рацпредложение «Способ оценки тяжести течения преэклампсии по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина) и рацпредложение «Способ лечения умеренной преэклампсии с использованием небиволола».

ПУБЛИКАЦИИ

Основные результаты работы изложены в 17 публикациях, в том числе в 4-х работах в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в главе в монографии «Цитокины, биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в

условиях нормы и заболеваний различного генеза» (Саратов, 2016) и монографии «Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии» (Саратов, 2017).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Работа изложена на 128 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 128 отечественных и 76 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 20 рисунками.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМА, МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ ПРЕЭКЛАМПСИИ

1.1. Эпидемиология и факторы риска развития преэклампсии

Согласно данным ВОЗ, в популяции беременных женщин частота преэклампсии составляет 5-10%, а эклампсии – 0,05% [202].

В мировой структуре материнской смертности доля преэклампсии составляет 12-15%, а в развивающихся странах этот показатель значительно выше и достигает 30% [116].

Частота развития тяжелой преэклампсии и эклампсии в России в 2–3 раза превышает те же показатели в странах Европы [105].

В Иркутской области частота преэклампсии, осложнившей беременность, составила в 2006 г. 17,6%, в 2007 г. -18%, 2008 г. -20%, 2009 г -14,9%, 2010 г - 23% [113].

Согласно данным статистического учета в Российской Федерации, частота преэклампсии и эклампсии, осложняющих течение родов, возросло с 28,09 на 1000 родов в 2010 году до 30,28 на 1000 родов в 2012 году [119]. В отдельных федеральных округах отмечена еще большая частота преэклампсии и эклампсии. Так, в Северо-Западном федеральном округе частота преэклампсии в родах составила 50,24 (2010 год) и 49,22 (2012 год) на 1000 родов [119].

Таким образом, в настоящее время отсутствует тенденция к снижению частоты развития преэклампсии.

По данным литературы, эта патология остается одной из главных причин материнской смертности и обуславливает около 20% всех случаев материнских смертей в Российской Федерации [116]. Показатель материнской смертности в РФ в 2014 году повысился на 48,8% (с 1,21 на 100 000 родившихся живыми в 2013 году до 1,80 в 2014 году) [69].

Наиболее часто тяжелая преэклампсия развивается у беременных, имеющих соматическую патологию. Так, при анализе материнской смертности женщин, погибших в 2013 г от преэклампсии и эклампсии, И.С.Сидорова, Н.А.Никитина (2014) отметили, что почти 90% умерших имели от двух до пяти соматических заболеваний: более половины страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, каждая третья – заболеваниями почек, нейрообменноэндокринными заболеваниями; мальформация сосудов мозга выявлена у 8,8% погибших женщин. Из гинекологических заболеваний чаще всего встречались хронические воспалительные заболевания матки и придатков - в 20,6% [105].

Наиболее тяжелыми и частыми осложнениями тяжелой преэклампсии являются развитие преждевременной отслойки плаценты, отслойки сетчатки, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, кровоизлияния в мозг, печеночной недостаточности и острой почечной недостаточности, HELLP-синдрома.

У женщин, перенесших преэклампсию, в последующем значительно чаще, чем в популяции, развиваются хроническая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульты, сахарный диабет [105]. Wilson B.J. et al. (2015) в крупном проспективном исследовании показали наличие положительной корреляционной связи между наличием преэклампсии при беременности и последующим развитием артериальной гипертензии [203].

Перинатальная смертность при преэклампсии колеблется от 10,0 до 30,0%. перинатальная заболеваемость при них составляет 463-780‰ [116]. Ранняя неонатальная смертность при преэклампсии составляет в среднем 7,5‰ [105].

В связи с наличием выраженной гипоксии плода, частым досрочным родоразрешением женщин с преэклампсией значительна частота метаболических, эндокринных нарушений, развития в последующем ожирения, сахарного диабета, инсульта, инфаркта у детей, рожденных женщинами с преэклампсией [112, 130, 162].

1.2. Классификация преэклампсии

Преэклампсия – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (более 0,3 г/л в суточной моче), нередко, отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной недостаточности [4,5,64].

Выделяют следующие диагностические критерии умеренной и тяжелой преэклампсии [20].

Преэклампсия умеренная: артериальная гипертензия: систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., возникшие при сроке беременности более 20 недель у женщины с нормальным АД в анамнезе, плюс протеинурия $\geq 0,3$ г/л белка в 24 часовой пробе мочи.

Преэклампсия тяжелая - диагноз устанавливается при наличии симптомов умеренной преэклампсии и одного и более из следующих критериев:

- Артериальная гипертензия: систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом в 6 часов в состоянии покоя;
- протеинурия $\geq 5,0$ г/л в 24 час пробе мочи или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов;
- олигурия - менее 500 мл мочи за 24 часа;
- церебральные или зрительные симптомы (головная боль, мелькание мушек перед глазами и т.д.);
- отек легких;
- цианоз;
- боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота;
- нарушение функции печени (повышение АЛТ, АСТ);
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л)
- задержка внутриутробного роста плода.

1.3. О роли нарушений нервной, гормональной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса в механизмах развития гипертензии при преэклампсии

Очевидно, что решение проблем патогенеза артериальной гипертензии, свойственной различным формам патологии, в том числе и преэклампсии, является одним из актуальных направлений здравоохранения, поскольку артериальная гипертензия – это один из ведущих патогенетических факторов развития ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности, а в случаях беременности, осложненной преэклампсией, и одна из причин нарушений маточно-плацентарного кровотока, задержки развития плода и других осложнений [105, 106, 112, 130].

Как известно, величина артериального давления зависит от взаимодействия гемодинамических и нейрогуморальных факторов [57]. Среди гемодинамических факторов первостепенное значение имеют минутный объем крови, общее периферическое сопротивление сосудов, реологические свойства, коагуляционный потенциал и объем циркулирующей крови.

Что касается закономерностей нейро-гуморальной регуляции артериального давления, следует отметить, что выделяют кратковременные (секунды, минуты), среднесрочные (минуты, часы) и долговременные (дни, месяцы) механизмы регуляции АД [38].

Кратковременные механизмы регуляции АД обеспечиваются функционированием вегетативной нервной системы.

Среднесрочные механизмы регуляции АД включают в основном ренин-ангиотензиновую систему и вазоконстрикторные эффекты антидиуретического гормона, проявляющие эффект в течение нескольких минут и часов.

Эффект воздействия ангиотензина II и антидиуретического гормона связан с увеличением общего периферического сопротивления сосудов.

Длительно действующая система регуляции АД (от нескольких часов до 1-2 суток) опосредуется также за счет ренин-ангиотензиновой системы, вазопрессина, альдостерона, эндотелиального прессорного механизма и ряда

депрессорных механизмов (системы простагландинов, калликреин-кининовой системы, эндотелиальных вазодилатирующих факторов, натрийуретических пептидов).

Очень большую роль в поддержании АД придают влиянию ангиотензина II на надпочечники. Ангиотензин II действует как на мозговой слой (в результате чего увеличивается выделение катехоламинов), так и на корковый, что приводит к повышению продукции альдостерона. Биологический эффект альдостерона связан с регуляцией транспорта ионов практически на уровне всех клеточных мембран, но прежде всего почек. В них он уменьшает выделение натрия, увеличивая его дистальную реабсорбцию в обмен на калий и обеспечивая задержку натрия в организме.

Немаловажную роль в регулирующих влияниях этой системы отводят изменениям фильтрации и диуреза, работе капилляров в депо (легкие, печень), изменениям активности скелетных мышц.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о сложном взаимодействии гемодинамических и нейрогуморальных факторов, определяющих величину АД в условиях нормы, и, соответственно, о гетерогенности механизмов нарушений регуляции сократительной способности миокарда, сосудистого тонуса, коагуляционного потенциала и реологических свойств крови, определяющих развитие гипертензивного синдрома при преэклампсии.

Одним из инициирующих факторов развития гипертензивного синдрома при преэклампсии является ишемия почек с соответствующими ей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и истощением депрессорных субстанций почек [24, 152, 204]. Нарушение регионарного кровотока в других органах и тканях присоединяется позднее по мере нарастания тяжести преэклампсии, при наибольшей выраженности клинических симптомов патологии отмечаются нарушения мозгового кровотока [22,23, 100].

Следует отметить выраженную активацию при преэклампсии симпатoadренальной системы, ответственной за регуляцию нейrogenного сосудистого тонуса [8, 149].

Вазопрессорным действием обладают адреналин, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, антидиуретический гормон. Важная роль в регуляции тонуса сосудов принадлежит тромбосану, простаглицлину, оксиду азота, эндотелинам, простаглицлидинам групп А, Е, F [38].

Почки участвуют в регуляции АД за счет продукции ренина и последующего образования ангиотензина II. Выделение ренина клетками юкстагломерулярного комплекса почек и его действие на ангиотензиноген приводит к его превращению в декапептид - ангиотензин-I. Образование ангиотензина-II из ангиотензина-I происходит под действием ангиотензинпревращающего фермента, который экспрессируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и макрофагами [57].

Изучение состояния ренин-ангиотензиновой системы при преэклампсии проведено в работе Т.Н.Глухой, И.А.Салова, Н.П.Чесноковой [24]. Авторами отмечены прогрессирующее возрастание активности ренина в крови беременных по мере утяжеления клинических проявлений преэклампсии, в первую очередь гипертензивного синдрома, а также положительная корреляция высокой силы между активностью ренина и величиной систоло-диастолического отношения в сосудах паренхимы почек.

Вазопрессин влияет на уровень АД благодаря повышению реабсорбции жидкости в дистальных канальцах нефрона и собирательных трубочках. У беременных с преэклампсией выявлено снижение активности вазопрессиназы в крови, что способствует повышению уровня вазопрессина и реализации его гипертензивного действия [180].

Влияние адренкортикотропного гормона на сосудистый тонус в основном реализуется при участии глюкокортикоидов. В работе Т.Н.Глухой, И.А.Салова, Н.П.Чесноковой [24] обнаружено снижение содержания кортизола в крови

беременных с преэклампсией, которое было наиболее значительным при тяжелом течении указанной патологии гестации.

В ряде исследований проведено изучение регионарного кровотока и микроциркуляции при беременности, осложненной преэклампсией [24, 112].

Изучение состояния системной и внутрисердечной гемодинамики у беременных с преэклампсией с использованием доплерэхокардиографии, а также регионарного кровотока с помощью метода доплерометрии позволило выявить закономерности гемодинамических сдвигов, коррелирующих с тяжестью клинических проявлений патологии [42]. Как оказалось, по мере утяжеления преэклампсии происходила смена гиперкинетического и эукинетического типов гемодинамики на гипокинетический, который наблюдался у 70% беременных с тяжелым течением преэклампсии. Если в группе беременных со среднетяжелым течением преэклампсии не выявлено изменений частоты сердечных сокращений, ударного объема, минутного объема крови, фракции выброса левого желудочка, сердечного индекса, то при тяжелом течении преэклампсии возникали определенные сдвиги центральной и внутрисердечной гемодинамики, в частности, возрастание конечно-диастолического объема левого желудочка, конечно-систолического объема левого предсердия, падение сердечного индекса на фоне возрастания общего периферического сопротивления сосудов [42].

Полученные рядом авторов данные позволяют высказать предположение, что ведущие иницирующие факторы развития гипертензии при преэклампсии в значительной мере связаны с нарушением регуляции базального сосудистого тонуса на фоне иммунокомплексного поражения сосудистой стенки, гормонального дисбаланса [87, 88, 107, 166].

Подтверждением указанного положения являются результаты наблюдений Глуховой Т.Н., Салова И.А., Чесноковой Н.П. [23], полученные при доплерометрическом исследовании почечного, мозгового, маточно-плацентарного и плодового кровотока. Так, при начальных проявлениях преэклампсии повышение систоло-диастолического отношения было обнаружено только на уровне паренхимы почек. По мере утяжеления клиники преэклампсии

нарушения почечного кровотока возникали в сосудах центральной зоны почек, в почечной артерии. В почечной вене обнаруживался венозный рефлюкс, что, по мнению авторов, отражало повышение периферического сосудистого сопротивления.

Что касается состояния мозгового кровотока при беременности, осложненной преэклампсией, то данные, полученные в ряде клинических работ, также свидетельствуют о повышении периферического сосудистого сопротивления у беременных с проявлениями преэклампсии [23,42]. Авторами отмечено, что изменения мозгового кровотока возникают при тяжелой форме преэклампсии на фоне уже сформировавшихся нарушений почечного кровотока.

Снижение диастолического компонента кровотока в маточных артериях и артериях пуповины, коррелирующее с тяжестью клинических проявлений преэклампсии, было показано в ряде исследований [23,118].

Приведенные выше данные убедительно свидетельствуют о том, что одним из инициирующих факторов развития гипертензивного синдрома при развитии преэклампсии является ишемия почек с соответствующими ей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и истощением депрессорных субстанций почек. Расстройства регионарного кровотока в других органах и тканях присоединяются позднее по мере утяжеления клинических проявлений преэклампсии.

Как известно, гемодинамические факторы, определяющие величину АД, включают также состояние коагуляционного потенциала крови.

1.4. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе расстройств гемодинамики и коагуляционного потенциала крови при преэклампсии

Как известно, эндотелий представляет собой слой уплощенных клеток, имеющих в различных органах и тканях организма, но главным образом расположенных на внутренней поверхности сосудов. Биологически активные вещества, регулирующие структуру и функцию эндотелия, образуются в первую

очередь тромбоцитами и тучными клетками. Кроме того, клетки эндотелия сами синтезируют и продуцируют множество биологически активных веществ, воздействующих на тонус сосудов, процессы гемостаза и фибринолиза, процессы новообразования сосудов и т.д.

Воздействие биологически активных веществ на клетки эндотелия осуществляется путем их взаимодействия со специфическими эндотелиальными рецепторами, что приводит в последующем к последующему образованию соединений, влияющих на гладкую мускулатуру сосудов и вызывающих спазм сосудов или их дилатацию.

Важной ролью эндотелия сосудов является регуляция процессов гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), а также активация репарации стенки сосуда при ее повреждении [12, 13, 26, 27, 57, 143].

Эндотелием вырабатываются как вазодилататоры, так и вазоконстрикторы. Дилатация сосудов связана в основном в действии оксида азота, или эндотелиального релаксирующего фактора), эндотелиального гиперполяризующего фактора и простаглицина [90].

Важнейшим регулятором сосудистого тонуса и сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза является оксид азота (NO). Последний синтезируется из L-аргинина при участии NO-синтазы эндотелия сосудов, макрофагов, нейронов, иннервирующих гладкую мускулатуру [90, 134, 149, 196].

Для неповрежденного эндотелия характерна выработка оксида азота на постоянном базальном уровне, что обеспечивает процессы адекватного кровоснабжения тканей; дефицит эндотелиального релаксирующего фактора приводит к спазму сосудов и соответственно к развитию ишемии и гипоксии в тканях [26,27, 66, 68].

Оксид азота способен также подавлять адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к стенке сосуда, процессы агрегации тромбоцитов [90, 66, 68, 170].

Н.И.Киселева и соавт. выявили резкое уменьшение активности фермента, стимулирующего образование оксида азота и, следовательно, уровня

эндотелиального релаксирующего фактора в крови беременных с преэклампсией [43,44]. Аналогичные данные получены рядом отечественных и зарубежных авторов [22, 24, 29, 170,177].

Под действием эндотелиального релаксирующего фактора возрастает продукция простаглицина - метаболита арахидоновой кислоты. Простаглицин также является вазодилататором эндотелиального происхождения. А. Benigni (2010) в своем исследовании выявил уменьшение уровня простаглицина в крови беременных с преэклампсией [139].

Ряд соматических заболеваний (артериальная гипертензия, гломерулонефрит, сахарный диабет) сопровождается утратой в значительной степени клетками эндотелия синтезировать простаглицин, поэтому данные виды патологии, имеющиеся у беременной, значительно облегчают развитие у нее преэклампсии [105,106, 125].

Важная роль в регуляции базального сосудистого тонуса и микроциркуляции принадлежит пуриновым нуклеотидам. Пуриновые нуклеотиды стимулируют образование основных эндотелиальных вазодилататоров: оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора и простаглицина [143]. В изученной нами литературе отсутствуют данные относительно роли нарушений метаболизма пуриновых нуклеотидов у беременных с преэклампсией.

Ряд биологически активных веществ, таких как эндотелин-1, Е-селектин, молекулы межклеточной адгезии, практически не синтезируются в физиологических условиях, синтез их резко увеличивается при повреждении эндотелия [90].

Семейство эндотелинов, основным свойством которых является эффект вазоконстрикции, состоит из трех сходных по структуре пептидов — эндотелина-1, эндотелина-2 и эндотелина-3. Эндотелины секретируются эндотелием сосудов, эпителием нефрона, клетками легких, сердца, хорионом и плацентой [51,57,90,143,182]. Эндотелины стимулируют стойкую вазоконстрикцию при взаимодействии с рецепторами гладкомышечных стенок

сосудов; активируют ренин-ангиотензиновую систему, повышают выброс вазопрессина.

Из многих других эффектов эндотелина следует отметить его способность вызывать экспрессию так называемых адгезивных молекул и развитие гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза [57, 90, 177, 182,183].

В соответствии с данными отечественных исследователей, концентрация эндотелина 1 в крови, значительно возрастающая при развитии преэклампсии, приводит к вазоконстрикции, ишемии тканей, альтерации эндотелия у беременных с преэклампсией [29,39,43,51,112, 146].

Другим регулятором сосудистого тонуса и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является метаболит арахидоновой кислоты - тромбоксан A_2 .

Основным источником тромбоксана A_2 служат тромбоциты, однако его небольшие количества образуются в эндотелии. Рядом исследователей показано повышение образования тромбоксана A_2 при преэклампсии [51,139,191]. Увеличение продукции тромбоксана A_2 способствует развитию гиперкоагуляционных сдвигов у беременных с преэклампсией.

В соответствии с современными представлениями, преэклампсия развивается в результате генерализованного поражения эндотелия сосудов, вследствие чего возникает стойкая вазоконстрикция, повышение проницаемости сосудов, повышение коагуляционного потенциала крови [29,36, 39,41,43,44, 125,127, 128,167].

Ведущей теорией возникновения преэклампсии является плацентарная. В соответствии с данной теорией, начальным этапом в развитии преэклампсии является торможение инвазии трофобласта в спиральные артерии матки благодаря иммунологическим и генетическим факторам. В результате не происходит трансформации мышечного слоя спиральных артерий миометрия, артерии сохраняют способность отвечать спазмом в ответ на нервные и гормональные воздействия в материнском организме, что приводит к развитию гипоксии плацентарной ткани [75 99, 125, 161,184].

Цитотрофобласт в условиях гипоксии продуцирует факторы, блокирующие действие проангиогенных факторов, вырабатываемых плацентой - сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и плацентарного фактора роста PlGF. Факторы роста путем взаимодействия со специфическими рецепторами определяют процессы новообразования сосудов при беременности, в частности, сосудистой сети плаценты и субплацентарной области, что необходимо для полноценной плацентации.

Помимо воздействия на ангиогенез, VEGF и плацентарный фактор роста играют важную роль в поддержании нормального функционального состояния эндотелия. Так, VEGF повышает образование простаглицлина и оксида азота, способствует развитию антитромботического эффекта и вазодилатации [38, 51].

И.В.Савельева, С.В.Баринов, Е.В.Рогова в проведенных исследованиях выявили значимость низкого уровня PlGF в крови пациенток в 1 триместре беременности для прогнозирования развития преэклампсии во 2 половине беременности [101].

И.С.Сидорова, Н.А.Никитина показали значительное снижение уровня VEGF до $74,5 \pm 0,48$ пг/мл в крови беременных с умеренной преэклампсией по сравнению с данным показателем у здоровых беременных ($p < 0,05$), а также дальнейшее снижение концентрации VEGF при тяжелой преэклампсии ($p < 0,05$) [107].

Дефицит сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и плацентарного фактора роста PlGF у беременных с преэклампсией обуславливают нарушение ангиогенеза, неполноценную плацентацию, гипоперфузию плаценты и развитие дисфункции эндотелия.

Под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение баланса между продукцией вазодиатирующих, ангиопротективных веществ и вазоконстрикторных, протромботических факторов с преобладанием последних [90].

Поражение эндотелия с нарушением его тромборезистентности и вазоактивных свойств происходит благодаря усилению продукции эндотелина, ацетилхолина, катехоламинов, тромбосана [2, 4, 151].

Повреждение эндотелия начинается в плацентарной зоне, затем патология приобретает распространенный характер, в процесс вовлекаются вся сердечно-сосудистая система, в том числе обильно васкуляризованные органы беременной (печень, почки и др.) [151].

При распространенном повреждении эндотелия резко снижается образование эндотелиального релаксирующего фактора (NO) и простаглицлина, что приводит к выраженному спазму периферических сосудов и снижению их тромборезистентности, повышению агрегации тромбоцитов, активации сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза, нарушению реологических свойств крови [2,5,6, 36,39, 76].

Эндотелиальная дисфункция способствует развитию нарушений процессов тромбообразования, микроциркуляции в жизненно важных органах и развитию клинической картины преэклампсии.

О наличии грубых повреждений эндотелия сосудов у беременных с преэклампсией свидетельствует появление клеток эндотелия в высокой концентрации в крови этих пациенток [37,43,44,127, 191]. Так, М.С.Занушлина в своем исследовании обнаружила увеличение количества клеток эндотелия в крови пациенток в тяжелой преэклампсией в 3-4 раза по сравнению с данным показателем у женщин с физиологически протекающей беременностью [37]. Ультрамикроскопия эндотелиоцитов в крови беременных с преэклампсией выявила признаки их повреждения [103]. Важным представляется тот факт, что признаки нарушения строения эндотелия имеют место не только в сосудах плаценты и субплацентарной зоны, но в других органах и тканях, в частности, в сосудах кожи и подкожной клетчатки [103].

Таким образом, преэклампсия характеризуется генерализованным поражением эндотелия сосудов, что подтверждают данные исследований отечественных и зарубежных авторов. В то же время до настоящего момента остаются в значительной степени не изученными взаимосвязь выраженности эндотелиальной дисфункции у беременных с преэклампсией и особенностей гемодинамики в системе мать-плацента-плод, а также состояния системы

гемостаза при преэклампсии; не нашли широкого применения в лечении преэклампсии препараты со свойствами эндотелиопротекторов.

1.5. Современные принципы лечения преэклампсии

В 2013 году ведущими специалистами ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ряда других научно-исследовательских институтов РФ на основе принципов доказательной медицины был разработан протокол «Гипертензивные расстройства при беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия, эклампсия» [20].

Данный клинический протокол был переработан в 2016 году, его положениями руководствуются все лечебные учреждения России при оказании медицинской помощи женщинам во время беременности, в родах и послеродовом периоде.

Согласно положениям клинического протокола, основной задачей у пациенток с тяжелой преэклампсией является стабилизация состояния и своевременное родоразрешение.

При умеренной преэклампсии возможно пролонгирование беременности при тщательном клинико-лабораторном контроле, родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и/или плода.

Главной задачей медикаментозной терапии у пациенток с преэклампсией является профилактика судорог введением сульфата магния в начальной дозе 4г сухого вещества, затем 1г в час с помощью инфузомата.

При сроке гестации 24-34 недели предусмотрено проведение профилактики РДС плода.

Клиническим протоколом рекомендуется ограничение объема инфузии до родов- не более 40-80 мл/час, предпочтение отдается полиэлектролитным кристаллоидам.

Для проведения плановой гипотензивной терапии клиническим протоколом рекомендовано применение таких препаратов, как метилдопа, нифедипин, метопролол, возможно использование верапамила, клонидина, амлодипина.

Следует отметить, что в настоящее время доказана роль генерализованного повреждения эндотелия сосудов в патогенезе преэклампсии, развитие системного эндотелиоза при данной патологии гестации [2,6,36,39,76].

В связи с этим целесообразно включение в комплексное лечение беременных с преэклампсией препаратов, способных корригировать эндотелиальную дисфункцию, являющуюся важнейшим патогенетическим звеном развития вазоконстрикции, нарушения агрегатного состояния крови и формирования полиорганной недостаточности при преэклампсии.

Как известно, оксид азота - важнейшая молекула, регулирующая сосудистый гомеостаз и поддерживающая нормальный базальный тонус сосудов и уровень артериального давления [57,90].

Интересные данные получены Н.В.Лисицыной при оценке клинического эффекта применения медикаментозных средств, влияющих на синтез оксида азота, у беременных с преэклампсией. Как известно, субстратом для синтеза оксида азота в клетках эндотелия является L-аргинин. Указанная аминокислота используется в организме как пластический материал, но важнейшая роль аргинина - быть материалом для синтеза оксида азота [38].

Н.В.Лисицыной было показано снижение содержания аргинина в крови беременных со среднетяжелой преэклампсией в 1,4 раза. Для нормализации уровня аргинина в крови беременных со среднетяжелой преэклампсией автор использовала в составе комплексной терапии лекарственный препарат L-аргинина, зарегистрированный в виде 4,2% раствора для инфузий «Тивортин®» и раствора для перорального применения «Тивортин® аспарат». При использовании в комплексной терапии препарата L-аргинина автором отмечено значительное снижение показателей систолического артериального давления (до $133,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $144,2 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), диастолического артериального давления (до $80,6 \pm 1,5$

мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $86,8 \pm 0,9$ мм рт. ст., ($p < 0,01$). Терапия препаратами L-аргинина способствовала существенному снижению сосудистого сопротивления в спиральных артериях матки и артерии пуповины плода [58].

Доказано, что стимулируют выработку оксида азота клетками эндотелия блокаторы кальциевых каналов. Л.Е.Мурашко в своем исследовании выявила улучшение функционального состояния эндотелия у 23 беременных с преэклампсией, получавших в качестве гипотензивных средств антагонисты кальция нифедипин и амлодипин [76]. Однако в работе Л.Е.Мурашко не изучалось влияние используемых препаратов на состояние регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод, состояние системы гемостаза, а также на исходы беременности и родов для матери и плода.

Перспективным представляется использование в комплексной терапии беременных с преэклампсией препарата небиволол, способствующего освобождению оксида азота клетками эндотелия, данный препарат в последние годы приобрел широкое распространение в клинике внутренних болезней при лечении артериальной гипертензии [78,79,98].

Необходимость совершенствования комплексной терапии беременных с преэклампсией, коррекции эндотелиальной дисфункции при данной патологии гестации определило одну из важнейших задач диссертационного исследования - оценку эффективности включения небиволола в общепринятую терапию беременных с преэклампсией, воздействия небиволола на выраженность гипертензивного синдрома, функциональное состояние эндотелия сосудов, системы гемостаза и гемодинамики в системе мать-плацента-плод, исход беременности для матери и плода у беременных с умеренной преэклампсией.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА БЕРЕМЕННЫХ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с поставленными задачами было обследовано 120 женщин со сроками беременности 32-36 недель и проявлениями умеренной и тяжелой преэклампсии, находившихся на лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» с 2014 по 2017 гг.

Для разделения наблюдаемых нами пациенток на группы была использована международная классификация болезней (10-я редакция, 1996 год) [73].

Оценка степени тяжести преэклампсии проводилась на основе клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства при беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [20].

1-ю группу наблюдения составили 88 беременных с умеренной преэклампсией.

В группе пациенток с умеренной преэклампсией были выделены 2 подгруппы. В основной подгруппе из 42 беременных при использовании общепринятой терапии умеренной преэклампсии для коррекции артериальной гипертензии применялся небиволол внутрь в дозе 2,5 -5 мг в сутки.

В подгруппе сравнения из 46 пациенток при использовании общепринятой терапии умеренной преэклампсии с гипотензивной целью назначался допегит в дозе 750-2000 мг в сутки.

Во 2-ю группу наблюдения вошли 32 беременных с тяжелой преэклампсией. **Группу контроля** составили 40 женщин с физиологическим течением беременности, не имеющие соматической патологии (срок гестации составлял 32-36 недель).

Критерии включения в исследование:

- наличие клинических и лабораторных проявлений умеренной или тяжелой преэклампсии, срок гестации 32-36 недель;
- одноплодная беременность;
- информированное согласие пациентки на включение в исследование.

Критерии исключения: системные заболевания и коллагенозы, хроническая артериальная гипертензия, пороки сердца, хронический гломерулонефрит, сахарный диабет, варикозное расширение вен, тромбофилии, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром.

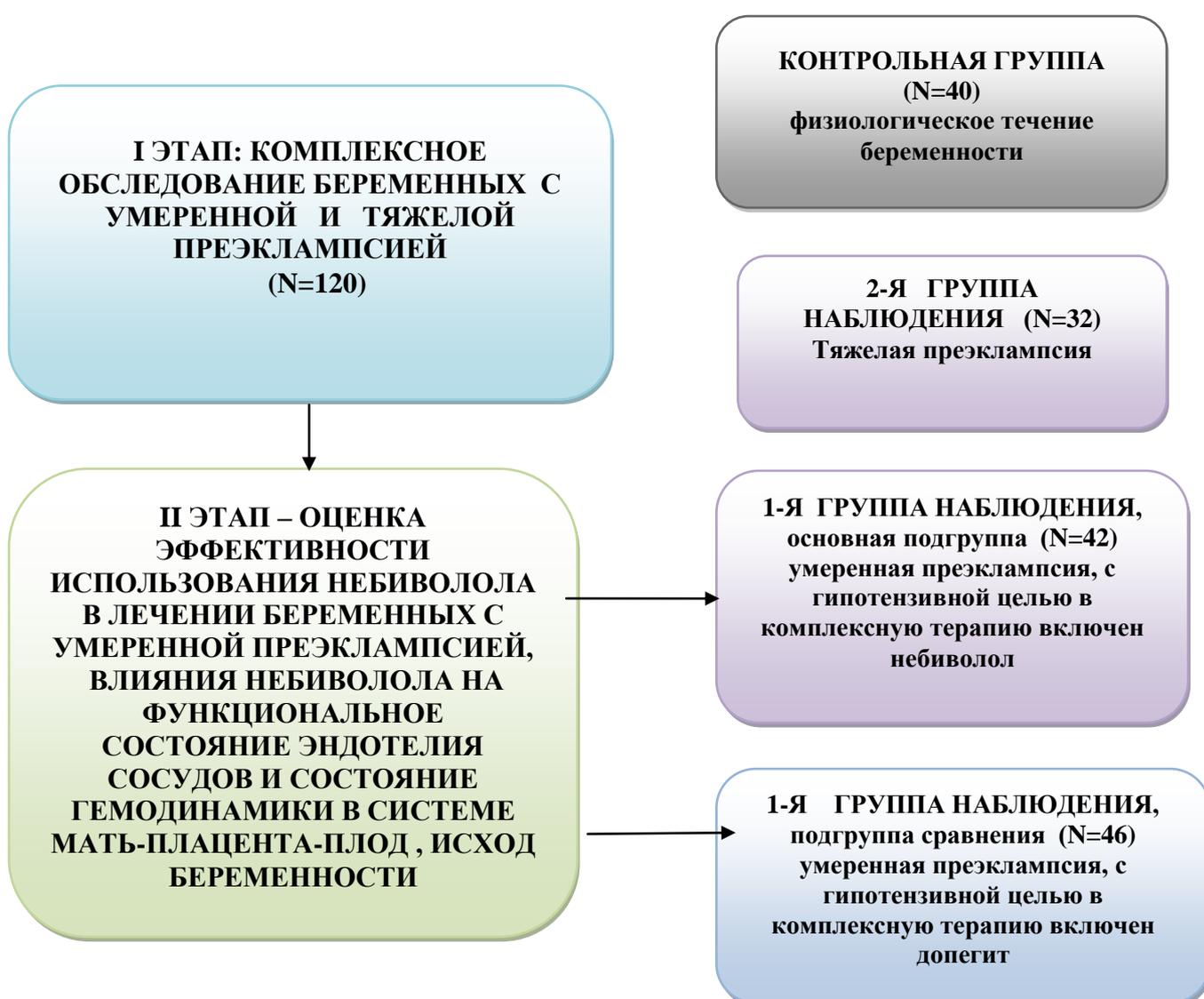


Рисунок 1. Дизайн исследования.

I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ: комплексное обследование беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией, изучение функционального состояния эндотелия сосудов, выявление ультразвуковых признаков дисфункции эндотелия с помощью манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка эффективности использования небиволола в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией, оценка влияния небиволола на функциональное состояние эндотелия сосудов и состояние гемодинамики в системе мать-плацента-плод, состояние системы гемостаза, на исход беременности для матери и плода.

2.1. Характеристика обследованного контингента беременных.

Возраст беременных основной подгруппы 1-й группы составлял в среднем $29,3 \pm 1,42$ года, в подгруппе сравнения $-27,9 \pm 1,33$ года ($p > 0,05$), таким образом, достоверных различий по возрасту у пациенток сравниваемых подгрупп не выявлено. Возраст женщин 2-й группы наблюдения составлял в среднем $28,8 \pm 1,6$ года, группы контроля $-27,9 \pm 2,1$ года.

Таблица 2.1.

Особенности экстрагенитальной патологии у пациенток групп наблюдения

	1-я группа наблюдения		2-я группа наблюдения n=32
	Основная подгруппа n=42	Подгруппа сравнения n=46	
Хронический пиелонефрит	10 (23,8%)	11 (23,9%)	13 (40,6%)
Мочекаменная болезнь	4 (9,5%)	5 (10,9%)	6 (18,8%)
Хронический холецистит	6 (14,3%)	7 (15,2%)	4 (12,5%)
Ожирение	7 (16,6%)	8 (17,4%)	9 (28,1%)
Хронический бронхит	4 (9,5%)	5 (10,9%)	4 (12,5%)

Как показано в таблице 2.1, такие виды патологии, как хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, ожирение, чаще встречались у беременных с тяжелой преэклампсией, чем у пациенток с умеренной преэклампсией.

Таблица 2.2

Особенности акушерского анамнеза у пациенток групп наблюдения

	1-я группа наблюдения		2-я группа наблюдения n=32	Группа контроля n=40
	Основная подгруппа n=42	Подгруппа сравнения n=46		
Первородящая	32 (76,2%)	34 (74%)	26 (81,3%)	31 (77,5%)
Повторнородящая	10 (23,8%)	12 (26%)	6 (18,7%)	9 (22,5%)
Артифициальные аборт в анамнезе	4 (9,5%)	4 (8,7%)	7 (21,9%)	6 (15%)
Самопроизвольные аборт в анамнезе	4 (9,5%)	5 (10,9%)	6 (18,7%)	2 (5%)
Преждевременные роды в анамнезе	2 (4,75%)	2 (4,75%)	3 (9,4%)	1 (2,5%)
Роды в срок	8 (19%)	10 (21,7%)	3 (9,4%)	8 (20%)

Представленные в табл. 2.2. данные свидетельствуют о том, что неблагоприятные исходы предыдущей беременности (самопроизвольные и артифициальные аборт, преждевременные роды) чаще имели место у пациенток 2 группы наблюдения (с тяжелой преэклампсией) по сравнению с пациентками 1 группы наблюдения. Данные акушерского анамнеза пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения были сопоставимы.

Особенности течения данной беременности у пациенток групп наблюдения

	1-я группа наблюдения		2-я группа наблюдения n=32	Группа контроля n=40
	Основная подгруппа n=42	Подгруппа сравнения n=46		
Токсикоз 1 половины беременности	6 (14,3%)	7 (15,2%)	6 (18,8%)	8 (16%)
Гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита	4 (9,5%)	5 (10,9%)	9 (28,2%)	1 (2,5%)
Угрожающее прерывание беременности	16 (38%)	18 (39,1%)	19 (59,4%)	5 (12,5%)

При анализе течения беременности у женщин групп наблюдения (табл.2.3) обращает на себя внимание значительно большая частота гестационного пиелонефрита у беременных 2 группы наблюдения (28,2%) по сравнению с пациентками 1 группы наблюдения (9,5% в основной подгруппе и 10,9% в подгруппе сравнения). Угрожающее прерывание беременности чаще отмечали у беременных 2 группы наблюдения (59,4%) и у беременных с умеренной преэклампсией (38% в основной подгруппе и 39,1% в подгруппе сравнения), чем в контрольной группе (2,5%).

Существенных различий в частоте развития токсикоза 1 половины беременности у пациенток 1, 2 групп наблюдения и группы контроля не выявлено.

Нами был проведен анализ распределения обследованных беременных по срокам гестации, данные представлены в таблице 2.4.

Распределение пациенток групп наблюдения по сроку беременности

	1-я группа наблюдения		2-я группа наблюдения n=32	Группа контроля n=40
	Основная подгруппа n=42	Подгруппа сравнения n=46		
32-33 недели	9 (21,4%)	10 (21,7%)	7 (21,8%)	9 (22,5%)
34-35 недель	18(42,9%)	20 (43,5%)	19 (59,4%)	17 (42,5%)
36 недель	15 (35,7%)	16 (34,8%)	6 (18,8%)	14 (35%)

Представленные выше данные свидетельствуют о сопоставимости характера соматической патологии, особенностей акушерского анамнеза, течения данной беременности, срока беременности у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения, что дало возможность проведения проспективного исследования.

2.2. Результаты стандартных методов обследования у беременных с преэклампсией.

Пациентки с умеренной преэклампсией при поступлении в стационар жалоб не предъявляли, при тяжелой преэклампсии беременные отмечали церебральные и зрительные нарушения, тошноту, боли в эпигастральной области.

При поступлении в стационар систолическое АД у пациенток основной подгруппы 1 группы составляло $148 \pm 4,1$ мм.рт.ст, подгруппы сравнения- $149,0 \pm 3,5$ мм.рт.ст., 2 группы - $165,2 \pm 5,1$ мм.рт.ст ($p < 0,05$). Диастолическое АД у пациенток основной подгруппы 1 группы составляло $95 \pm 4,5$ мм. рт.ст, подгруппы сравнения- $94 \pm 4,0$ мм.рт.ст., 2 группы - $106,9 \pm 2,8$ мм.рт.ст ($p < 0,05$).

Развитие гипертензии сопровождалось формированием ангиопатии сетчатки у 59 (67%) пациенток 1 группы, у 29 (90,6%) пациенток 2 группы.

Суточная протеинурия у пациенток основной подгруппы 1 группы составляла $1,2 \pm 0,13$ г, у пациенток подгруппы сравнения $-1,3 \pm 0,14$ г; у беременных 2 группы протеинурия составляла $3,1 \pm 0,35$ г в сутки, в моче беременных 2 группы определялись гиалиновые и зернистые цилиндры.

Суточный диурез беременных 1 группы колебался от 800 до 1700 мл, беременных 2 группы - от 400 до 800 мл.

У беременных 1 и 2 групп снижалась концентрационная функция почек - относительная плотность мочи при проведении пробы Зимницкого колебалась от 1006 до 1018, отмечалась никтурия.

Выраженные отеки имели место у 72 (81,8%) пациенток 1 группы и у 32 (100%) беременных 2 группы.

Таблица 2.5

Содержание мочевины и креатинина
в крови беременных с преэклампсией

Группы беременных	Группа контроля (n = 40)	1 группа (n = 88)	2 группа (n = 32)
Исследуемые Показатели			
Мочевина, ммоль/ л	$4,1 \pm 0,30$	$5,1 \pm 0,44$ $p > 0,2$	$7,4 \pm 0,56$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$
Креатинин, ммоль/л	$0,05 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,007$ $p > 0,2$	$0,12 \pm 0,020$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям группы контроля; p_1 – рассчитано по отношению к показателям беременных 1 группы.

У беременных 1-й группы содержание холестерина, билирубина, мочевины, креатинина в крови, а также активность аланин- и аспартат-аминотрансферазы оставались на уровне показателей группы контроля (табл. 2.5, 2.6, 2.7).

Уровень холестерина и билирубина в крови
беременных с преэклампсией

Группы беременных Исследуемые показатели	Группа контроля (n = 40)	1 группа - (n = 88)	2 группа (n = 32)
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±0,40	6,9±0,40 p > 0,5	7,2±0,51 p<0,001; p ₁ >0,5
Билирубин, ммоль/л	7,8±0,71	9,8±0,76 p > 0,5	10,2±0,66 p > 0,5; p ₁ >0,5

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям группы контроля; p₁ – рассчитано по отношению к показателям беременных 1 группы.

Таблица 2.7

Активность АСТ и АЛТ в крови беременных с преэклампсией

Группы беременных Исследуемые показатели	Группа контроля (n = 40)	1 группа - (n = 88)	2 группа (n = 32)
Активность АЛТ, ЕД/л	18,5+1,6	24,5+2,2 p > 0,5	52,9+3,2 p<0,001; p ₁ <0,001
Активность АСТ, ЕД/л	16,6+1,5	21,2+2,0 p > 0,5	48,2+3,5 p<0,001; p ₁ <0,001

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям группы контроля; p₁ – рассчитано по отношению к показателям беременных 1 группы.

При изучении белкового спектра крови у беременных 1 и 2 группы отмечалась гипо- и диспротеинемия (табл.2.8).

Белковый спектр крови у беременных с преэклампсией

Группы беременных Изучаемые показатели	Группа контроля (n = 40)	1 группа - (n = 88)	2 группа (n =32)
Общий белок, г/л	71,6±2,14	56,4±3,48 p <0,001	49,9±3,55 p <0,001; p ₁ >0,5
Альбумины, %	61,3±1,60	51,2±1,81 p <0,01	48,1±3,11 p <0,001; p ₁ >0,5
α ₁ -глобулины, %	4,8±0,51	6,4±0,52 p < 0,05	7,6±0,34 p <0,01;p ₁ >0,1
α ₂ -глобулины, %	7,6±0,29	8,6±0,31 p < 0,05	9,8±0,28 p <0,01;p ₁ <0,02
β-глобулины, %	11,6±0,50	14,6±1,18 p < 0,05	14,2±0,43 p <0,001;p ₁ >0,5
γ-глобулины, %	14,7±0,78	19,2±1,20 p < 0,001	19,8±1,78 p <0,01;p ₁ >0,5

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям группы контроля; p₁ – рассчитано по отношению к показателям беременных 1 группы.

Достоверных изменений уровня холестерина и билирубина в крови у беременных с тяжелой преэклампсией нами не обнаружено (табл.2.6), однако отмечено повышение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови относительно аналогичных показателей пациенток группы контроля и показателей женщин с умеренной преэклампсией (табл.2.5), а также повышение

активности маркерных ферментов цитолиза – аланин- и аспартат-аминотрансферазы (табл. 2.7).

У пациенток 1 группы было выявлено повышение гематокрита до $40,5 \pm 1,7\%$, 2 группы - до $42,6 \pm 1,2\%$, что свидетельствовало о гиповолемии и гемоконцентрации.

У пациенток с преэклампсией имели место изменения со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Таблица 2.9

Количественные и качественные характеристики тромбоцитов у беременных с преэклампсией

Группы беременных	Группа контроля (n = 40)	1 группа (n = 88)	2 группа (n = 32)
Изучаемые показатели			
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	$264 \pm 16,3$	$180 \pm 14,9$ $p < 0,05$	$145 \pm 15,1$ $p < 0,01$; $p_1 > 0,5$
MPV (средний объем тромбоцитов), фл	$9,4 \pm 0,30$	$10,2 \pm 0,40$ $p > 0,5$	$11,3 \pm 0,36$ $p < 0,02$; $p_1 < 0,05$
PDV (средне-квадратичная величина разброса размеров тромбоцитов), фл	$12,0 \pm 0,55$	$14,1 \pm 0,29$ $p < 0,02$	$16,9 \pm 0,61$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$
P-LCR (доля мегалотромбоцитов в общем количестве),%	$25,2 \pm 2,0$	$30,3 \pm 1,0$ $p < 0,01$	$36,2 \pm 2,05$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям группы женщин группы контроля; p_1 – рассчитано по отношению к показателям беременных 1 группы.

Так, при умеренной преэклампсии отмечено появление анизоцитоза тромбоцитов, на что указывало увеличение показателя среднеквадратичной величины разброса размеров тромбоцитов, нарастание уровня

мегалотромбоцитов в крови по отношению к показателям женщин группы контроля (табл.2.9).

При тяжелой преэклампсии выявлена тромбоцитопения, которая сочеталась с анизоцитозом тромбоцитов (табл.2.9). Как известно, анизоцитоз тромбоцитов свидетельствует об активации тромбоцитов, повышении их способности к адгезии и агрегации [65].

Для оценки состояния плода у обследованных беременных проводились кардиотокография, ультразвуковая фетометрия и доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока в динамике.

Оценка кардиотокограммы по шкале Фишера в момент поступления в стационар у беременных 1 группы составила в среднем $7,6 \pm 0,6$ баллов, у пациенток 2 группы - $6,9 \pm 0,5$ баллов.

У 27 (30,7%) беременных 1 группы и у 11 (34,3%) беременных 2 группы при ультразвуковом исследовании обнаружено преждевременное старение плаценты. Маловодие имелось у 20 (22,7%) беременных 1 группы и 13 (40,6%) пациенток 2 группы.

У 24 (27,3%) беременных 1 группы сформировался синдром задержки роста плода 1 степени, у 8 (9,1%) - синдром задержки роста плода 2 степени.

Во 2 группе у 10 женщин (31,2%) диагностирован синдром задержки роста плода 1 степени, у 5 пациенток (15,6%) - синдром задержки роста плода 2 степени, у 2 беременных (6,25%) - синдром задержки роста плода 3 степени.

Нарушение гемодинамики 1 степени в системе мать-плацента- плод отмечено при поступлении в стационар у 22 (25%) беременных 1 группы и у 12 (37,6%) беременных 2 группы.

Нарушение гемодинамики 2 степени отмечено у 16 (18,2%) беременных 1 группы и у 12 (37,6%) беременных 2 группы.

Нарушение гемодинамики 3 степени обнаружено у 6 (18,8%) беременных 2 группы.

Таким образом, проявления фетоплацентарной недостаточности по данным доплерометрии кровотока имелись у 38 (43,2%) беременных 1 группы (с

умеренной преэклампсией) и у 30 (94%) пациенток 2 группы (с тяжелой преэклампсией).

2.3. Ведение беременности у пациенток с преэклампсией

При установлении диагноза «преэклампсия» лечение проводилось в стационарных условиях.

Проводилось динамическое наблюдение за состоянием беременной (оценка жалоб, контроль АД 2-4 раза в сутки при умеренной преэклампсии, у беременных с тяжелой преэклампсией - постоянный мониторинг показателей гемодинамики (АД, пульса). Проводили контроль суточного диуреза, массы тела, оценку протеинурии, состояния системы гемостаза, биохимических показателей крови, состояния плода в динамике (КТГ, УЗИ, доплерометрия кровотока).

Беременным с умеренной преэклампсией проводилась следующая терапия:

- В первые сутки пребывания в стационаре до уточнения степени тяжести преэклампсии проводилось лечение сульфатом магния внутривенно в начальной дозе 4 г сухого вещества (16 мл 25% раствора) в течение 10-15 минут, затем по 1г/час (4 мл 25% раствора) инфузоматом. В дальнейшем лечение внутривенным введением сульфата магния в дозе 1г/час продолжалось на протяжении 4-7 дней, суточная доза сульфата магния составляла 10-12 г сухого вещества, что определялось выраженностью гипертензии и отечного синдрома.

- Гипотензивная терапия.

У беременных основной подгруппы (42 пациентки) для коррекции артериальной гипертензии применялся небиволол внутрь в дозе 2,5 -5 мг в сутки однократно до родоразрешения.

Выбор небиволола для использования в терапии беременных с преэклампсией был основан на том, что небиволол обладает наряду с гипотензивным действием свойствами эндотелиопротектора. Небиволол отличается высокой тропностью к эндотелию, восстанавливает эндотелиальную функцию при артериальной гипертензии. Небиволол не является донатором оксида азота, однако способствует увеличению продукции NO путем стимуляции

эндотелиальной NO-синтазы, а также за счет уменьшения окислительной интактизации оксида азота [16, 78].

Небиволол относится к бета-блокаторам III поколения. Особенностью действия небиволола является его способность при приеме один раз в сутки эффективно и равномерно снижать АД на протяжении 24 часов, предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [16, 33, 78,79, 197].

Согласно инструкции к препарату, небиволол не дает тератогенного и эмбриотоксического эффекта и разрешен для использования в период беременности, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Применение небиволола у беременных проводилось с обоснованием выбора препарата и после одобрения врачебной комиссией.

В подгруппе сравнения (46 пациенток) с гипотензивной целью назначался допегит в дозе 750-2000 мг в сутки в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства при беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [20].

- при сроке беременности менее 34 недель пациенткам обеих подгрупп проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного кортикостероидами – вводили три дозы дексаметазона по 8 мг в/м с интервалом 8 часов.

Проводился мониторинг клинических и лабораторных показателей, ухудшение состояния беременной и/или плода было основанием для родоразрешения.

После родоразрешения беременные обеих подгрупп при необходимости продолжить гипотензивную терапию получали допегит в дозе 750-2000 мг в сутки.

Всем беременным с тяжелой преэклампсией было проведено быстрое и бережное родоразрешение после предоперационной подготовки в течение 2-24 часов.

Терапия беременных с тяжелой преэклампсией включала в себя:

- введение сульфата магния внутривенно в начальной дозе 4 г сухого вещества (16 мл 25% раствора) в течение 10-15 минут, затем в дозе 1,0-1,5 г сухого вещества в час инфузوماتом, суточная доза сульфата магния составляла 24-36 г сухого вещества;
- с гипотензивной целью использовали допегит в суточной дозе до 2000 мг, нифедипин в суточной дозе 40-60 мг, метопролол в дозе до 100-200 мг в сутки. В ряде случаев использовали комбинацию указанных препаратов.
- Если состояние беременной или плода не требовали немедленного родоразрешения, при сроке беременности менее 34 недель проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода кортикостероидами – три дозы дексаметазона по 8 мг в/м с интервалом 8 часов.
- с целью коррекции гиповолемии, гемоконцентрации проводилась инфузия кристаллоидов в дозе 40-80 мл в час.

2.4. Методы исследования

Для объективной оценки тяжести преэклампсии использованы изучение жалоб, анамнестических данных, выявление длительности течения преэклампсии, выраженности отечно-протеинурического синдрома; регистрация систолического и диастолического артериального давления в динамике, исследование сосудов сетчатки. Проводилось изучение суточной протеинурии, состояния белкового спектра крови, содержания в крови мочевины, креатинина, билирубина, состояние системы гемостаза и фибринолиза. Выполнялись анализ мочи по Зимницкому и по Нечипоренко, консультации терапевта, окулиста.

УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

(фетометрия, плацентометрия, оценка количества околоплодных вод) проводилось с использованием аппарата Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013).

Для оценки состояния гемодинамики в системе мато-плацента- плод определяли индекс резистентности (ИР) в маточных артериях и артериях пуповины.

Расчет индекса резистентности осуществляется по формуле:

$ИР = (C-D)/C$, где C – систолическая скорость кровотока, D – конечная диастолическая скорость кровотока [71].

КАРДИОТОКОГРАФИЯ

Кардиотокография проводилась аппаратом Sonicaid Team Care фирмы Oxford Medical (Англия, 2011) по общепринятой методике. Женщины находились в положении на боку во избежание возникновения синдрома сдавления нижней полой вены. Тензометрический датчик устанавливали на передней брюшной стенке в области тела матки. Ультразвуковой датчик располагали в области стабильной регистрации сердечного ритма плода. Исследование проводили в течение 60 минут при скорости записи 10 мм в минуту.

Одной из основных задач диссертационного исследования являлось изучение нарушений функционального состояния сосудистой стенки при умеренной и тяжелой преэклампсии, для чего определяли уровень в крови маркеров эндотелиальной дисфункции.

Одновременно функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки у беременных с преэклампсией оценивалось неинвазивным методом – путем проведения манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Функциональная активность сосудистой стенки оценивалась по уровню эндотелина-1, тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии и метаболитов оксида азота в крови.

Забор крови проводился из кубитальной вены натошак в сухую пробирку в количестве 5 мл.

После образования сгустка пробирку с кровью центрифугировали в течение 15 мин. при 1500g, сыворотку крови отбирали и замораживали. До проведения исследования образцы хранили при температуре -20°C . Для проведения исследования образцы сыворотки крови размораживали при комнатной температуре.

Для определения указанных маркеров дисфункции эндотелия использован иммуноферментный анализатор «MD-6000» («Meredith Diagnostics», Великобритания, 2008 г) и тест-системы производства «Biomedica» (Австрия), Siemens Healthare Diagnostics (Германия), «RnD Systems» (Англия), «Bender MedSystems» (Австрия).

Манжеточная проба на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии по
Celermajer D.S. et al. [141]

Это ультразвуковой неинвазивный метод оценки сосудодвигательной функции эндотелия, позволяет провести мониторинг функции эндотелия в ходе медикаментозного лечения. Манжеточная проба дает представление об изменении диаметра сосуда и скорости кровотока в ответ на увеличение давления потока крови –эндотелийзависимая вазодилатация.

Возникающая при проведении пробы непродолжительная гипоксия тканей у здоровых людей оказывает стимулирующее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки, сопровождающееся выделением в кровоток факторов с антитромбогенной активностью: антиагрегантов (простациклина, простациклиноподобных веществ, оксида азота и других антиагрегантов), антитромбина III, тканевых активаторов плазминогена [83,117].

Методика проведения. Плечевая артерия визуализируется на аппарате Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013) с помощью линейного датчика (частота 5–10 МГц). В исходном состоянии измеряется диаметр плечевой артерии и максимальная линейная скорость кровотока (V_{max}) в ней. Затем путем наложения манжеты тонометра создавалось давление, превышающее исходное на

50 мм.рт.ст., в течение 3-х минут. После снятия манжеты и восстановления кровотока в течение первых 10–15 с измеряется V_{\max} в плечевой артерии, через 60 с – ее диаметр.

Затем рассчитывается эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии. Этот показатель равен отношению прироста диаметра плечевой артерии после пробы к ее диаметру до пробы, выражается в процентах.

МЕТОД ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание в крови фибриногена определяли с помощью клоттингового метода на автоматическом коагулометре CoaLAB 1000 (LABiТес, Германия). Клоттинговый метод основан на измерении промежутка времени с момента внесения реагента, запускающего ферментативный процесс свертывания плазмы (каскад реакций), до момента коагуляции – образования фибринового сгустка (или нитей фибрина). В зависимости от присутствия в реакционной пробе тех или иных активаторов или ингибиторов, добавляемых при проведении исследования, оценивают активность отдельных факторов или звеньев.

Определение показателей гемограммы с помощью анализатора крови гематологического ВС-3000Plus фирмы «Mindray» (Китай)

Использование гематологического анализатора позволяет проводить подсчет количества клеток периферической крови и распределение клеток по размерам и объему.

В работе проводился анализ ряда качественных показателей тромбоцитов, определяющих их адгезивно-агрегационную функцию.

Средний объем тромбоцитов (MPV) зависит от содержания в тромбоцитах биологически активных веществ, определяет клеток к агрегации.

Среднеквадратичная величина разброса размеров тромбоцитов (PDV) отражает анизоцитоз тромбоцитов.

Доля мегалотромбоцитов в общем количестве (P-LCR) возрастает при ускорении тромбоцитобразования, отражает повышение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА

Метод определения фракций белков в крови [74]

Принцип метода. Принцип электрофоретического разделения белков основан на различной скорости движения молекул белков сыворотки крови в постоянном электрическом поле определенной напряженности. Разделенные белковые фракции окрашиваются красителем. Измерение интенсивности окраски белковых фракций проводится на колориметре.

Уреазный метод определения мочевины в сыворотке крови [74]

Принцип метода. В процессе реакции образуется индофенол, интенсивность окрашивания оценивают на спектрофотометре.

Унифицированный метод определения креатинина в сыворотке крови [74]

Принцип метода. Основан на реакции Яффе — реакции образование тауомера пикрата креатинина. Интенсивность окрашивания оценивают на спектрофотометре.

Унифицированный метод определения холестерина в сыворотке крови [74]

Принцип метода. В сильноокислой безводной среде холестерин взаимодействует со смесью серной, уксусной кислот и уксусного ангидрида. В ходе реакции холестерин последовательно окисляется. В результате конечного окисления иона 3,5-холестодиена получается окрашенное соединение, растворенное в серной кислоте и дающее максимум абсорбции при 410 и 610 нм.

Унифицированный метод определения концентрации билирубина в сыворотке крови [74]

Принцип метода. Для определения билирубина в крови проводя реакцию с диазореактивом: при добавлении реактива к сыворотке крови образуется розово-фиолетовый азобилирубин. Интенсивность окрашивания оценивают на спектрофотометре.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием общепринятого метода вариационной статистики: вычислялись средние арифметические величины M , ошибки средних арифметических m , стандартные отклонения в программе Statistica (версия 6.0, StatSoft Inc., США, 1999). С учетом нормальности распределения исследуемых величин, достоверность различия средних оценивали, используя критерий Стьюдента для выборок разного объема n . Различия величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КРОВИ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД И КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Целью данного фрагмента исследований явилось установление функционального состояния эндотелия сосудистой стенки у обследованных беременных различными методами.

Таблица 3.1

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови
обследованных беременных

Исследуемые показатели	1 группа (n=88)		2 группа (n=32)	Группа контроля (n=40)
	Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)		
Метаболиты оксида азота (мкМ/л)	19,5 ± 1,94*	19,8 ± 1,82*	14,4 ± 0,46*#	42,2 ± 3,6
Тромбомодулин (пг/мл)	80,5 ± 7,0	79,4 ± 6,9	52,6 ± 4,5*#	89,5 ± 6,5
Эндотелин-1 (ммоль/мл)	0,9 ± 0,10*	0,86 ± 0,10*	1,3 ± 0,17*#	0,5 ± 0,04
Молекулы межклеточной адгезии (пг/мл)	352 ± 30,5*	346 ± 29,9*	585 ± 34,1*#	202 ± 15,9
Тромбоспондин (нг/мл)	2,8 ± 0,25*	2,7 ± 0,29*	3,8 ± 0,39*#	1,6 ± 0,10

Примечания: * - P<0,001 по отношению к контрольной группе;
#- P<0,02 по отношению к 1 группе наблюдения.

Как оказалось, уровень в крови метаболитов оксида азота у беременных 1 группы снижался в 2,1 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл.3.1, рис.3.1).

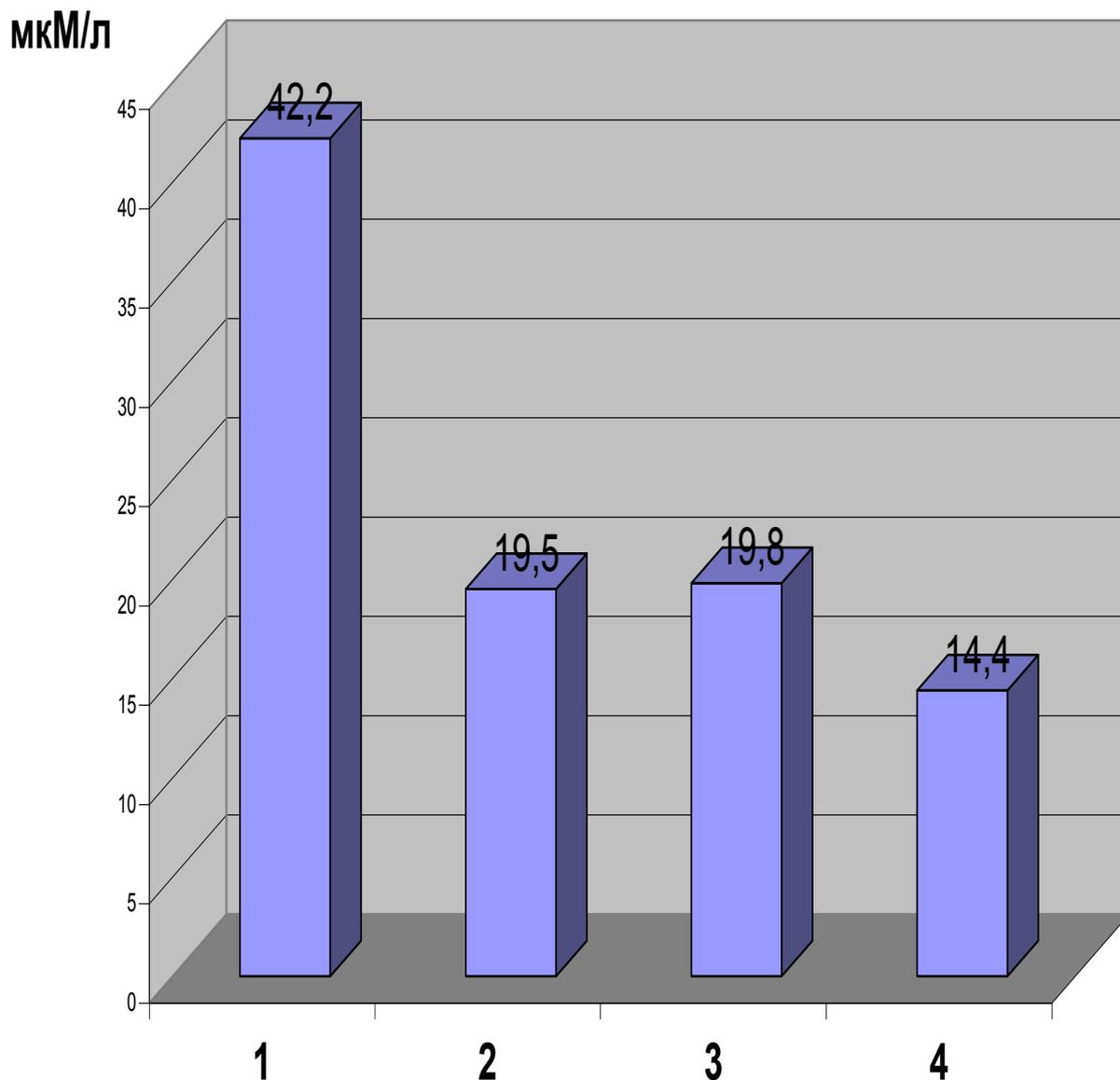


Рисунок 3.1. Уровень метаболитов оксида азота в крови беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

Одновременно у беременных 1 группы выявлено повышение в 1,8 раза содержания в крови эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором (табл. 3.1, рис 3.2).

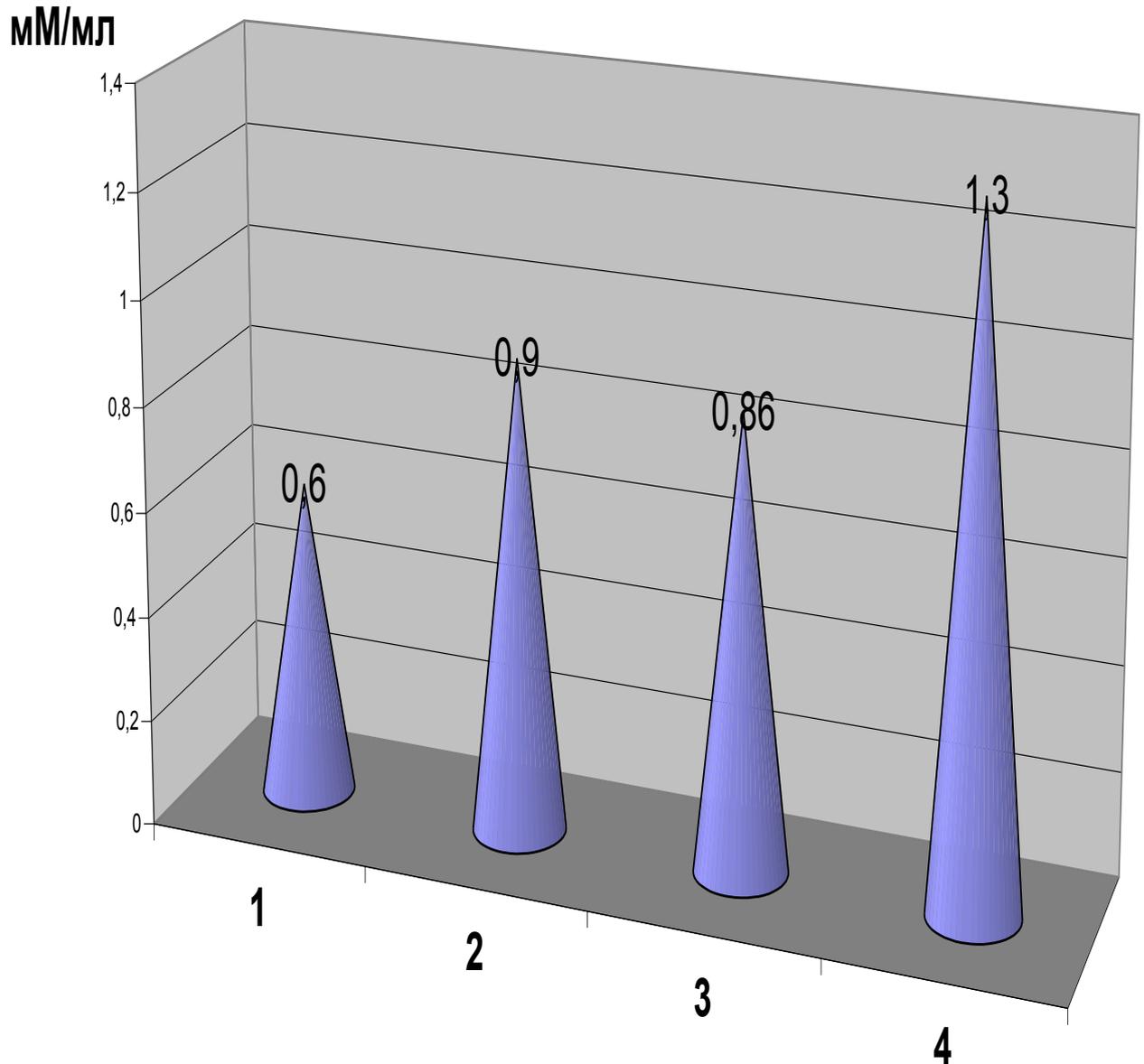


Рисунок 3.2. Уровень эндотелина-1 в крови беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения.

Результаты последующих наблюдений свидетельствовали о том, что развитие умеренной преэклампсии сопровождается повышением в крови уровня тромбогенных субстанций - тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии . Так, уровень тромбоспондина у беременных 1 группы возрастал в 1,75 раза, молекул межклеточной адгезии – в 1,71 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл.3.1, рис.3.3, 3.4)

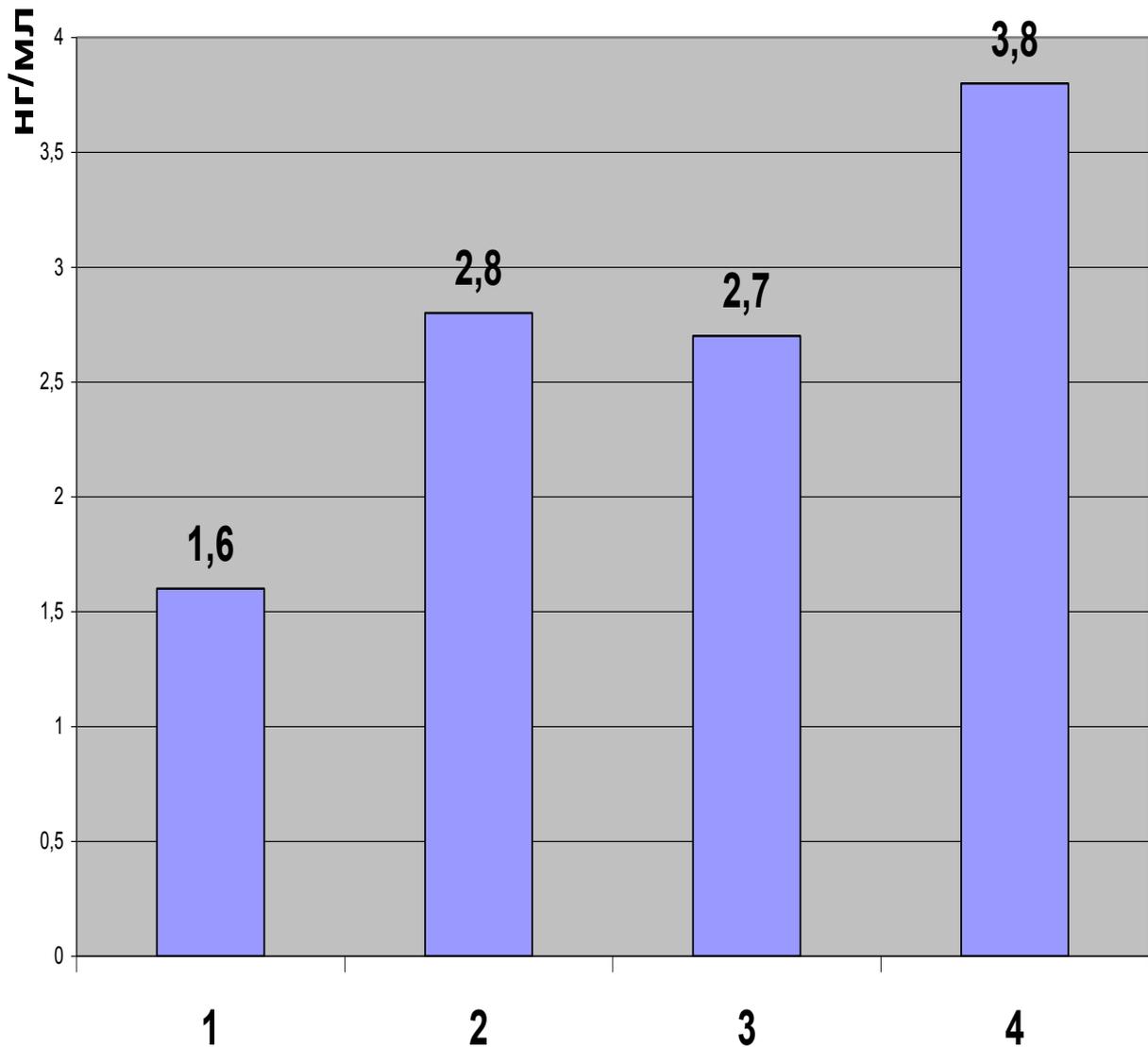


Рисунок 3.3. Содержание тромбоспондина в крови беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

Таким образом, при беременности, осложненной развитием умеренной преэклампсии, развивается эндотелиальная дисфункция, на что указывает повышение продукции эндотелием эндотелина-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии при одновременном снижении уровня оксида азота.

В дальнейших клиничко-лабораторных наблюдениях проведена оценка функционального состояния эндотелия женщин с тяжелой преэклампсией (2 группа).

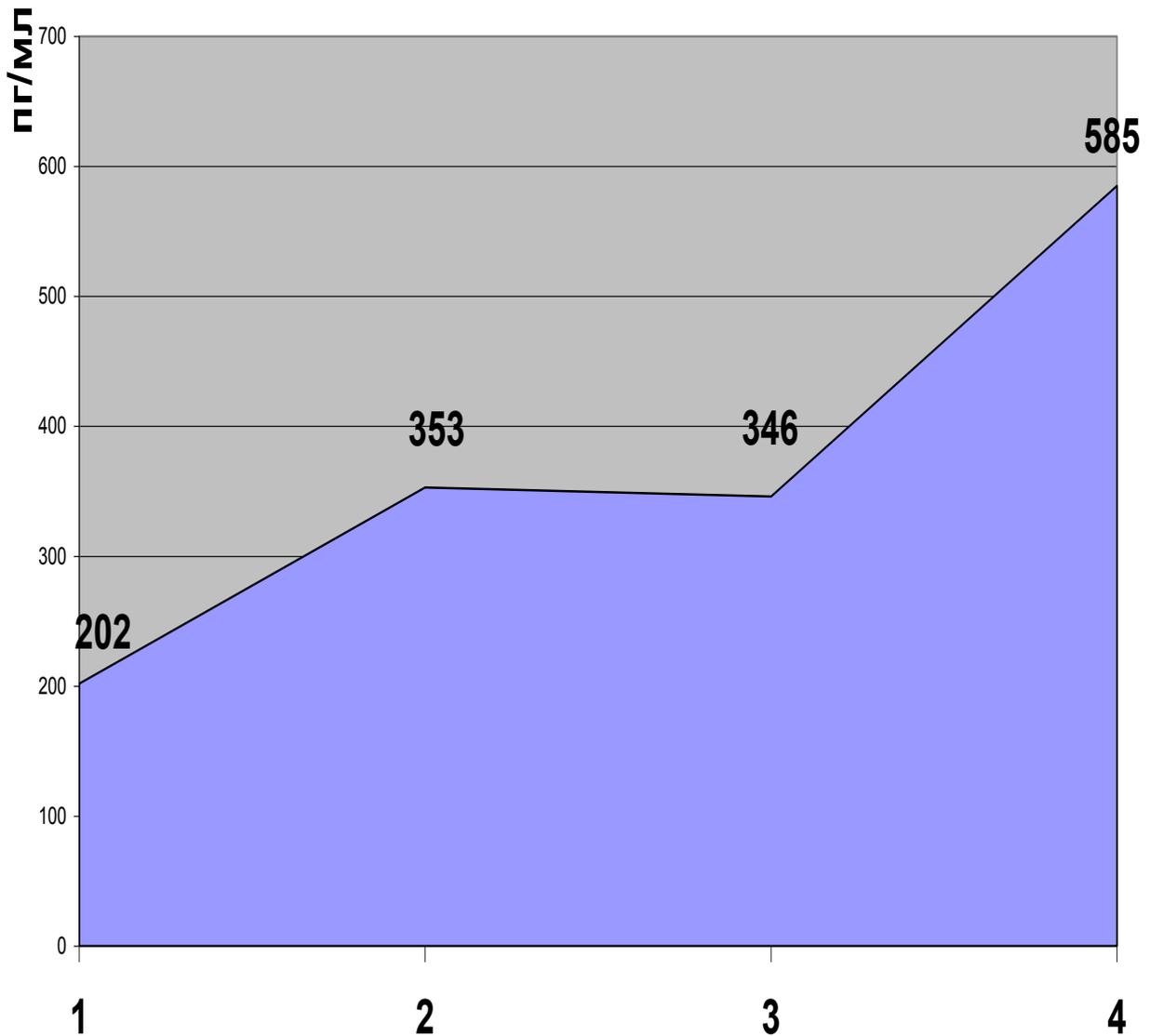


Рисунок 3.4. Уровень молекул межклеточной адгезии в крови беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

Как оказалось, у пациенток с тяжелой преэклампсией имело место нарастание уровня в крови эндотелина-1 в 1,44 раза, тромбоспондина – в 1,35 раза, молекул межклеточной адгезии – в 1,67 раза по сравнению с аналогичными показателями беременных 1 группы (табл. 3.1, рис.3.1, 3.2, 3.4).

Одновременно у пациенток 2 группы отмечено снижение уровня в крови метаболитов оксида азота в 1,36 раза и тромбомодулина в 1,52 раза относительно показателей пациенток 1 группы (табл.3.1, рис.3.1).

Результаты изучения функционального состояния эндотелия сосудов у беременных женщин с преэклампсией свидетельствуют о нарастании эндотелиальной дисфункции при тяжелой преэклампсии, проявлениями которой являются усиление синтеза эндотелием вазоконстрикторных, тромбогенных субстанций (эндотелина-1, тромбоспондина) и адгезивных молекул при одновременном снижении уровня оксида азота, обладающего антитромбогенным и вазодилатирующим действием.

Сосудодвигательная функция эндотелия у беременных с преэклампсией изучена также неинвазивным методом - с помощью ультразвуковой манжеточной пробы по методике Celermajer D.S. et al.[141].

Показатели диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в покое и в фазу реактивной гиперемии после проведения манжеточной пробы представлены в таблице 3.2. В соответствии с представленными данными, в состоянии покоя величина среднего диаметра плечевой артерии у пациенток групп наблюдения существенно не различалась.

Как показал анализ полученных результатов, у женщин группы контроля имела место нормальная реакция плечевой артерии в пробе с эндотелийзависимой дилатацией, вазодилатация составила $21 \pm 2,3\%$ (табл. 3.2, рис.3.5, 3.6).

У пациенток 1 группы отмечено снижение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии после пробы в 2,2 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл. 3.2, рис.3.6).

Показатели сосудодвигательной функции эндотелия у
обследованных беременных

Исследуемые показатели	1 группа (n=88)		2 группа (n=32)	Группа контроля (n=40)
	Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)		
Диаметр плечевой артерии, мм	4,6±0,2	4,5±0,2	4,4±0,2	4,4±0,3
Прирост диаметра плечевой артерии, %	9,4 ±0,90*	9,2 ±0,82*	6,4± 0,4*#	21,0± 2,3
Скорость кровотока в плечевой артерии, см/сек	64±0,5	63±0,6	64±0,5	62±0,5
Максимальная скорость кровотока в плечевой артерии, см/сек	135 ± 8,8**	132 ± 7,9**	165± 9,8*##	108,0± 5,8

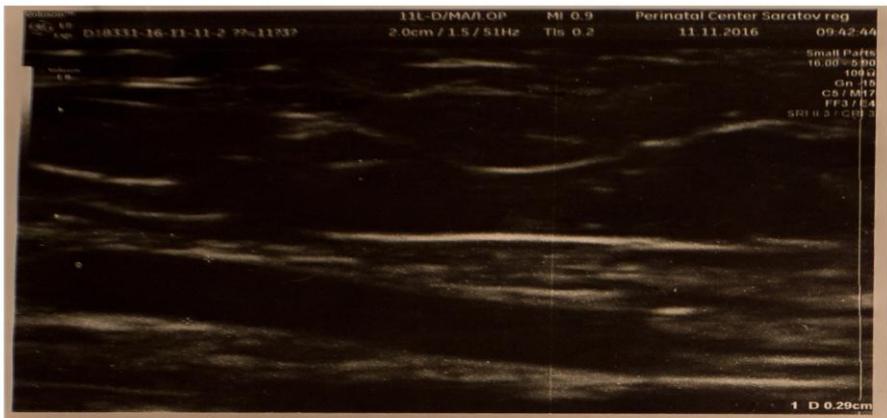
Примечания: * - P<0,001 по отношению к контрольной группе;

** - P<0,05 по отношению к контрольной группе;

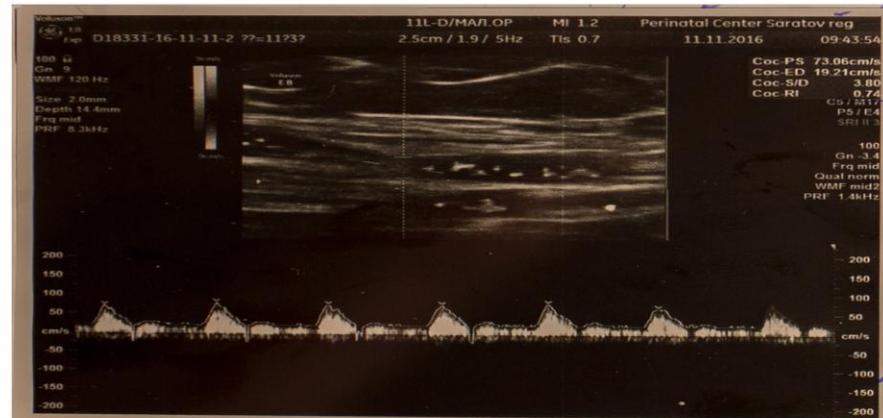
#- P<0,001 по отношению к 1 группе;

##- P<0,05 по отношению к 1 группе.

У беременных 2 группы отмечено еще более выраженное снижение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. Этот показатель у беременных 2 группы был в 3,3 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля и в 1,47 раза меньше по сравнению с показателем пациенток 1 группы (табл. 3.1, рис.3.6).

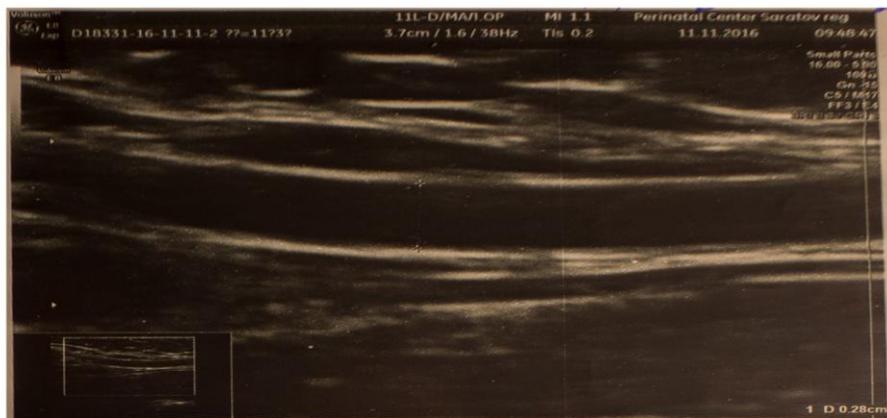


Диаметр плечевой артерии до пробы - 0.29sm

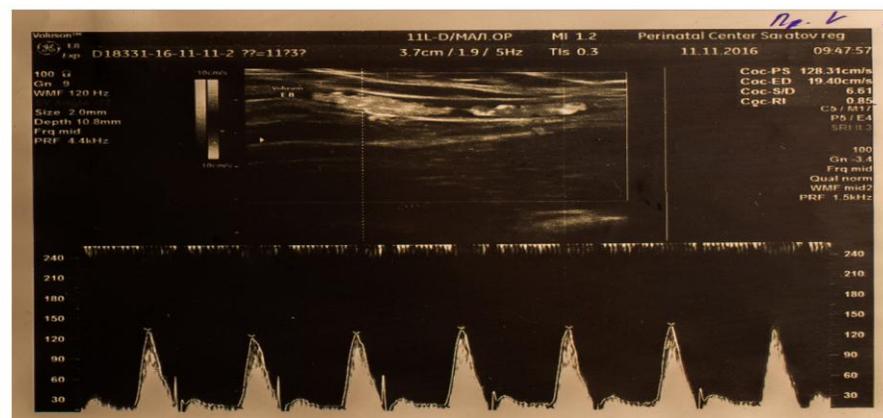


Скорость кровотока до пробы - 0.74 m/s

Изменение V_{max} поПА при пробе реактивной гиперемией



Диаметр плечевой артерии 0.28sm



Скорость кровотока 1.28m/s

Рис. 3.5. Манжеточная проба у беременной с умеренной преэклампсией.

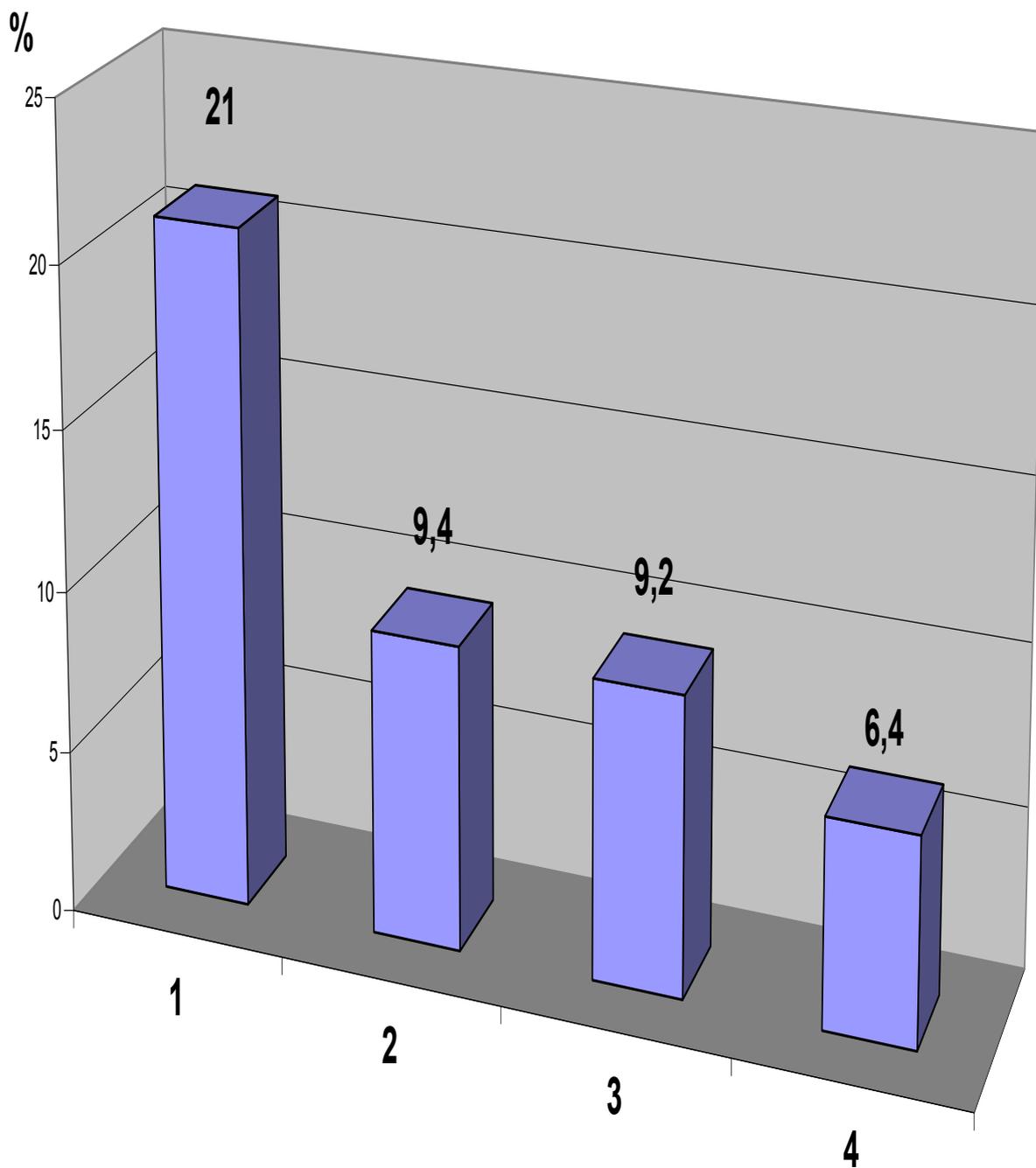


Рисунок 3.6. Величина показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

Дополнительным показателем состояния сосудодвигательной функции эндотелия при проведении манжеточной пробы является скорость кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии.

В соответствии с представленными в табл.3.2 данными, в состоянии покоя скорость кровотока в плечевой артерии у пациенток групп наблюдения существенно не различалась.

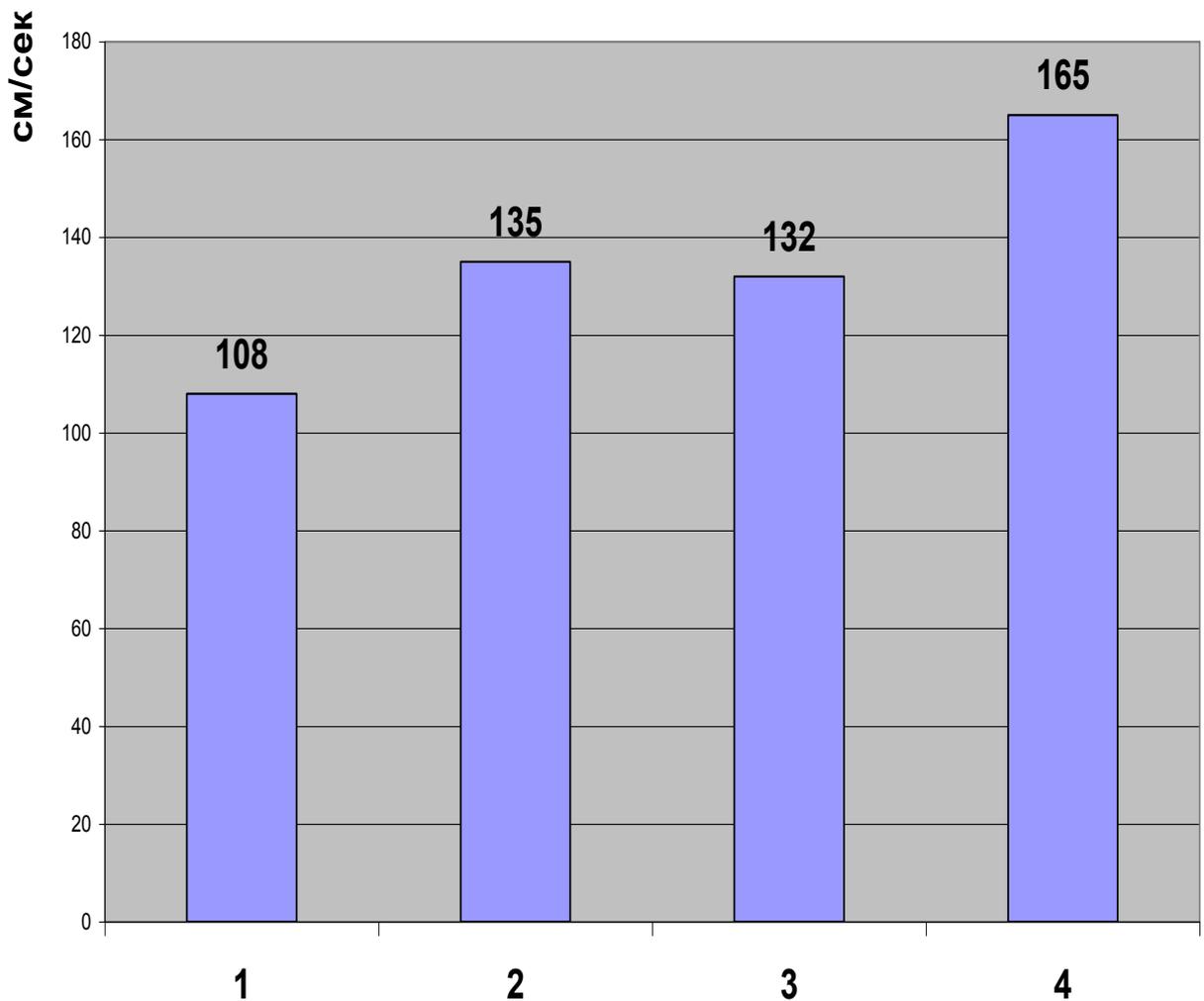


Рисунок 3.7 . Величина максимальной скорости кровотока в плечевой артерии беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

В фазу реактивной гиперемии у беременных 1 группы скорость кровотока в плечевой артерии была в 1,25 раза выше скорости кровотока в группе контроля (табл. 3.2, рис.3.7). Максимальное нарастание скорости кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии имело место у пациенток с тяжелой преэклампсией - этот показатель в 1,53 раза превышал данный показатель в группе контроля и в 1,22 раза превышал аналогичный показатель пациенток 1 группы (табл. 3.2, рис.3.7).

Таким образом, изучение функциональных свойств сосудистой стенки с помощью неинвазивного метода - ультразвуковой манжеточной пробы с исследованием эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии позволило выявить выраженные нарушения сосудодвигательной функции у беременных с преэклампсией.

Использование ультразвуковой манжеточной пробы может быть рекомендовано в качестве дополнительного диагностического критерия степени тяжести преэклампсии, перехода умеренной ПЭ в тяжелую ПЭ.

Одной из задач исследования было установление взаимосвязи содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции и характера изменений регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод при умеренной и тяжелой преэклампсии.

Как показали проведенные исследования, у беременных 1 группы значительное возрастание в крови содержания ЭТ-1, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина и снижение уровня метаболитов оксида азота, способствующего вазодилатации, сочеталось с повышением ИР в маточной артерии в 1,32 раза, ИР в артерии пуповины в 1,2 раза по сравнению с показателями группы контроля (табл. 3.3, рис. 3.8).

У беременных 2 группы отмечено дальнейшее нарастание уровня в крови ЭТ-1, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина и снижение содержания метаболитов NO, тромбомодулина относительно показателей 1 группы беременных, что сопровождалось возрастанием ИР в маточной артерии в 1,2

раза, ИР в артерии пуповины в 1,14 раза по сравнению с аналогичными показателями беременных 1 группы (табл. 3.3, рис. 3.8).

Таким образом, установлена тесная взаимосвязь между величиной ИР в маточной артерии и артерии пуповины и уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции в крови.

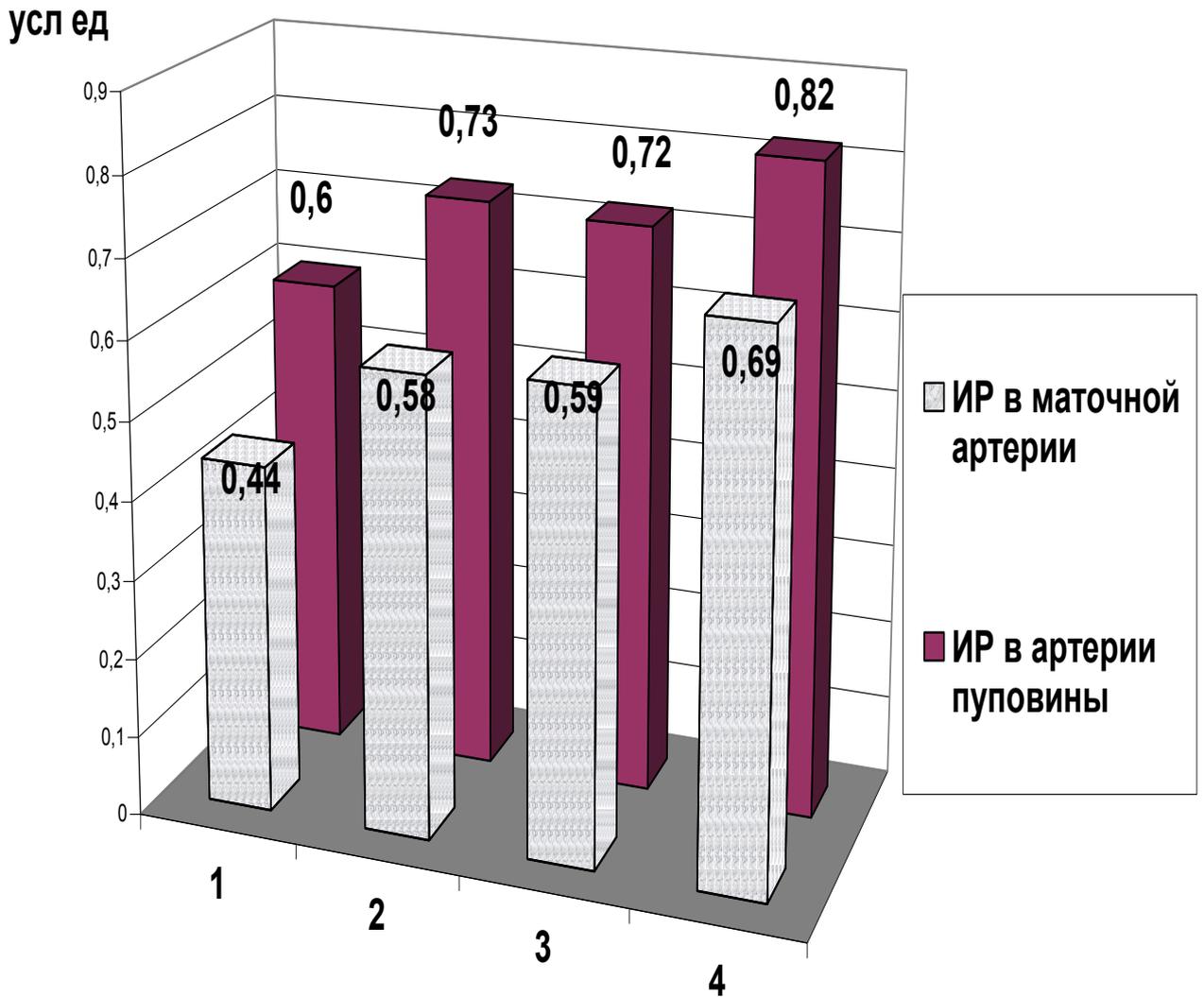


Рисунок 3.8. Показатели гемодинамики в системе мать-плацента-плод у обследованных беременных.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

Индексы резистентности в маточной артерии и артерии пуповины
у обследованных беременных

Исследуемые показатели	1 группа (n=88)		2 группа (n=32)	Контрольная группа (n=40)
	Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)		
Индекс резистентности в маточной артерии, (усл.ед)	0,58± 0,03 p <0,02	0,59± 0,03 p <0,02	0,69 ± 0,03 p <0,001 p ₁ <0,05	0,44±0,04
Индекс резистентности в артерии пуповины, (усл.ед)	0,73± 0,03 p <0,02	0,72± 0,043 p <0,02	0,82±0,03 p <0,001 p ₁ <0,05	0,60 ± 0,04

Примечание: p рассчитано по отношению к показателям группы контроля;
p₁—по отношению к показателям беременных 1 группы.

С целью установления взаимосвязи функционального состояния эндотелия и состояния системы гемостаза при умеренной и тяжелой преэклампсии было проведено сопоставление уровня маркеров дисфункции эндотелия и показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза у пациенток с указанной патологией гестации.

Как оказалось, у беременных 1 группы повышение уровня молекул межклеточной адгезии, способствующих развитию гиперкоагуляции, увеличение выработки тромбоспондина, относящегося к прокоагулянтам, снижение уровня оксида азота, обладающего свойствами антиагреганта и вазодилататора, сопровождалось снижением времени свертывания крови в 1,46 раза, АПТВ в 1,3

раза, повышением уровня фибриногена в крови в 1,2 раза, увеличением времени фибринолиза в 1,3 раза, т.е. гиперкоагуляционными сдвигами и подавлением фибринолитической активности крови (табл.3.4, рис.3.9, 3.10).

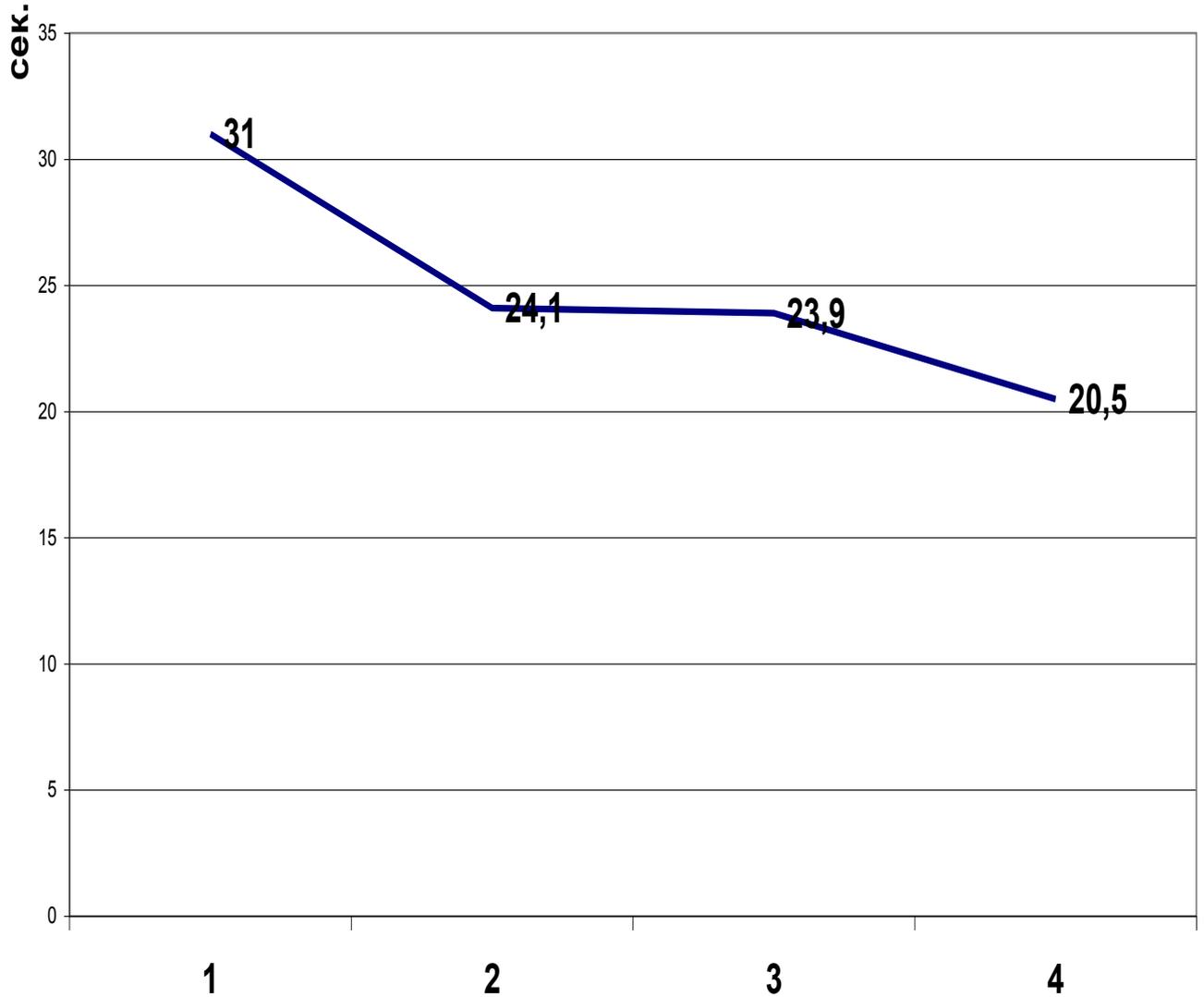


Рисунок 3.9. Значения АПТВ у обследованных беременных.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

Показатели системы гемостаза у обследованных беременных

Исследуемые показатели	1 группа (n=88)		2 группа (n=32)	Контрольная группа (n=40)
	Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)		
ПТИ (%)	96,2±4,11 p>0,5	95,2±3,90 p>0,5	98,2±2,92 p>0,5 p ₁ >0,5	92,1±3,20
ВСК (мин.)	4,4±0,30 p <0,05	4,3±0,20 p <0,05	4,0±0,50 p <0,05 p ₁ >0,5	6,3±0,51
АПТВ (сек)	24,1±1,10 p <0,001	23,9±1,20 p <0,001	20,5±1,10 p <0,001 p ₁ <0,05	31,0±2,11
Фибриноген (г/л)	4,4±0,20 p <0,02	4,5±0,18 p <0,02	5,6±0,19 p <0,001 p ₁ <0,05	3,7±0,21
Фибринолитическая активность (мин.)	8,8±0,60 p <0,05	8,6±0,58 p <0,05	10,5±0,55 p <0,001 p ₁ <0,05	6,8±0,45

Примечание: p рассчитано по отношению к показателям группы контроля; p₁–по отношению к показателям беременных 1 группы.

Выявленное у беременных 2 группы дальнейшее нарастание содержания в крови молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, недостаточное образование тромбомодулина и оксида азота сопровождалось прогрессирующими гиперкоагуляционными сдвигами. На это указывало уменьшение АПТВ в 1,18 раза, увеличение уровня фибриногена в крови в 1,27 раза и снижение фибринолитической активности крови в 1,2 раза у беременных 2 группы относительно аналогичных показателей беременных 1 группы (табл.3.4, рис.3.9, 3.10).

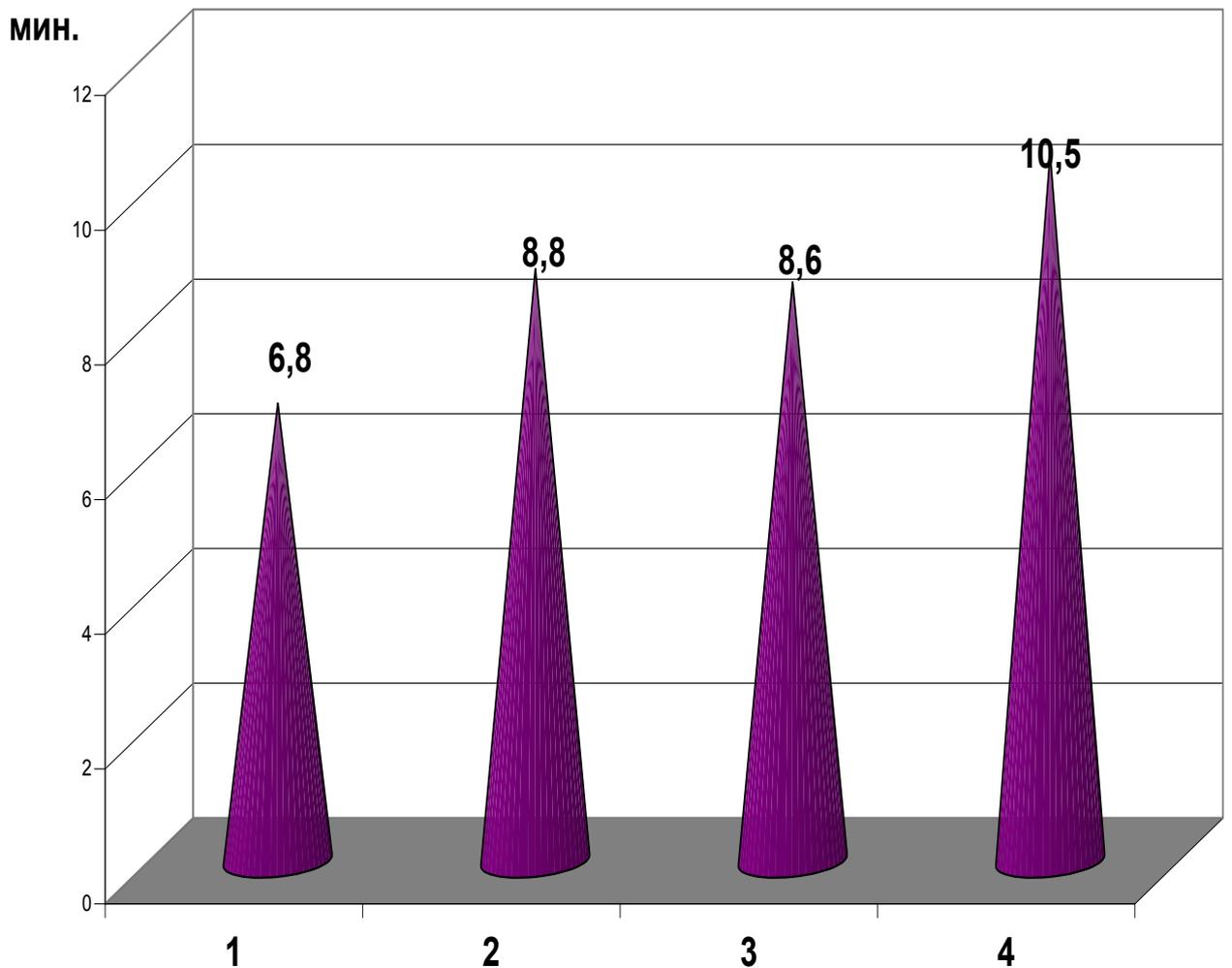


Рисунок 3.10. Время фибринолиза у обследованных беременных.

- 1 – группа контроля;
- 2 – основная подгруппа;
- 3- подгруппа сравнения;
- 4- 2-я группа наблюдения

Таким образом, обнаружена патогенетическая взаимосвязь между формированием гиперкоагуляционных сдвигов, подавлением фибринолитической активности крови и возрастанием уровня тромбогенных, дефицитом вазодилатирующих субстанций у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ И ГЕМОДИНАМИКИ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД У БЕРЕМЕННЫХ ОСНОВНОЙ ПОДГРУППЫ И ПОДГРУППЫ СРАВНЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК ОСНОВНОЙ ПОДГРУППЫ И ПОДГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

В нашей работе был проведен сравнительный анализ эффективности традиционных методов комплексной терапии умеренной преэклампсии (с использованием допегита в качестве гипотензивного средства) и комплексной терапии преэклампсии (с использованием небиволола в качестве гипотензивного средства) по ряду клинико-лабораторных показателей.

Таблица 4.1

Показатели гемодинамики у беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии

Изучаемый показатель		Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)	Контрольная группа (n=40)
АД сист. мм.рт.ст.	До лечения	148 ± 4,1*	149 ± 3,5*	115 ± 4,5
	На 8-10 день терапии	122 ± 5,0#	124 ± 6,5#	
АД диаст. мм.рт.ст.	До лечения	95 ± 4,5 *	94 ± 4,0*	75 ± 5,0
	На 8-10 день терапии	75 ± 4,5#	80 ± 5,0#	
Частота пульса	До лечения	84,5 ± 5,0*	86,4 ± 5,0*	64 ± 5,0
	На 8-10 день терапии	62,5 ± 4,0#"	78,5 ± 4,0	

Примечания: * - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, P<0,05;

- различия показателей до и на фоне лечения достоверны, P<0,05;

" – различия показателей в основной подгруппе и подгруппе сравнения, P<0,05

Комплексное обследование беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения проводилось в динамике: в момент поступления в стационар и на 8-10 день проводимой терапии.

Как показали результаты наблюдений, отмечено снижение систолического и диастолического АД в обеих подгруппах (основной подгруппе и в подгруппе сравнения), существенных различий величины систолического и диастолического АД на фоне терапии в основной подгруппе и подгруппе сравнения не выявлено (табл.4.1). Следует отметить выраженное отрицательное хронотропное действие небиволола у пациенток основной подгруппы, что выражалось в достоверном урежении пульса у пациенток основной подгруппы по сравнению с беременными подгруппы сравнения (табл.4.1.).

При изучении уровня маркеров дисфункции эндотелия в крови пациенток основной подгруппы через 8-10 дней от начала комплексного лечения с использованием небиволола было выявлено выраженное положительное влияние данной терапии на показатели функционального состояния эндотелия (табл. 4.2, рис.4.1, 4.2) .

Так, отмечено повышение содержания метаболитов оксида азота в крови беременных основной подгруппы на фоне терапии в 1,64 раза по сравнению с указанным показателем до начала лечения (табл. 4.2). В то же время у беременных подгруппы сравнения существенного увеличения данного показателя на фоне терапии не выявлено, имелось достоверное различие содержания метаболитов оксида азота в крови пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии (табл. 4.2, рис. 4.1).

Содержание в крови эндотелина-1 у пациенток основной подгруппы через 8-10 дней от начала комплексного лечения снижалось в 1,43 раза относительно исходного показателя до начала терапии (табл.4.2, рис.4.2). Уровень эндотелина-1 в крови пациенток подгруппы сравнения на фоне лечения практически не изменялся, достоверным было различие уровня ЭТ-1 в крови пациенток сравниваемых подгрупп на фоне терапии (табл.4.2, рис.4.2.).

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови
беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии

Исучаемый показатель		Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)	Контрольная группа (n=40)
Метаболиты оксида азота (мкМ/л)	До лечения	19,5 ± 1,94*	19,8 ± 1,82*	42,2 ± 3,6
	На 8-10 день терапии	31,9±3,9#"	22,1 ±1,66*	
Тромбомодулин (пг/мл)	До лечения	80,5± 7,0	79,4± 6,9	89,5 ± 6,5
	На 8-10 день терапии	85,4±5,78	80,4±5,9	
Эндотелин-1 (ммоль/мл)	До лечения	0,9 ± 0,10*	0,86 ± 0,10*	0,5 ± 0,04
	На 8-10 день терапии	0,63±0,05#"	0,85 ± 0,08*	
Молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 (пг/мл)	До лечения	352 ±30,5*	346 ± 29,9*	202 ± 15,9
	На 8-10 день терапии	275±23,2**	290 ±21**	
Тромбоспондин (нг/мл)	До лечения	3,4 ± 0,27*	3,5 ± 0,31*	1,6 ± 0,10
	На 8-10 день терапии	2,1±0,22#"	3,3 ±0,34*	

Примечания: * - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, P<0,001; ** - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, P<0,02;

- различия показателей до и на фоне лечения достоверны, P<0,05;

" – различия показателей в основной подгруппе и подгруппе сравнения, P<0,05

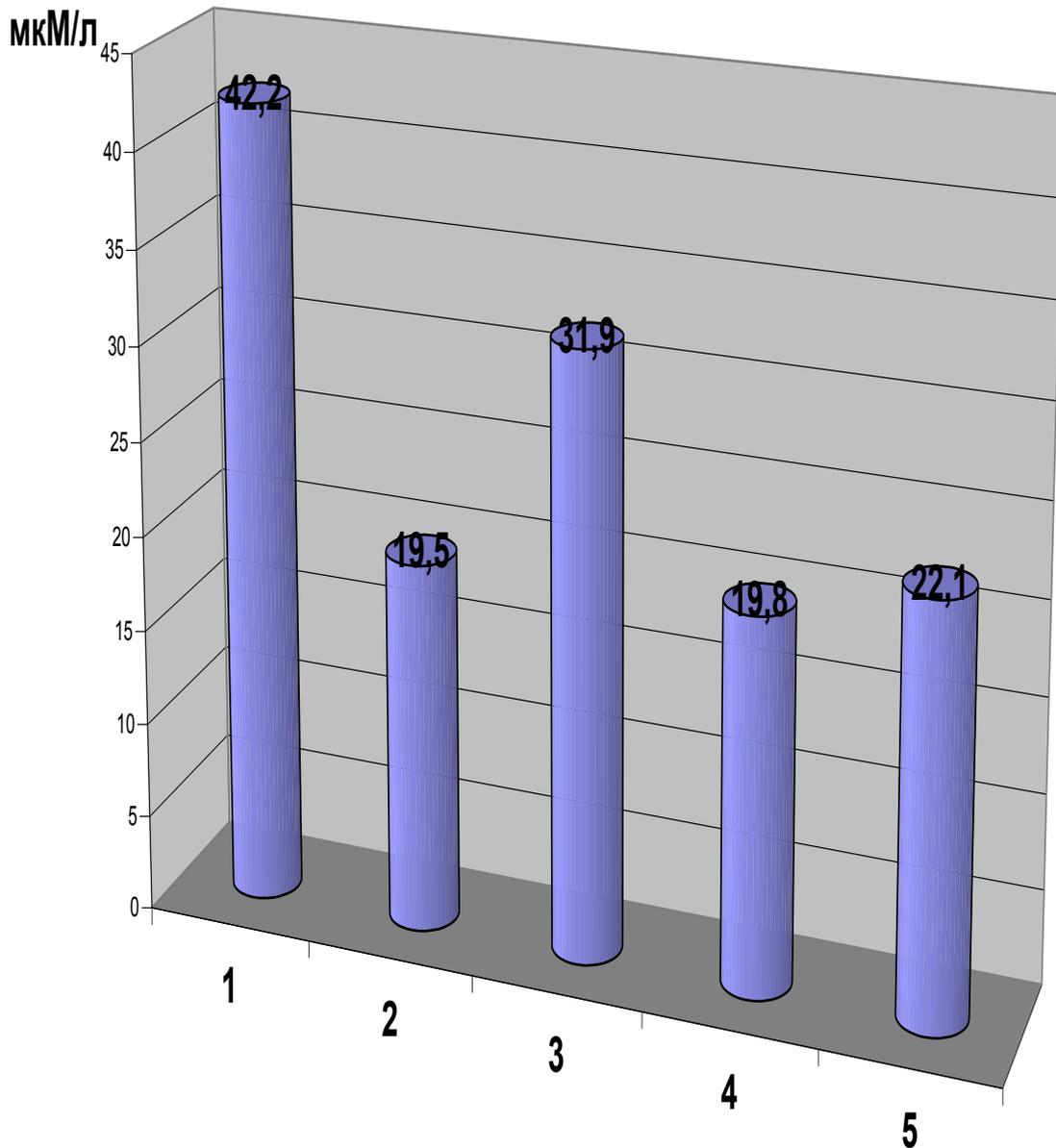


Рисунок 4.1. Уровень метаболитов оксида азота в крови беременных сравниваемых подгрупп на фоне проводимого лечения.

- 1 - группа контроля;
- 2 – основная подгруппа до лечения;
- 3- основная подгруппа на 8-10 день лечения;
- 4- подгруппа сравнения до лечения;
- 5- подгруппа сравнения на 8-10 день лечения

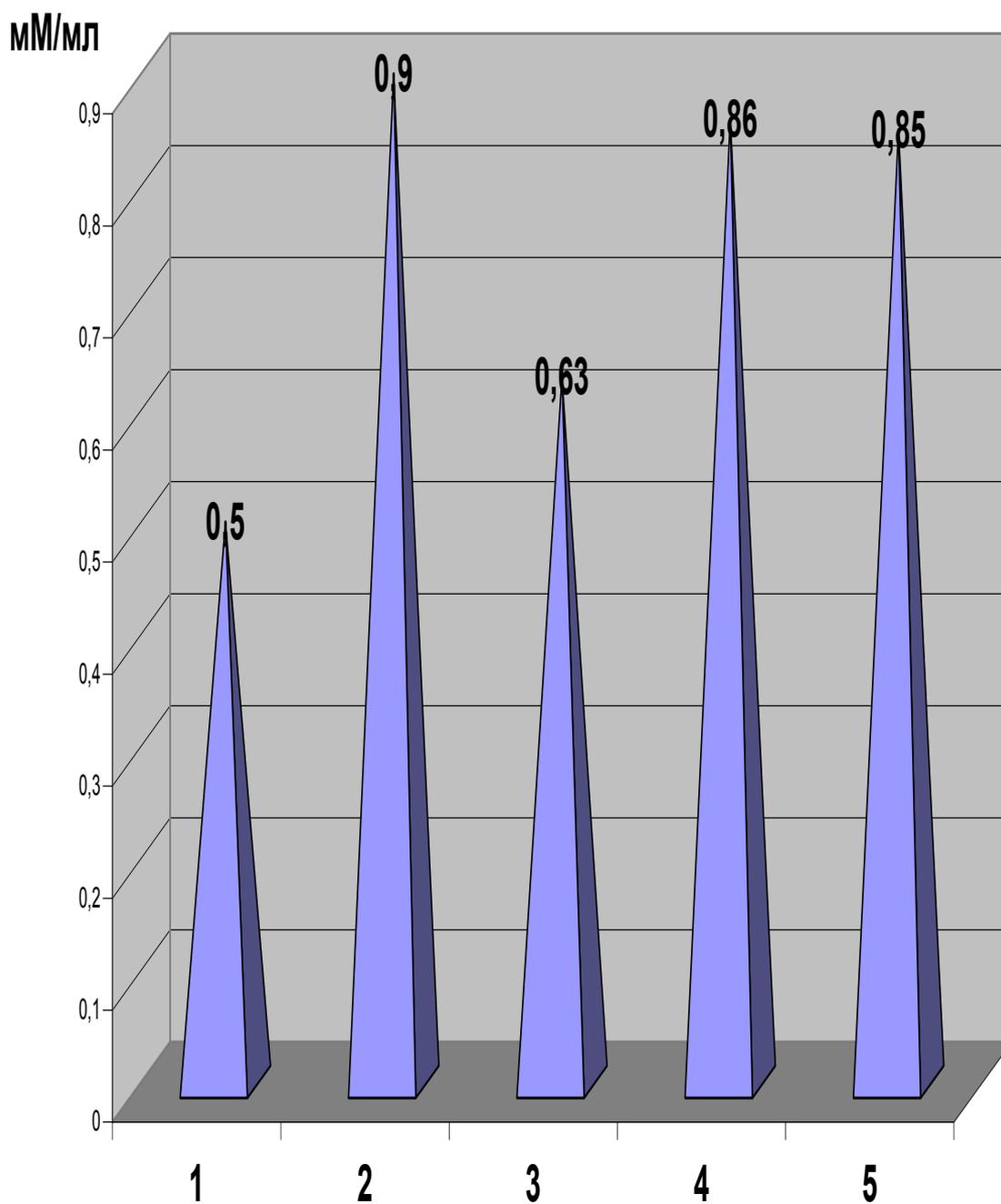


Рисунок 4.2. Уровень эндотелина в крови беременных сравниваемых подгрупп на фоне проводимого лечения.

- 1 - группа контроля;
- 2 – основная подгруппа до лечения;
- 3- основная подгруппа на 8-10 день лечения;
- 4- подгруппа сравнения до лечения;
- 5- подгруппа сравнения на 8-10 день лечения

Уровень тромбоспондина в крови пациенток основной подгруппы на фоне терапии снизился в 1,62 раза, при этом у пациенток подгруппы сравнения существенного изменения указанного показателя на фоне терапии не отмечено (табл.4.2). Достоверным было различие содержания тромбоспондина в крови пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне проводимого лечения (табл.4.2).

Следует отметить, что уровни в крови молекул межклеточной адгезии и тромбомодулина у беременных обеих подгрупп при поступлении и на фоне лечения не различались (табл.4.2).

Таким образом, использование небиволола в составе комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией через 8-10 дней приводило к улучшению функционального состояния эндотелия сосудов, о чем свидетельствовало повышение уровня метаболитов оксида азота, снижение содержания тромбоспондина и эндотелина-1 в крови пациенток основной подгруппы. У пациенток подгруппы сравнения на фоне терапии не отмечено улучшения функционального состояния эндотелия сосудов, уровень всех изученных маркеров эндотелиальной дисфункции в крови пациенток подгруппы сравнения оставался на исходном уровне.

Параллельно с определением в крови пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения маркеров дисфункции эндотелия проводилась оценка сосудодвигательной функции эндотелия сосудов с помощью неинвазивного метода – ультразвуковой манжеточной пробы. Проба проводилась в момент поступления в стационар и на 8-10 день проведения терапии.

Как оказалось, в основной подгруппе на 8-10 дни лечения установлено возрастание показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии в 1,85 раза по сравнению с исходным показателем (табл.4.3, рис.4.3). Следует отметить, что показатель эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии в подгруппе сравнения на фоне терапии существенно не изменился, что указывало на

сохраняющиеся нарушения сосудодвигательной функции эндотелия сосудов (табл. 4.3, рис.4.3).

Достоверным было различие показателя эндотелийзависимой дилатации в основной подгруппе и подгруппе сравнения на 8-10 день лечения (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Показатели манжеточной пробы у беременных
основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии

Изучаемый показатель		Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)	Контрольная группа (n=40)
Прирост диаметра плечевой артерии, %	До лечения	9,4 ± 0,90*	9,2 ± 0,82*	21 ± 2,3
	На 8-10 день терапии	17,4 ± 1,3#"	10,4 ± 1,6	
Максимальная скорость кровотока в плечевой артерии, см/сек	До лечения	135 ± 8,8**	132 ± 7,9**	108 ± 5,8
	На 8-10 день терапии	112 ± 4,2#"	129 ± 6,1	

Примечания: ** - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,05$; * - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,001$;

- различия показателей до и на фоне лечения достоверны, $P < 0,05$;

" – различия показателей в основной подгруппе и подгруппе сравнения, $P < 0,05$

При изучении максимальной скорости кровотока в плечевой артерии после проведения окклюзионной пробы в основной подгруппе на 8-10 дни терапии было выявлено снижение данного показателя в 1,2 раза по сравнению с исходным его значением до начала терапии (табл. 4.3, рис.4.4).

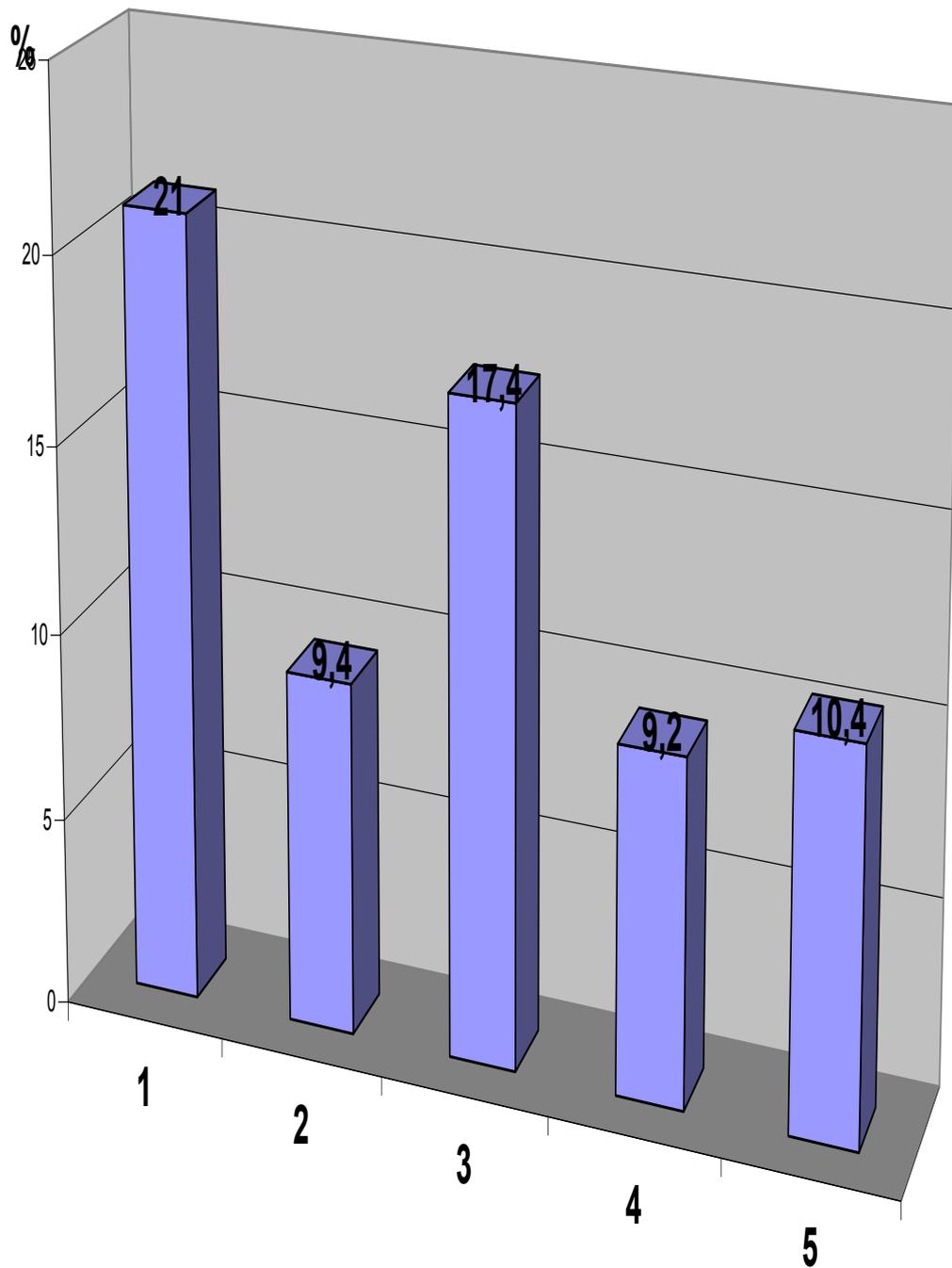


Рисунок 4.3. Величина показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии беременных сравниваемых подгрупп на фоне проводимого лечения.

- 1 - группа контроля;
- 2 – основная подгруппа до лечения;
- 3- основная подгруппа на 8-10 день лечения;
- 4- подгруппа сравнения до лечения;
- 5- подгруппа сравнения на 8-10 день лечения

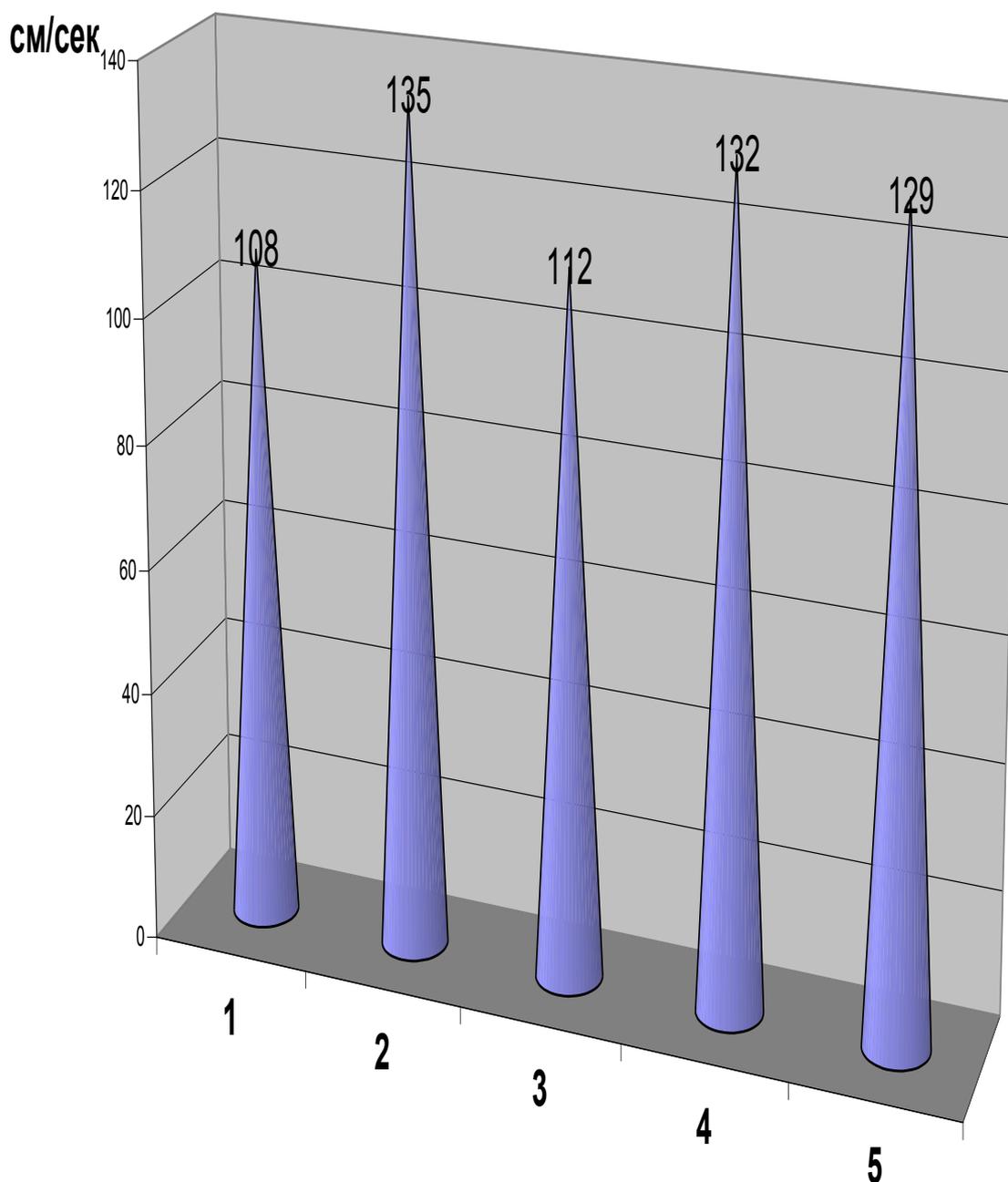


Рисунок 4.4. Величина максимальной скорости кровотока в плечевой артерии беременных сравниваемых подгрупп на фоне проводимого лечения.

- 1 - группа контроля;
- 2 – основная подгруппа до лечения;
- 3- основная подгруппа на 8-10 день лечения;
- 4- подгруппа сравнения до лечения;
- 5- подгруппа сравнения на 8-10 день лечения

Максимальная скорость кровотока в плечевой артерии после проведения манжеточной пробы у пациенток подгруппы сравнения существенно не

изменялась относительно исходного ее значения до начала терапии (табл.4.3, рис.4.4). Достоверной была разница максимальной скорости кровотока в плечевой артерии после проведения пробы у пациенток сравниваемых подгрупп (табл.4.3).

Полученные данные свидетельствуют о положительном терапевтическом эффекте использования небиволола в комплексе с традиционной терапией преэклампсии у беременных основной подгруппы, на 8-10 день терапии выявлено возрастание показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии и снижение скорости кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии после проведения окклюзионной пробы, что указывает на улучшение сосудодвигательной функции эндотелия.

Оценка сосудодвигательной функции эндотелия с помощью неинвазивного метода - ультразвуковой манжеточной пробы у пациенток с преэклампсией может быть рекомендована в качестве дополнительного диагностического критерия эффективности проводимой терапии.

Одной из задач работы была оценка влияния небиволола, используемого в составе комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией, на состояние системы гемостаза у пациенток с умеренной преэклампсией.

В соответствии с данными литературы, небиволол обладает высокой тропностью к эндотелию, способен уменьшать агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови [59].

До начала терапии у беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения были выявлены гиперкоагуляционные сдвиги при одновременном подавлении фибринолиза, о чем свидетельствовало уменьшение ВСК и АПТВ, а также увеличение времени фибринолиза (табл.4.4).

Как оказалось, у пациенток подгруппы сравнения на 8-10 день лечения сохранялись уменьшение времени свертывания крови, укорочение АПТВ и увеличение времени фибринолиза по сравнению с аналогичными показателями женщин контрольной группы, что указывало на сохраняющуюся недостаточность

фибринолитического потенциала крови и наличие гиперкоагуляционных сдвигов (табл. 4.4, рис.4.5, 4.6).

Таблица 4.4

Показатели системы гемостаза у беременных
основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии

Изучаемый показатель		Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)	Контрольная группа (n=40)
ПТИ (%)	До лечения	96,2±4,10	95,2±3,90	92,2±3,20
	На 8-10 день терапии	87,0±5,21	94,2±3,12	
ВСК (мин)	До лечения	4,4±0,30*	4,3±0,20*	6,3±0,51
	На 8-10 день терапии	5,7±0,30#"	4,5±0,30*	
АПТВ (сек)	До лечения	24,1±1,10*	23,9±1,20*	31,0±2,1
	На 8-10 день терапии	30,2±2,52#"	24,2±1,30*	
Фибриноген (г/л)	До лечения	4,4±0,20*	4,5±0,18*	3,7±0,21
	На 8-10 день терапии	4,4±0,15*	4,3±0,20*	
Фибринолитическая активность (мин.)	До лечения	8,8±0,60*	8,6±0,58*	6,8±0,45
	На 8-10 день терапии	7,2±0,34#"	8,6±0,50*	

Примечания: * - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,05$;

- различия показателей до и на фоне лечения достоверны, $P < 0,05$;

" – различия показателей в основной подгруппе и подгруппе сравнения, $P < 0,05$

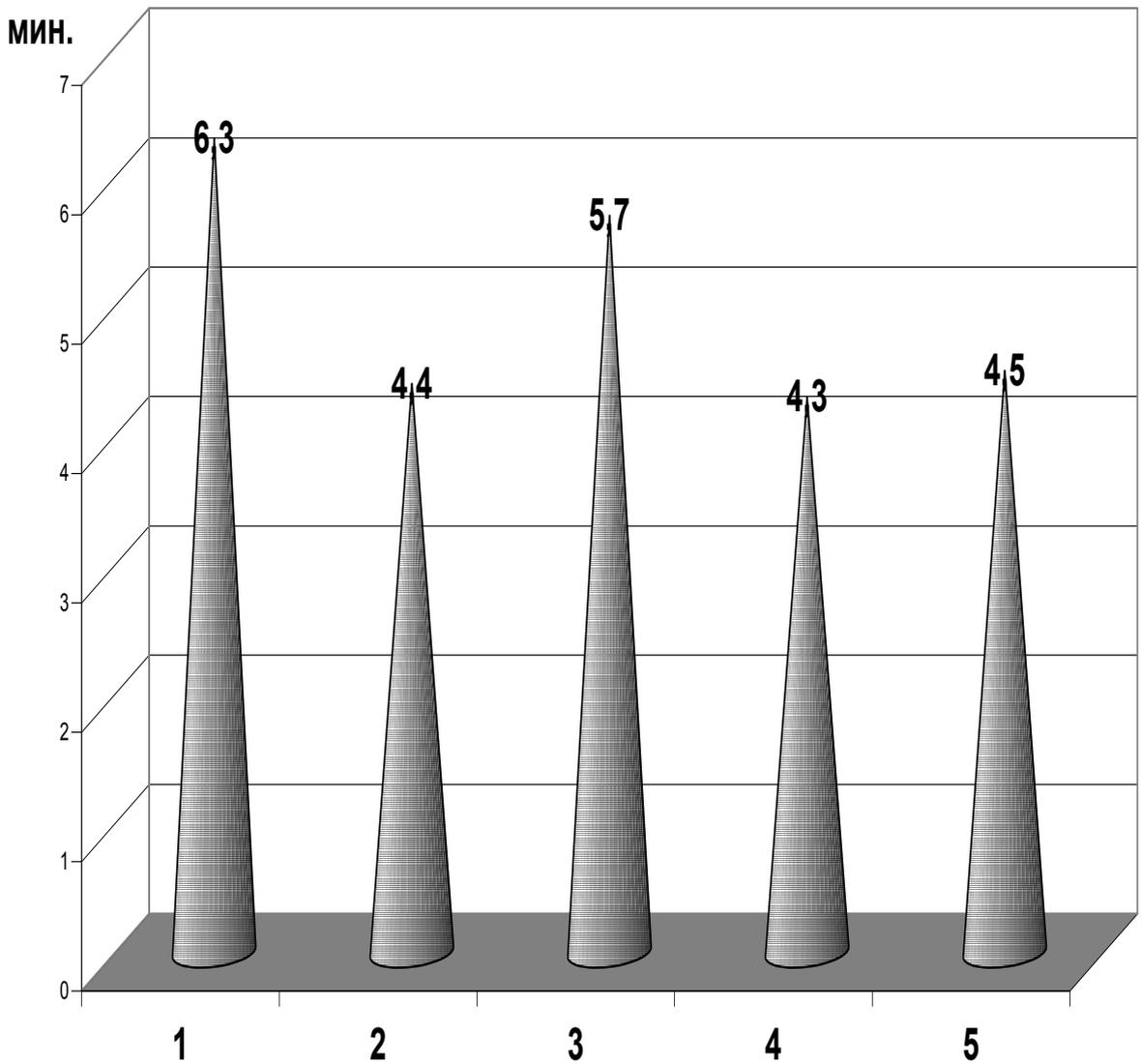


Рисунок 4.5. Время свертывания крови у беременных сравниваемых подгрупп на фоне проводимого лечения.

- 1 - группа контроля;
- 2 – основная подгруппа до лечения;
- 3- основная подгруппа на 8-10 день лечения;
- 4- подгруппа сравнения до лечения;
- 5- подгруппа сравнения на 8-10 день лечения

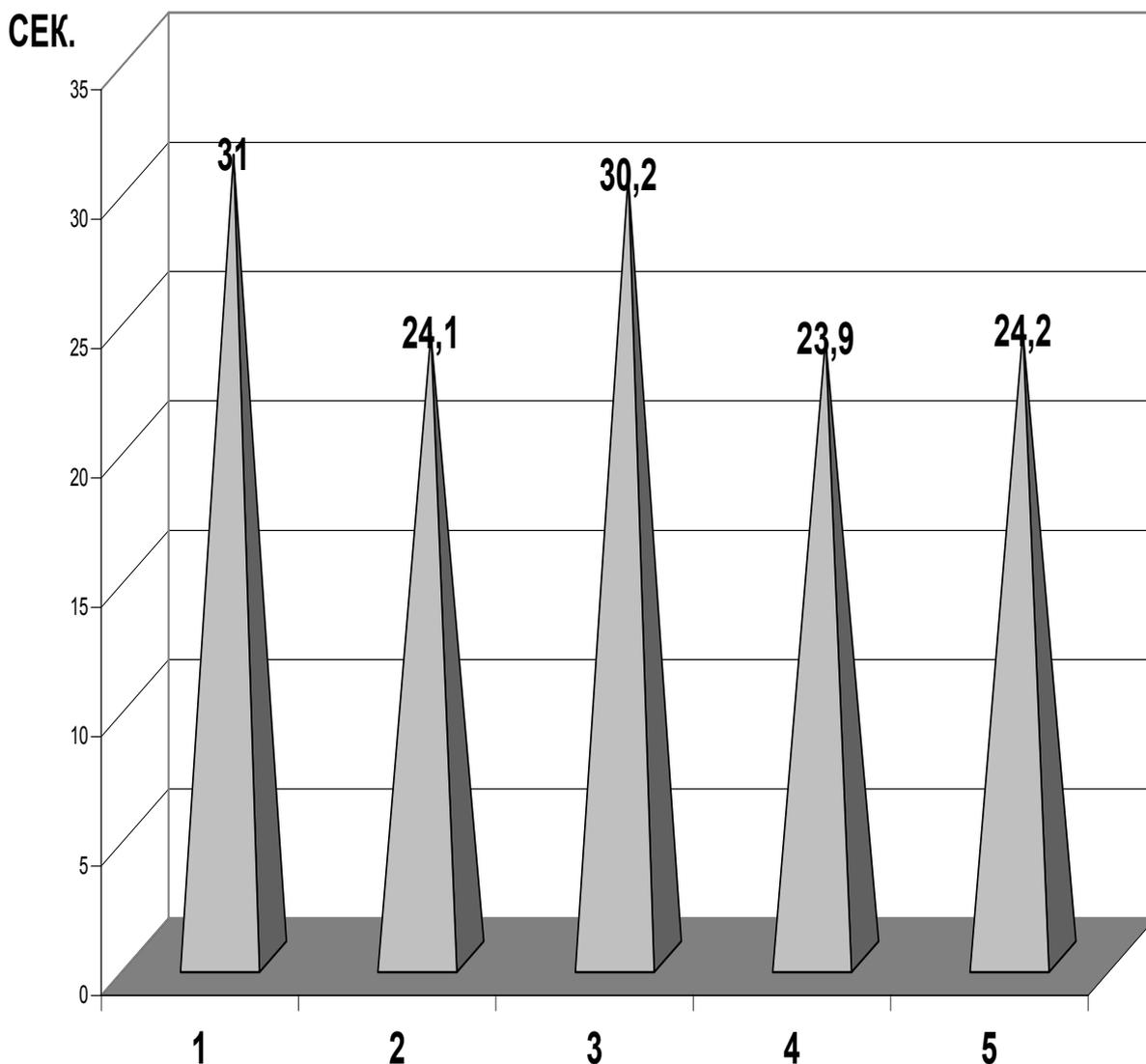


Рисунок 4.6. АПТВ у беременных сравниваемых подгрупп на фоне проводимого лечения.

- 1 - группа контроля;
- 2 – основная подгруппа до лечения;
- 3- основная подгруппа на 8-10 день лечения;
- 4- подгруппа сравнения до лечения;
- 5- подгруппа сравнения на 8-10 день лечения

У пациенток основной подгруппы на фоне терапии отмечено возрастание времени свертывания крови в 1,3 раза и АПТВ в 1,25 раза относительно исходных показателей до начала терапии, при этом время фибринолиза уменьшилось в 1,26 раза (табл. 4.4, рис.4.5, 4.6).

Таким образом, использование небиволола в комплексном лечении беременных с умеренной преэклампсией приводило к повышению фибринолитической активности крови, уменьшению коагуляционного потенциала крови, что в свою очередь способствует улучшению процессов микроциркуляции и трофики тканей, в том числе маточно-плацентарного комплекса.

Для оценки влияния небиволола, включенного в состав комплексной терапии пациенток с умеренной преэклампсией, на состояние регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод было изучено состояние маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока методом доплерометрии у беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения.

Таблица 4.5

Показатели периферической сосудистой резистентности у беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне терапии

Изучаемый показатель		Основная подгруппа (n=42)	Подгруппа сравнения (n=46)	Контрольная группа (n=40)
Индекс резистентности в маточной артерии (усл.ед)	До лечения	0,58± 0,03*	0,59± 0,03*	0,44±0,04
	На 8-10 день терапии	0,48± 0,03#"	0,58± 0,03*	
Индекс резистентности в артерии пуповины (усл.ед)	До лечения	0,73± 0,03*	0,72± 0,03*	0,60 ± 0,04
	На 8-10 день терапии	0,62± 0,03#"	0,71±0,03*	

Примечания: * - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,02$;

- различия показателей до и на фоне лечения достоверны, $P < 0,05$;

" – различия показателей в основной подгруппе и подгруппе сравнения, $P < 0,05$

усл.ед.

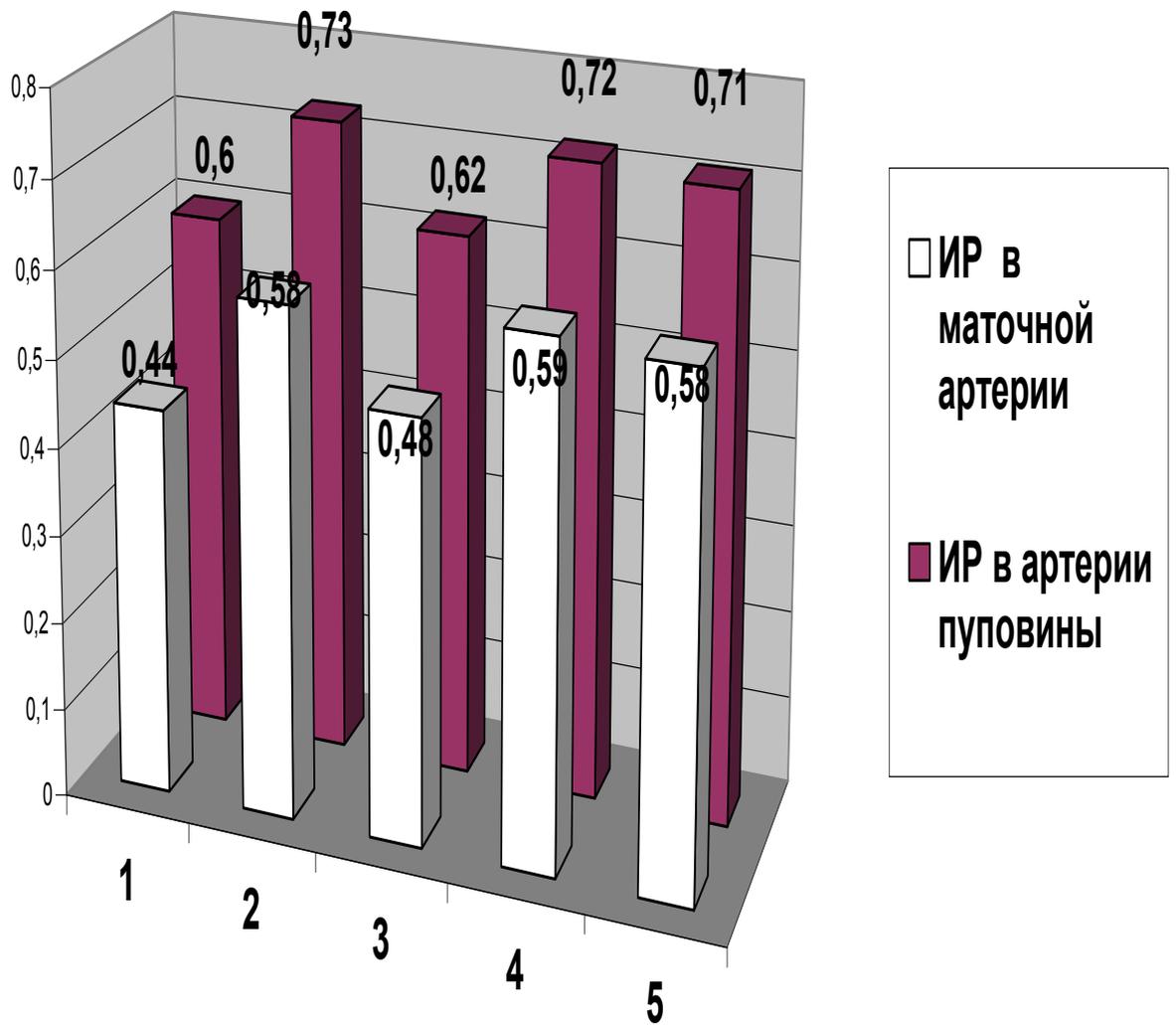


Рисунок 4.7. Индекс резистентности в маточной артерии и артерии пуповины у беременных сравниваемых подгрупп на фоне проводимого лечения.

- 1 - группа контроля;
- 2 – основная подгруппа до лечения;
- 3- основная подгруппа на 8-10 день лечения;
- 4- подгруппа сравнения до лечения;
- 5- подгруппа сравнения на 8-10 день лечения

У пациенток основной подгруппы на 8-10 день терапии ИР в маточной артерии снизился в 1,2 раза (табл.4.5, рис.4.7). В подгруппе сравнения указанный показатель в эти же сроки существенно не изменился, достоверным было различие ИР в основной подгруппе и подгруппе сравнения на фоне проводимой терапии (табл.4.5).

При изучении индекса резистентности в артерии пуповины установлено, что у пациенток основной подгруппы на 8-10 день терапии данный показатель снизился в 1,18 раза, в то же время в подгруппе сравнения достоверного снижения ИР в артерии пуповины на фоне терапии не отмечено (табл. 4.5, рис.4.7).

Индекс резистентности в артерии пуповины у беременных основной подгруппы на 8-10 день терапии был достоверно ниже указанного показателя у пациенток подгруппы сравнения (табл.4.5, рис.4.7).

На основании изучения состояния кровотока в системе мать-плацента-плод на 8-10 день терапии у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения было установлено, что включение в комплексное лечение беременных основной подгруппы небиволола приводило к снижению индекса резистентности как в маточной артерии, так и в артерии пуповины по сравнению с аналогичными показателями беременных подгруппы сравнения, что указывает на улучшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток основной подгруппы.

Исходы беременности у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения

Беременность удалось пролонгировать в среднем на $11,2 \pm 2,1$ дня в основной подгруппе и на $8,4 \pm 0,9$ суток в подгруппе сравнения ($p < 0,05$).

Срок родоразрешения в среднем составил $36,4 \pm 1,3$ недели в основной подгруппе и $35,3 \pm 1,2$ недели в подгруппе сравнения.

Таблица 4.6.

Исход родов у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения

Группы наблюдения	Основная подгруппа n=42		Подгруппа сравнения n=46		
	n	%	n	%	P
Исход родов					
Преждевременные роды	28	$66,67 \pm 5,24$	39	$84,78 \pm 7,14$	$< 0,05$
Роды в срок	14	$33,33 \pm 7,79$	7	$15,22 \pm 4,14$	$< 0,05$
Кесарево сечение в связи с манифестацией преэклампсии	16	$38,10 \pm 5,24$	21	$45,65 \pm 3,11$	$< 0,05$
Кесарево сечение в связи с дистрессом плода	12	$28,57 \pm 3,12$	18	$39,10 \pm 4,04$	$< 0,05$
Другие показания к операции кесарево сечение	5	$11,90 \pm 2,52$	3	$6,52 \pm 0,68$	$< 0,05$
Роды через естественные родовые пути	9	$21,42 \pm 5,86$	4	$8,69 \pm 2,14$	$< 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям беременных подгруппы сравнения.

В основной подгруппе беременность была завершена досрочно у 28 (66,67%) пациенток, в подгруппе сравнения – у 39 (84,78%) пациенток, т.е частота преждевременных родов в подгруппе сравнения была на 18,1% выше, чем в основной подгруппе (табл.4.6).

Утяжеление течения преэклампсии (появление церебральных или зрительных симптомов, нарастание гипертензии и/или протеинурии) послужило основанием для досрочного родоразрешения у 16 (38,10%) женщин основной подгруппы, эти пациентки были родоразрешены путем операции кесарево сечение.

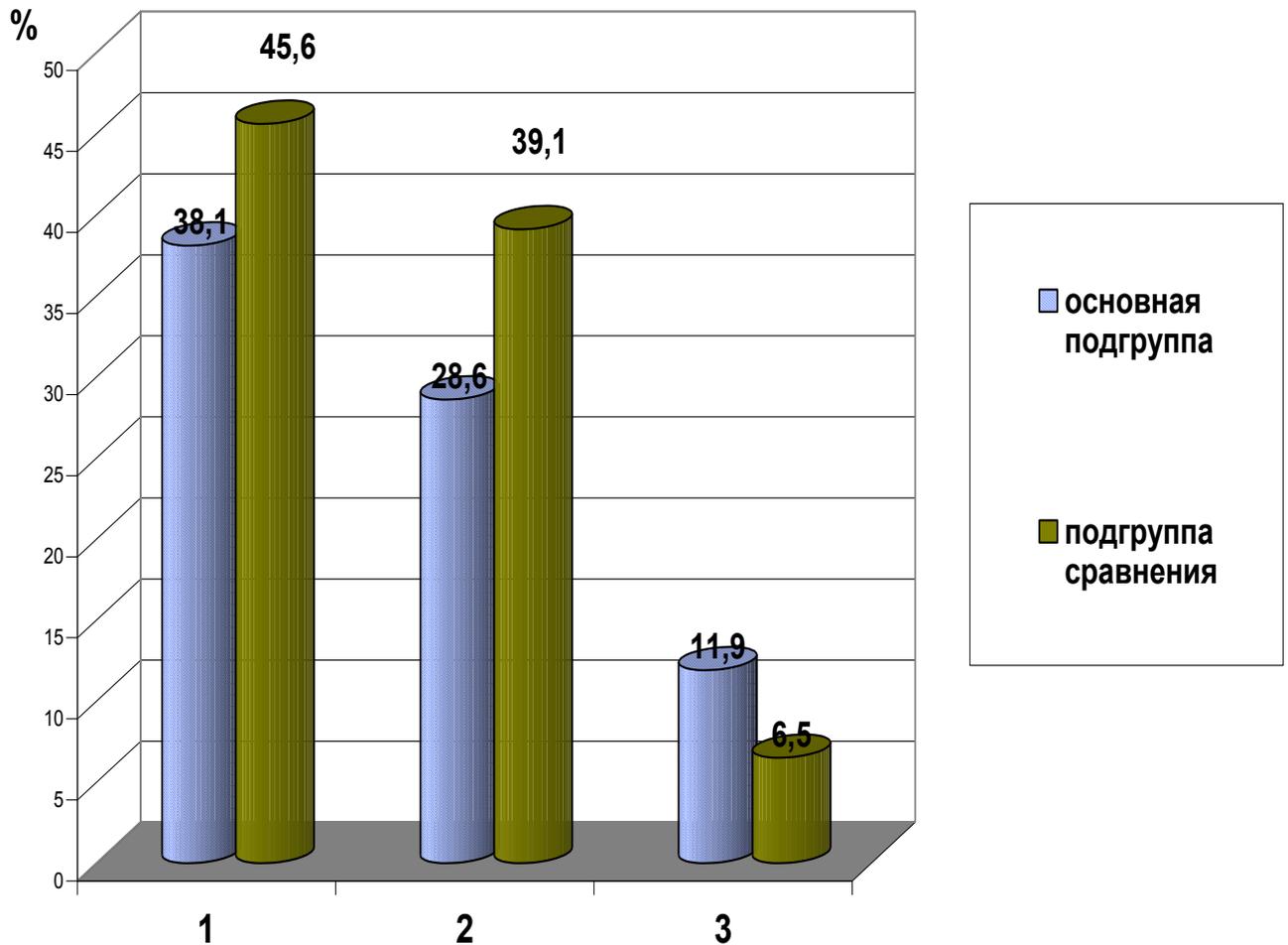


Рис. 4.8. Структура показаний к операции кесарево сечение у беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения.

1- манифестация преэклампсии

2- дистресс плода

3- другие показания к операции

У 12 (28,6%) женщин основной подгруппы показанием для досрочного родоразрешения явилось субкомпенсированное состояние плода (нарушение гемодинамики в МПК 2 степени, задержка роста плода I-II степени в сочетании с отсутствием прироста массы тела плода в течение 10-12 дней, маловодие) или декомпенсированное состояние плода (нарушение гемодинамики в МПК 3 степени). Методом родоразрешения этих пациенток также была операция кесарево сечение.

14 беременных основной подгруппы были родоразрешены при сроках гестации 37-38 недель, 5 из них –путем операции кесарево сечение по совокупности показаний (у 3-х женщин- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в сочетании с умеренной преэклампсией, у 2-х пациенток –рубец на матке в сочетании с умеренной преэклампсией).

У 9 пациенток основной подгруппы роды были проведены через естественные родовые пути при сроке гестации 37-38 недель в условиях длительной эпидуральной аналгезии, ухудшения состояния роженицы и плода в процессе родов не отмечено.

В подгруппе сравнения беременность была завершена досрочно у 39 (84,78%) женщин (табл.4.6).

Манифестация преэклампсии было показанием к досрочному родоразрешению путем операции кесарева сечения у 21 (45,65%) пациентки подгруппы сравнения, т. е. на 7,6% чаще, чем в основной подгруппе (табл.4.6, рис.4.8).

Обращает на себя внимание тот факт, что развитие декомпенсированного или субкомпенсированного состояния плода, потребовавшего досрочного родоразрешения путем операции кесарево сечение, в подгруппе сравнения отмечено у 18 (39,1%) беременных, т.е. на 10,6% чаще, чем в основной подгруппе (табл.4.6, рис.4.8).

Этот факт может быть связан с выявленным нами снижением величины индексов резистентности в маточной артерии и в артерии пуповины на фоне использования небиволола в составе комплексной терапии и соответственно

улучшением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток основной подгруппы по сравнению с беременными подгруппы сравнения.

В 37-38 недель беременности родоразрешены 7 пациенток подгруппы сравнения, из них 3 путем операции кесарево сечение (в связи с наличием рубца на матке в сочетании с умеренной преэклампсией – 2 пациентки, смешанным ягодичным предлежанием – 1 пациентка).

У 4-х пациенток подгруппы сравнения роды были проведены через естественные родовые пути в условиях длительной эпидуральной аналгезии, ухудшения состояния роженицы и плода в процессе родов и в послеродовом периоде не отмечено.

В основной подгруппе путем операции кесарево сечение были родоразрешены 33 (78,60%) пациенток, в подгруппе сравнения - 42 (91,30%) беременных, т.е. частота родоразрешения путем операции кесарево сечение в подгруппе сравнения оказалась на 12,7% выше, чем в основной подгруппе.

У женщин основной подгруппы родились 42 ребенка, у пациенток подгруппы сравнения родились 46 детей. Перинатальной смертности в основной подгруппе и подгруппе сравнения не было.

Масса детей при рождении в основной подгруппе составила $2560 \pm 232,5$ г в основной подгруппе и $2320 \pm 210,5$ в подгруппе сравнения.

В основной подгруппе родилось 15 (35,7%) детей, малых к сроку гестации; в подгруппе сравнения - 17 (37,0%) детей, малых к сроку гестации.

Длина тела новорожденных основной подгруппы составила $44,2 \pm 2,4$ см, подгруппы сравнения - $42,5 \pm 2,2$ см.

В литературе приводятся данные о возможности развития брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии у новорожденных при использовании небиволола при беременности, однако указанных осложнений у новорожденных наблюдаемых нами пациенток отмечено не было.

Оценка по шкале Апгар у новорожденных в основной подгруппе составляла на 1-й минуте $7,5 \pm 0,18$ балла, у новорожденных в подгруппе сравнения - $6,9 \pm 0,19$ балла ($p < 0,05$).

Оценка по шкале Апгар у новорожденных в основной подгруппе составляла на 5-й минуте $8,2 \pm 0,22$ балла, у новорожденных в подгруппе сравнения - $7,6 \pm 0,17$ балла ($p < 0,05$).

Таблица 4.7.

Неонатальная заболеваемость в сравниваемых подгруппах

Группы наблюдения	Основная подгруппа n=42		Подгруппа сравнения n=46		
	n	%	n	%	P
Виды патологии					
Церебральная ишемия I-II ст.	10	$23,8 \pm 3,8$	17	$37,0 \pm 5,2$	$< 0,05$
Транзиторное тахипноэ	2	$4,8 \pm 0,8$	3	$6,5 \pm 0,4$	$< 0,05$
Внутриутробная пневмония	2	$4,8 \pm 0,6$	2	$4,4 \pm 0,4$	$> 0,5$
Синдром дыхательных расстройств новорожденного	3	$7,1 \pm 1,7$	6	$13,0 \pm 2,3$	$< 0,05$
Внутрижелудочковые кровоизлияния I ст.	1	$2,4 \pm 0,5$	2	$4,4 \pm 0,8$	$< 0,05$
Неонатальная заболеваемость (всего)	18	$42,9 \pm 6,3$	30	$65,3 \pm 8,8$	$< 0,05$

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям подгруппы сравнения.

У новорожденных в подгруппе сравнения церебральная ишемия I-II ст. выявлялась на 13,2% чаще, чем у новорожденных основной подгруппы (табл.4.7, рис.4.9).

Этот факт может быть связан с тем, что развитие декомпенсированного или субкомпенсированного состояния плода, потребовавшего досрочного родоразрешения путем операции кесарево сечение, в подгруппе сравнения отмечено на 10,6% чаще, чем в основной подгруппе.

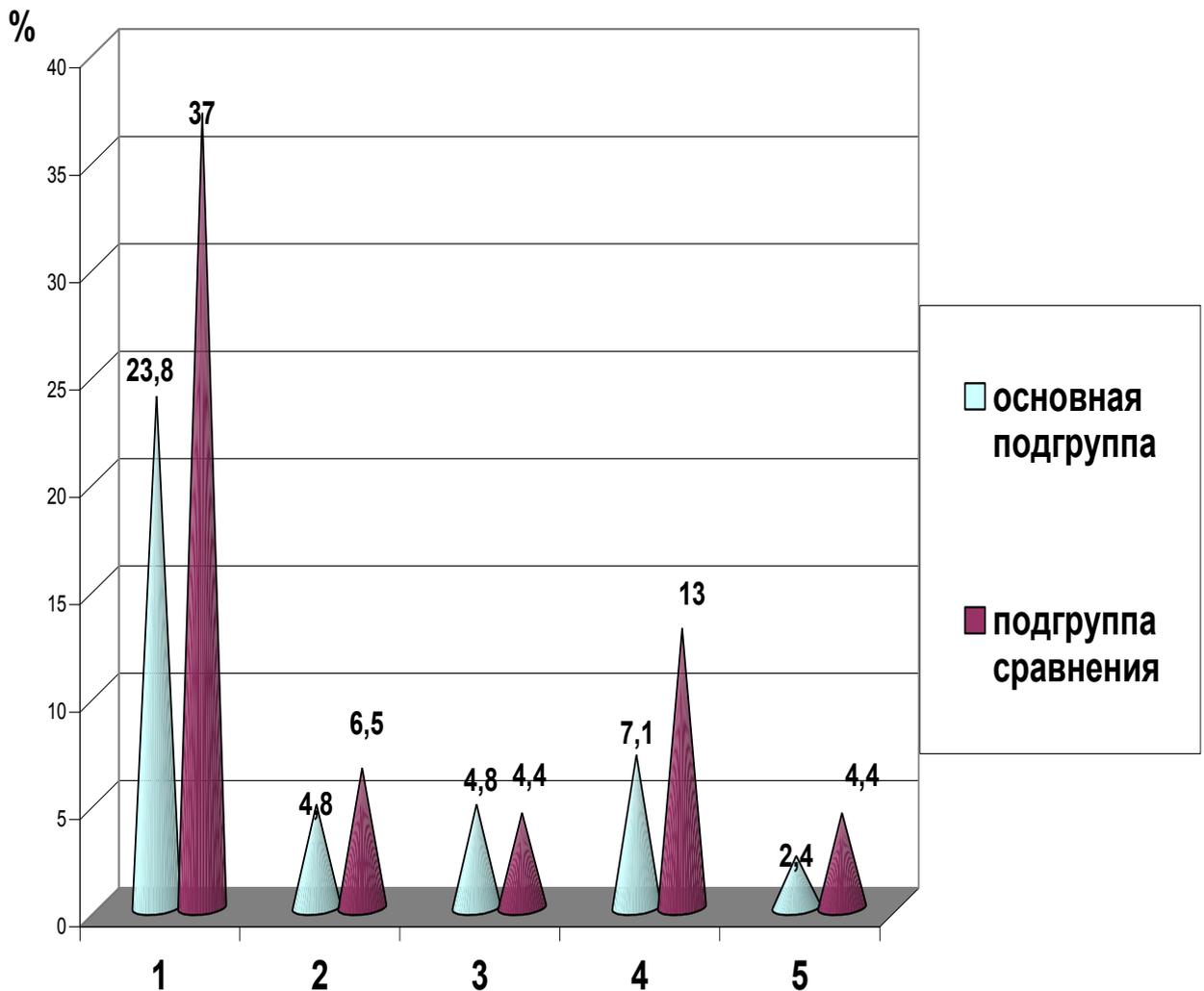


Рис. 4.9. Структура неонатальной заболеваемости в основной подгруппе и подгруппе сравнения.

1- церебральная ишемия 1-2 ст.

2- транзиторное тахипноэ

3- внутриутробная пневмония

4- синдром дыхательных расстройств новорожденного

5- ВЖК 1 ст.

Синдром дыхательных расстройств новорожденного в подгруппе сравнения диагностирован на 5,9% чаще, чем в основной подгруппе (табл.4.7, рис.4.9), что может быть связано с большей частотой преждевременных родов в подгруппе сравнения (84,78%) относительно основной подгруппы (66,67%).

Неонатальная заболеваемость составила 65,3% в подгруппе сравнения и 42,9% в основной подгруппе, т.е. в подгруппе сравнения неонатальная заболеваемость была на 22,4% выше, чем в основной подгруппе (табл.4.7, рис.4.9).

В лечении в условиях ОРИТ нуждались 7 (16,7%) новорожденных в основной подгруппе.

Показания к проведению респираторной терапии в основной подгруппе были у 4-х детей. ИВЛ проводили у 3 новорожденных (у 2-х детей с диагнозом «синдром дыхательных расстройств новорожденного», у 1 ребенка с диагнозом «врожденная пневмония».

Неинвазивная респираторная терапия методом nCPAP проводилась в основной подгруппе у 1 ребенка.

В подгруппе сравнения лечение в ОРИТ получали 12 детей (26%). Проведение респираторной терапии потребовалось у 10 детей. ИВЛ в подгруппе сравнения проводилась у 6 (13%) детей (у 4-х детей с диагнозом «синдром дыхательных расстройств новорожденного», у 1 ребенка с диагнозом «транзиторное тахипноэ», у 1 ребенка с диагнозом «врожденная пневмония»). Респираторную терапию методом nCPAP проводили в подгруппе сравнения у 4-х новорожденных.

Таким образом, дети пациенток основной подгруппы нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии на 9,3% реже, чем дети пациенток подгруппы сравнения.

Необходимость в проведении ИВЛ у детей пациенток основной подгруппы возникала на 5,9% реже, чем в подгруппе сравнения. Неинвазивная респираторная терапия методом nCPAP потребовалась у новорожденных в основной подгруппе на 6,3% реже, чем в подгруппе сравнения (табл.4.8).

Методы респираторной терапии у новорожденных
в основной подгруппе и подгруппе сравнения

Метод респираторной поддержки	Группы наблюдения	Основная подгруппа n=42		Подгруппа сравнения n=46		
		n	%	n	%	P
ИВЛ		3	7,1±1,7	6	13,0±2,3	<0,05
nCPAP		1	2,4±0,9	4	8,7±2,8	<0,05

Примечание: p – рассчитано по отношению к показателям подгруппы сравнения.

На основании анализа исхода родов и состояния новорожденных у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения можно сделать следующие выводы:

1. При включении небиволола в состав комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией отмечено снижение частоты преждевременных родов на 18,1%; снижение частоты манифестации преэклампсии - на 7,6%.

Частота развития субкомпенсированного или декомпенсированного состояния плода, потребовавшего досрочного родоразрешения, уменьшилась на 10,5%.

2. Анализ состояния новорожденных у пациенток, получавших небиволол в составе комплексной терапии, показал безопасность применения небиволола в средних терапевтических дозах (2,5-5 мг в сутки), нами не было выявлено брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии у новорожденных при использовании небиволола во время беременности.

При включении небиволола в состав комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией отмечено снижение частоты развития церебральной ишемии I-II степени у новорожденных на 13,2%, синдрома дыхательных расстройств новорожденного на 5,9%, неонатальной заболеваемости на 22,4%.

Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных у пациенток основной подгруппы снизилась на 9,3%, необходимость в проведении ИВЛ– на 5,9%.

Все вышеизложенное указывает повышение эффективности комплексной терапии умеренной преэклампсии при включении небиволола в состав комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия является одной из нерешенных акушерских проблем в связи с широким распространением, недостаточной эффективностью комплексной терапии, зачастую с неблагоприятными исходами беременности для матери и плода. Тяжелая преэклампсия уносит ежегодно жизни 50000 женщин в мире.

Преэклампсия встречается в 8-17% в России, в США - в 7-10 % [108, 110, 151].

В комплексную терапию беременных с преэклампсией входит магниальная терапия, гипотензивная терапия, а также инфузионная терапия с целью коррекции гиповолемии и гемоконцентрации, улучшения маточно-плацентарного кровообращения [64, 195, 106,114, 146]. Важнейшее значение имеет своевременное решение вопроса о необходимости родоразрешения беременной.

В настоящее время существуют четкие рекомендации по тактике ведения и лечения беременных с преэклампсией. Однако, несмотря на строгое выполнение существующих стандартов и протоколов, в ряде случаев мы наблюдаем прогрессирование симптомов преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, что диктует необходимость досрочного завершения беременности и указывает на необходимость совершенствования принципов патогенетической терапии данной патологии гестации.

По мнению ряда исследователей, в основе иницирующих механизмов развития гипертензии, нарушений реологии и гемостатического потенциала крови при преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция [36, 39, 77,149,159].

Возможность развития эндотелиальной дисфункции при преэклампсии не вызывает сомнения. В соответствии с современными представлениями, преэклампсия развивается в результате генерализованного поражения эндотелия сосудов, вследствие чего возникает стойкая вазоконстрикция, повышение проницаемости сосудов, повышение коагуляционного потенциала крови [29,36, 39,41,43,44, 127, 154, 156].

Благодаря иммунологическим и генетическим факторам у беременных происходит торможение инвазии трофобласта в спиральные артерии матки. В результате не происходит трансформация мышечного слоя спиральных артерий миометрия, сохраняют способность отвечать спазмом в ответ на нервные и гормональные воздействия в материнском организме, что приводит к развитию гипоксии плацентарной ткани [75,99, 125, 153, 184].

Развивающаяся в плацентарной ткани гипоксия вызывает поражение эндотелия с нарушением его тромборезистентности и вазоактивных свойств благодаря усилению продукции эндотелина, ацетилхолина, катехоламинов, тромбоксана [2, 4, 151].

Повреждение эндотелия начинается в плацентарной зоне, затем патология приобретает распространенный характер, в процесс вовлекаются обильно васкуляризованные органы беременной (печень, почки и др.) [151].

При распространенном повреждении эндотелия резко снижается образование эндотелиального релаксирующего фактора (NO) и простаглицина, что приводит к выраженному спазму периферических сосудов и снижению их тромборезистентности, повышению агрегации тромбоцитов, активации сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза [2,5,6, 36,39, 76].

Эндотелиальная дисфункция способствует развитию нарушений процессов тромбообразования, микроциркуляции в жизненно важных органах и развитию клинической картины преэклампсии.

В связи с этим очевидна значимость изучения роли эндотелиальной дисфункции в нарушениях тонуса, тромборезистентности сосудистой стенки, сдвигах коагуляционного потенциала крови, нарушениях гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» при преэклампсии.

Целью настоящей работы явилось повышение эффективности лечения преэклампсии на основе выявленных патогенетических особенностей эндотелиальной дисфункции при данной патологии и способа ее коррекции.

Задачами диссертационного исследования было изучение функционального состояния эндотелия у беременных с преэклампсией различной

степени тяжести по содержанию в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, а также ультразвуковых признаков дисфункции эндотелия с использованием манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

В работе проведено изучение характера изменений регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод, состояния коагуляционного гемостаза и фибринолиза и их взаимосвязи с динамикой содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции при развитии умеренной и тяжелой преэклампсии.

Одной из задач исследования явилась сравнительная оценка эффективности традиционной терапии беременных с умеренной преэклампсией и комплексной терапии с включением препарата небиволол по показателям соматического статуса беременных, состоянию гемодинамики в системе мать-плацента-плод, показателям системы гемостаза и функционального состояния эндотелия сосудов, а также исходу беременности для матери и плода.

Важнейшей задачей диссертационного исследования была разработка и внедрение в практику клинических рекомендаций по использованию ультразвуковой манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии и определению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови для оценки тяжести преэклампсии, а также рекомендаций по применению небиволола в комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией.

Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 120 женщин с проявлениями умеренной и тяжелой преэклампсии.

Для разделения наблюдаемых нами пациенток на группы была использована международная классификация болезней (10-я редакция, 1996 год) [73].

1-ю группу наблюдения составили 88 беременных с умеренной преэклампсией.

В группе пациенток с умеренной преэклампсией были выделены 2 подгруппы. В основной подгруппе из 42 беременных было проведено традиционное лечение умеренной преэклампсии, у беременных этой подгруппы

для коррекции артериальной гипертензии применялся небиволол внутрь в дозе 2,5-5 мг в сутки.

В подгруппе сравнения из 46 пациенток при использовании общепринятой терапии умеренной преэклампсии с гипотензивной целью назначался допегит в дозе 750-1500 мг в сутки.

Во 2-ю группу наблюдения вошли 32 беременных с тяжелой преэклампсией.

Критерии включения в исследование:

- наличие клинических и лабораторных проявлений умеренной или тяжелой преэклампсии, срок гестации 32-36 недель.
- одноплодная беременность
- информированное согласие пациентки на включение в исследование.

Критерии исключения: системные заболевания и коллагенозы, хроническая артериальная гипертензия, пороки сердца, хронический гломерулонефрит, сахарный диабет и другие эндокринопатии, варикозное расширение вен, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром, тромбофилии.

Группу контроля составили 40 женщин без соматической патологии, с физиологическим течением беременности (сроки гестации 32-36 недель).

Пациентки основной подгруппы и подгруппы сравнения были рандомизированы по возрасту, сроку гестации, характеру соматической патологии, особенностям акушерского анамнеза, данным лабораторного и инструментального обследования, что дало возможность проведения проспективного исследования.

На 1 этапе исследования проводилась оценка функционального состояния эндотелия сосудов путем определения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови. Как оказалось, уровень в крови метаболитов оксида азота у беременных 1 группы снижался в 2,1 раза по сравнению с показателями группы контроля. Как известно, основными свойствами оксида азота является вазодилатация и обеспечение дезагрегирующего эффекта в отношении тромбоцитов, а также антиоксидантные и мембранопротекторные эффекты. В связи с этим выявленное нами снижение уровня метаболитов оксида азота в

крови беременных с умеренной преэклампсией является одним из факторов риска развития вазоконстрикции и тромбофилии [57, 76,77, 90,149].

В литературе приводятся разноречивые данные относительно продукции оксида азота при преэклампсии. Так, ряд исследователей указывает на снижение NO-синтазной активности в плаценте и соответственно уровня метаболитов оксида азота в крови беременных с преэклампсией [22,76, 90,130, 134].

Однако Л.А.Иванова, Т.Е.Кисина, Е.В.Мозговая, а также А.Tikvica, J. M. Kusan отмечают повышение NO-синтазной активности в крови при этой патологии, повышение концентрации оксида азота и его метаболитов, что авторы объясняют компенсаторными механизмами [40, 195].

Определение уровня эндотелина-1 в крови пациенток 1 группы свидетельствовало о возрастании содержания в крови этого соединения в 1,8 раза относительно показателя контрольной группы. Согласно данным литературы, эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором, антагонизирует вазодилатирующие эффекты оксида азота [32,45,50, 77, 90].

Результаты последующих наблюдений свидетельствовали о том, что развитие умеренной преэклампсии сопровождается повышением в крови уровня тромбогенных субстанций - тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии. Так, уровень тромбоспондина у беременных 1 группы возрастал в 1,75 раза, молекул межклеточной адгезии – в 1,71 раза по сравнению с показателями группы контроля.

Как известно, тромбоспондин является одним из антагонистов оксида азота во влиянии его на структуру сосудистой стенки и ее тромбогенную активность. Тромбоспондин – это гликопротеин, вырабатываемый тромбоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками; повышение уровня тромбоспондина в крови является одним из признаков повреждения эндотелия [54,131, 146].

Молекулы межклеточной адгезии - белки, продуцируемые эндотелием. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы межклеточной адгезии. Адгезивные молекулы способствуют адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию и развитию гиперкоагуляционных сдвигов.

Повышение уровня молекул межклеточной адгезии в крови свидетельствует о нарушении структуры и функции эндотелия [13].

Таким образом, при беременности, осложненной развитием умеренной преэклампсии, развивается эндотелиальная дисфункция, на что указывает повышение продукции эндотелием эндотелина-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии при одновременном снижении уровня оксида азота.

При изучении функционального состояния эндотелия женщин с тяжелой преэклампсией было выявлено нарастание дисфункции эндотелия, проявлениями которой являлись нарастание уровня в крови эндотелина-1 в 1,44 раза, тромбоспондина – в 1,35 раза, молекул межклеточной адгезии – в 1,67 раза по сравнению с аналогичными показателями беременных 1 группы .

Одновременно у пациенток 2 группы отмечено снижение уровня в крови метаболитов оксида азота в 1,36 раза и тромбомодулина в 1,52 раза относительно показателей пациенток 1 группы, т.е. изменения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, возникающие уже при умеренной преэклампсии, прогрессировали при тяжелой преэклампсии.

Следует отметить, что тромбомодулин локализуется на мембранах эндотелиальных клеток, является рецептором тромбина. Связанный с тромбомодулином тромбин теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбоциты [90,117]. Недостаточное образование тромбомодулина в эндотелии у пациенток с тяжелой преэклампсией способствует развитию гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза.

Наличие тесной взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений преэклампсии и уровнем в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (метаболитов оксида азота, эндотелина-1, молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, тромбомодулина) позволяет использовать указанные показатели как диагностические критерии степени тяжести преэклампсии.

На прогностическую значимость повышения уровня в крови беременных с преэклампсией молекул межклеточной адгезии указывают в своих работах И.С.Сидорова, Н.А.Никитина [107], Т.В.Шеманаева, И.С.Сидорова, О.И.Гурина

и соавт. [96], Slavik E. et al. [191]. Снижение уровня тромбомодулина в крови пациенток с преэклампсией выявлено Е.В.Мозговой и соавт [120].

Однако авторами данных исследований не проведена сравнительная оценка содержания маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией, не прослежена взаимосвязь выраженности эндотелиальной дисфункции и нарушений состояния системы гемостаза, нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод.

Сосудодвигательная функция эндотелия у беременных с преэклампсией изучена также неинвазивным методом - с помощью ультразвуковой манжеточной пробы по методике Celermajer D.S. et al.[141].

Возникающая при проведении пробы непродолжительная гипоксия тканей у здоровых людей оказывает стимулирующее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки, сопровождающееся выделением в кровоток факторов с антитромбогенной активностью: антиагрегантов (простациклина, простациклиноподобных веществ, оксида азота и других антиагрегантов), антитромбина III, тканевых активаторов плазминогена [83,117].

Показатели диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в покое у пациенток групп наблюдения существенно не различались.

Как показал анализ полученных результатов, у женщин группы контроля имела место нормальная реакция плечевой артерии в пробе с эндотелийзависимой дилатацией, вазодилатация при проведении манжеточной пробы составила $21 \pm 2,3\%$.

У пациенток 1 группы отмечено снижение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии после пробы в 2,2 раза по сравнению с показателями группы контроля.

У беременных 2 группы отмечено еще более выраженное снижение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. Этот показатель у беременных 2 группы был в 3,3 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля и в 1,47 раза меньше по сравнению с показателем пациенток 1 группы.

Дополнительным показателем состояния сосудодвигательной функции эндотелия при проведении манжеточной пробы является скорость кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии.

В фазу реактивной гиперемии у беременных 1 группы скорость кровотока в плечевой артерии была в 1,25 раза выше скорости кровотока в группе контроля. Максимальное нарастание скорости кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии имело место у пациенток с тяжелой преэклампсией - этот показатель в 1,53 раза превышал данный показатель в группе контроля и в 1,22 раза превышал аналогичный показатель пациенток 1 группы, что указывает на прогрессирующую дисфункцию эндотелия при тяжелой преэклампсии.

Таким образом, изучение функциональных свойств сосудистой стенки с помощью неинвазивного метода - ультразвуковой манжеточной пробы с исследованием эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии позволило выявить нарушения сосудодвигательной функции у беременных с умеренной преэклампсией, усиливающиеся при тяжелой преэклампсии, что позволяет рекомендовать определение показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии и скорости кровотока в ней в качестве диагностического критерия степени тяжести преэклампсии.

К.Н.Lampinen, M. Ronnback, R.J. Kaaja в своем исследовании выявили нарушение сосудодвигательной функции эндотелия у пациенток с преэклампсией как при беременности, так и 7-10 дней после родоразрешения [163]. Однако авторами не была проведена дифференцированная оценка показателей, характеризующих сосудодвигательную функцию эндотелия, при преэклампсии различной степени тяжести, не изучена динамика показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии на фоне проводимой терапии.

Одной из задач исследования было установление взаимосвязи содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции и характера изменений регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод при умеренной и тяжелой преэклампсии.

Как показали проведенные исследования, у беременных 1 группы значительное возрастание уровня в крови ЭТ-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии и снижение уровня метаболитов оксида азота сочеталось с повышением ИР в маточной артерии в 1,32 раза, ИР в артерии пуповины в 1,2 раза по сравнению с показателями группы контроля.

У беременных 2 группы отмечено дальнейшее нарастание уровня в крови эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии, тромбомодулина и снижение содержания метаболитов NO, что сопровождалось возрастанием ИР в маточной артерии в 1,2 раза, ИР в артерии пуповины в 1,14 раза по сравнению с аналогичными показателями беременных 1 группы.

Таким образом, установлена тесная взаимосвязь между величиной ИР в маточной артерии и артерии пуповины и уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции в крови.

С целью установления взаимосвязи состояния системы гемостаза и функционального состояния эндотелия при умеренной и тяжелой преэклампсии было проведено сопоставление уровня маркеров дисфункции эндотелия и показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза у пациенток с указанной патологией гестации.

Как оказалось, у беременных 1 группы повышение уровня молекул межклеточной адгезии, способствующих развитию гиперкоагуляции, увеличение выработки тромбоспондина, относящегося к прокоагулянтам, снижение уровня оксида азота, обладающего свойствами антиагреганта и вазодилататора, сопровождалось снижением времени свертывания крови в 1,46 раза, АПТВ в 1,3 раза, повышением уровня фибриногена в крови в 1,2 раза, увеличением времени фибринолиза в 1,3 раза, т.е. гиперкоагуляционными сдвигами и подавлением фибринолитической активности крови.

Выявленное у беременных 2 группы дальнейшее нарастание содержания в крови молекул межклеточной адгезии, тромбоспондина, недостаточное образование тромбомодулина и оксида азота сопровождалось прогрессирующими гиперкоагуляционными сдвигами. На это указывало

уменьшение АПТВ в 1,18 раза, увеличение уровня фибриногена в крови в 1,27 раза и снижение фибринолитической активности крови в 1,2 раза у беременных 2 группы относительно аналогичных показателей беременных 1 группы.

Таким образом, обнаружена патогенетическая взаимосвязь между формированием гиперкоагуляционных сдвигов, подавлением фибринолитической активности крови и возрастанием уровня тромбогенных, дефицитом вазодилатирующих субстанций у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией.

Целью дальнейших исследований было проведение сравнительной оценки влияния традиционного лечения пациенток с умеренной преэклампсией с использованием допегита и общепринятой терапии умеренной преэклампсии с включением небиволола на выраженность гипертензивного синдрома, состояние регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод, коагуляционный потенциал крови и функциональное состояние эндотелия сосудов.

Выбор небиволола для использования в терапии беременных с преэклампсией был основан на том, что небиволол обладает наряду с гипотензивным действием свойствами эндотелиопротектора. Небиволол отличается высокой тропностью к эндотелию, восстанавливает эндотелиальную функцию при артериальной гипертензии. Небиволол не является донатором оксида азота, препарат способствует увеличению продукции NO путем стимуляции эндотелиальной NO-синтазы, а также за счет уменьшения окислительной интактивации оксида азота [16, 78].

Небиволол относится к бета-блокаторам III поколения. Особенностью действия небиволола является его способность при приеме один раз в сутки эффективно и равномерно снижать АД на протяжении 24 часов, предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [16, 33, 78, 79, 197].

Согласно инструкции к препарату, небиволол не дает тератогенного и эмбриотоксического эффекта и разрешен для использования в период беременности, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Применение небиволола у беременных проводилось с обоснованием выбора препарата и после одобрения врачебной комиссией.

В связи с вышеизложенным представлялось целесообразным провести коррекцию гипертензивного синдрома и выявленных нарушений функционального состояния эндотелия у беременных с умеренной преэклампсией с использованием небиволола.

Беременным с умеренной преэклампсией проводилась следующая терапия:

В первые сутки пребывания в стационаре до уточнения степени тяжести преэклампсии проводилось лечение сульфатом магния внутривенно в начальной дозе 4 г сухого вещества (16 мл 25% раствора) в течение 10-15 минут, затем по 1г/час (4 мл 25% раствора) инфузоматом. В дальнейшем лечение внутривенным введением сульфата магния в дозе 1г/час продолжалось на протяжении 4-7 дней, суточная доза сульфата магния составляла 10-12 г сухого вещества, что определялось выраженностью гипертензии и отечного синдрома.

В основной подгруппе для коррекции артериальной гипертензии с первого дня пребывания в стационаре применялся небиволол внутрь в дозе 2,5 -5 мг в сутки.

В подгруппе сравнения при использовании общепринятой терапии умеренной преэклампсии с первого дня пребывания в стационаре с гипотензивной целью назначался допегит в дозе 750-2000 мг в сутки.

- при сроке беременности менее 34 недель проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода кортикостероидами – две дозы бетаметазона по 12 мг в/м с интервалом в 24 часа или дексаметазон - три дозы по 8 мг в/м с интервалом 8 часов.

Проводился мониторинг клинических и лабораторных показателей, ухудшение состояния беременной и/или плода было основанием для родоразрешения.

После родоразрешения беременные обеих подгрупп при необходимости продолжить гипотензивную терапию получали допегит в дозе 750-2000 мг в сутки.

Комплексное обследование беременных основной подгруппы и подгруппы сравнения проводилось в динамике: в момент поступления в стационар и на 8-10 день проводимой терапии.

Как показали результаты наблюдений, снижение систолического и диастолического АД наблюдалось в обеих подгруппах, существенных различий величины систолического и диастолического АД на фоне терапии в основной подгруппе и подгруппе сравнения не выявлено. Следует отметить отрицательное хронотропное действие небиволола у пациенток основной подгруппы, что выражалось в достоверном урежении пульса у пациенток основной подгруппы по сравнению с беременными подгруппы сравнения.

При изучении уровня маркеров дисфункции эндотелия в крови пациенток основной подгруппы через 8-10 дней от начала комплексного лечения с использованием небиволола было выявлено выраженное положительное влияние данной терапии на показатели функционального состояния эндотелия.

Так, отмечено повышение содержания метаболитов оксида азота в крови беременных основной подгруппы на фоне терапии в 1,64 раза по сравнению с указанным показателем до начала лечения, у беременных подгруппы сравнения существенного увеличения данного показателя на фоне терапии не выявлено.

Содержание в крови эндотелина-1 у пациенток основной подгруппы через 8-10 дней от начала комплексного лечения снижалось в 1,43 раза относительно исходного показателя, уровень эндотелина-1 в крови пациенток подгруппы сравнения на фоне лечения практически не изменялся.

Уровень тромбоспондина в крови пациенток основной подгруппы на фоне терапии снизился в 1,62 раза, при этом у пациенток подгруппы сравнения изменения указанного показателя на фоне терапии не выявлено.

Следует отметить, что существенных изменений содержания в крови молекул межклеточной адгезии и тромбомодулина у беременных обеих подгрупп до и на фоне лечения не отмечено.

Таким образом, использование небиволола в составе комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией через 8-10 дней приводило к улучшению функционального состояния эндотелия сосудов, о чем свидетельствовало повышение уровня метаболитов оксида азота, снижение содержания тромбоспондина и эндотелина-1 в крови пациенток основной подгруппы. У пациенток подгруппы сравнения на фоне терапии не отмечено улучшения функционального состояния эндотелия сосудов, уровень всех изученных маркеров эндотелиальной дисфункции в крови пациенток подгруппы сравнения оставался на исходном уровне.

Параллельно с определением в крови пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения маркеров дисфункции эндотелия проводилась оценка сосудодвигательной функции эндотелия сосудов с помощью неинвазивного метода – ультразвуковой манжеточной пробы. Проба проводилась в момент поступления в стационар и на 8-10 день проведения терапии.

Как оказалось, в основной подгруппе на 8-10 дни лечения установлено возрастание показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии в 1,85 раза по сравнению с исходным; в подгруппе сравнения показатель эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии на фоне терапии существенно не изменился, что указывало на сохраняющиеся нарушения сосудодвигательной функции эндотелия сосудов.

Максимальная скорость кровотока в плечевой артерии после проведения манжеточной пробы у пациенток основной подгруппы на 8-10 день терапии снижалась в 1,2 раза по сравнению с исходным ее значением; скорость кровотока в плечевой артерии после проведения пробы у пациенток подгруппы сравнения не изменялась.

Таким образом, при использовании небиволола в комплексе с традиционной терапией преэклампсии у пациенток основной подгруппы функциональное

состояние эндотелия сосудов, способность к вазодилатации значительно улучшались по сравнению с таковыми у пациенток подгруппы сравнения.

В литературе имеются отдельные публикации об использовании небиволола у беременных. А.В.Барабашкина, О.Н.Ткачева, А.Ю.Галютдинова в открытом нерандомизированном контролируемом исследовании изучали возможность использования небиволола при лечении хронической артериальной гипертензии у беременных. Результаты исследования показали, что небиволол является эффективным гипотензивным средством, улучшает органный кровоток, благоприятно влияет на центральную и внутривисцеральную гемодинамику. Авторы работы не зафиксировали отрицательного влияния на плод и развитие новорожденного [10].

Следует отметить, что в данной работе не проводилась оценка влияния небиволола на регионарный кровоток в системе мать-плацента-плод, на состояние системы гемостаза, на исход беременности для матери и плода.

В соответствии с данными литературы, небиволол обладает высокой тропностью к эндотелию, способен уменьшать агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови [59].

В нашем исследовании при изучении динамики показателей состояния системы гемостаза на фоне терапии у пациенток основной подгруппы отмечено возрастание времени свертывания крови в 1,3 раза и АПТВ в 1,25 раза относительно исходных показателей, при этом время фибринолиза уменьшилось в 1,26 раза. У пациенток подгруппы сравнения на 8-10 день лечения сохранялись гиперкоагуляционные сдвиги и недостаточность фибринолитического потенциала крови.

Таким образом, использование небиволола в комплексном лечении беременных с умеренной преэклампсией приводило к повышению фибринолитической активности крови, уменьшению ее коагуляционного потенциала, что в свою очередь способствует улучшению процессов микроциркуляции и трофики тканей, в том числе маточно-плацентарного комплекса.

Для оценки влияния небиволола, включенного в состав комплексной терапии пациенток с умеренной преэклампсией, на состояние регионарного кровотока в системе мать-плацента-плод было изучено состояние маточно-плацентарного и плодового кровотока методом доплерометрии.

У пациенток основной подгруппы на 8-10 день терапии ИР в маточной артерии снизился в 1,2 раза, в подгруппе сравнения указанный показатель в эти же сроки существенно не изменился. ИР в артерии пуповины у пациенток основной подгруппы на 8-10 день терапии снизился в 1,18 раза, в то же время в подгруппе сравнения достоверного снижения ИР в артерии пуповины на фоне терапии не отмечено.

На основании полученных данных сделан вывод, что включение в комплексное лечение беременных основной подгруппы небиволола приводило к снижению индекса резистентности как в маточной артерии, так и в артерии пуповины по сравнению с аналогичными показателями беременных подгруппы сравнения, что указывает на улучшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток основной подгруппы.

При анализе исходов беременности у пациенток основной подгруппы и подгруппы сравнения было установлено, что беременность удалось пролонгировать в среднем на $11,2 \pm 2,1$ дня в основной подгруппе и на $8,4 \pm 0,9$ суток в подгруппе сравнения ($p < 0,05$).

Срок родоразрешения в среднем составил $36,4 \pm 1,3$ недели в основной подгруппе и $35,3 \pm 1,2$ недели в подгруппе сравнения.

В основной подгруппе беременность была завершена досрочно у 28 (66,67%) пациенток, в подгруппе сравнения – у 39 (84,78%) пациенток, т.е. частота преждевременных родов в подгруппе сравнения была на 18,1% выше, чем в основной подгруппе.

Утяжеление течения преэклампсии (появление церебральных или зрительных симптомов, нарастание гипертензии и/или протеинурии) послужило основанием для досрочного родоразрешения у 16 (38,10%) женщин основной подгруппы и у 21 (45,65%) пациенток подгруппы сравнения (на 7,6% чаще).

Следует отметить, что развитие субкомпенсированного состояния плода (нарушение гемодинамики в МПК 2 степени, задержка роста плода I-II степени в сочетании с отсутствием прироста массы тела плода в течение 10-12 дней, маловодие) или декомпенсированного состояния плода (нарушение гемодинамики в МПК 3 степени), потребовавшего досрочного родоразрешения путем операции кесарево сечение, в основной подгруппе отмечено у 12 (28,6%) женщин, в подгруппе сравнения - у 18 (39,1%) беременных, т.е. на 10,5% чаще, чем в основной подгруппе.

Этот факт может быть связан с выявленным нами снижением величины индексов резистентности в маточной артерии и в артерии пуповины на фоне использования небиволола в составе комплексной терапии и соответственно улучшением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у пациенток основной подгруппы по сравнению с беременными подгруппы сравнения.

У женщин основной подгруппы родились 42 ребенка, у пациенток подгруппы сравнения родились 46 детей. Перинатальной смертности в основной подгруппе и подгруппе сравнения не было.

Масса детей при рождении в основной подгруппе составила $2560 \pm 232,5$ г в основной подгруппе и $2320 \pm 210,5$ в подгруппе сравнения. Длина тела новорожденных основной подгруппы составила $44,2 \pm 2,4$ см, подгруппы сравнения - $42,5 \pm 2,2$ см. В основной подгруппе родилось 15 (35,7%) детей, малых к сроку гестации; в подгруппе сравнения - 17 (37,0%) детей, малых к сроку гестации.

В литературе приводятся данные о возможности развития брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии у новорожденных при использовании небиволола при беременности, однако указанных осложнений у новорожденных наблюдаемых нами пациенток отмечено не было.

Оценка по шкале Апгар у новорожденных в основной подгруппе составляла на 1-й минуте $7,5 \pm 0,18$ балла, у новорожденных в подгруппе сравнения - $6,9 \pm 0,19$ балла ($p < 0,05$).

Оценка по шкале Апгар у новорожденных в основной подгруппе составляла на 5-й минуте $8,2 \pm 0,22$ балла, у новорожденных в подгруппе сравнения - $7,6 \pm 0,17$ балла ($p < 0,05$).

При анализе неонатальной заболеваемости оказалось, что у новорожденных в подгруппе сравнения церебральная ишемия I-II ст. выявлялась на 13,2% чаще, чем у новорожденных основной подгруппы, что может быть объяснено более частым развитием (на 10,5%) декомпенсированного или субкомпенсированного состояния плода в подгруппе сравнения, чем в основной подгруппе.

Синдром дыхательных расстройств новорожденного в подгруппе сравнения диагностирован на 5,9% чаще, чем в основной подгруппе, что может быть связано с большей частотой преждевременных родов в подгруппе сравнения (84,78%) относительно основной подгруппы (66,67%).

Неонатальная заболеваемость составила 42,9% в основной подгруппе и 65,3% в подгруппе сравнения, т.е. на 22,4% выше, чем в основной подгруппе.

В лечении в условиях ОРИТ нуждались 7 (16,7%) новорожденных в основной подгруппе и 12 детей (26,1%) в подгруппе сравнения, т.е. на 9,4% больше. ИВЛ в основной подгруппе - у 3 (7,1%) новорожденных, в подгруппе сравнения - у 6 (13%) новорожденных (на 5,9% больше).

В диссертационной работе проведен сравнительный анализ использования небиволола и допегита в составе комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией на основе изучения данных лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования.

Анализ состояния новорожденных у пациенток, получавших небиволол в составе комплексной терапии, показал безопасность применения небиволола в средних терапевтических дозах (2,5-5 мг в сутки), нами не было выявлено брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии у новорожденных при использовании небиволола во время беременности.

Доказано, что использование допегита в качестве гипотензивного средства оказывает недостаточный эффект коррекции эндотелиальной дисфункции, что не

предотвращает развития субкомпенсированного и декомпенсированного состояния плода у 39,1% беременных, при этом частота досрочного родоразрешения составляет 84,78%.

Доказано, что использование небиволола в составе комплексной терапии способствует улучшению кровотока в системе мать-плацента- плод за счет улучшения функционального состояния эндотелия сосудов, что сопровождается снижением частоты развития субкомпенсированного и декомпенсированного состояния плода, потребовавшего досрочного родоразрешения, на 10,6%; снижением частоты преждевременных родов на 18,1%, что отражается на показателях неонатальной заболеваемости.

При включении небиволола в состав комплексной терапии беременных с умеренной преэклампсией отмечено снижение частоты развития церебральной ишемии I-II степени у новорожденных на 13,2%, синдрома дыхательных расстройств новорожденного на 5,9%, неонатальной заболеваемости на 22,4%.

Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных у детей пациенток основной подгруппы снизилась на 9,3%, необходимость в проведении ИВЛ– на 5,9%.

ВЫВОДЫ

1. Дисфункция эндотелия в виде снижения содержания в крови метаболитов оксида азота до $19,5 \pm 1,94$ мкМ/л ($p < 0,001$), возрастания концентрации эндотелина-1 до $0,9 \pm 0,10$ нМ/мл ($p < 0,001$), тромбоспондина до $2,8 \pm 0,25$ нг/мл ($p < 0,001$) и молекул межклеточной адгезии до $352 \pm 30,5$ пг/мл ($p < 0,001$) развивается уже при умеренной преэклампсии. У пациенток с тяжелой преэклампсией имеет место нарастание проявлений дисфункции эндотелия, обусловленное усилением синтеза эндотелием эндотелина-1 до $1,3 \pm 0,17$ нМ/мл ($p < 0,001$), тромбоспондина до $3,8 \pm 0,39$ нг/мл ($p < 0,001$) и адгезивных молекул до $585 \pm 34,1$ пг/мл ($p < 0,001$) при одновременном снижении уровня метаболитов оксида азота до $14,4 \pm 0,46$ мкМ/л ($p < 0,001$) и тромбомодулина до $52,6 \pm 4,5$ пг/мл ($p < 0,001$). Уровень маркеров дисфункции эндотелия в крови может быть использован как критерий перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

2. При использовании манжеточной пробы у беременных с умеренной преэклампсией выявлено снижение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии до $9,2 \pm 0,82\%$ ($p < 0,001$) с повышением скорости кровотока в плечевой артерии до $132 \pm 7,9$ см/сек ($p < 0,05$). При тяжелой преэклампсии имеет место низкая степень эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии - $6,4 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$) с максимальным нарастанием скорости кровотока в плечевой артерии до $165 \pm 9,8$ см/сек ($p < 0,05$), что может быть использовано как критерий перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

3. Развитие эндотелиальной дисфункции у беременных с умеренной преэклампсией сочеталось с повышением ИР в маточной артерии в 1,32 раза, ИР в артерии пуповины в 1,2 раза по сравнению с показателями группы контроля; прогрессирование дисфункции эндотелия при тяжелой преэклампсии сопровождалось возрастанием ИР в маточной артерии в 1,2 раза, ИР в артерии пуповины в 1,14 раза по сравнению с аналогичными показателями беременных с

умеренной преэклампсией, что указывает на тесную взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений кровотока в маточно-плацентарном комплексе.

4. Наличие эндотелиальной дисфункции у беременных с умеренной преэклампсией сопровождалось снижением АПТВ в 1,3 раза, увеличением уровня фибриногена в крови в 1,2 раза, времени фибринолиза в 1,3 раза. Нарастание проявлений эндотелиальной дисфункции у беременных с тяжелой преэклампсией сочеталось с прогрессирующими гиперкоагуляционными сдвигами, что свидетельствует о важной роли дисфункции эндотелия в нарушениях коагуляционного потенциала крови.

5. При включении небиволола в комплексную терапию беременных с умеренной преэклампсией отмечалось снижение ИР в маточных артериях до $0,48 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) и артериях пуповины до $0,62 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), увеличение АПТВ до $30,2 \pm 2,52$ сек. ($p < 0,05$), уменьшение времени фибринолиза до $7,2 \pm 0,34$ мин. ($p < 0,05$). Одновременно выявлено повышение уровня в крови метаболитов оксида азота до $31,9 \pm 3,9$ мкМ/л ($p < 0,05$), снижение уровня ЭТ-1 до $0,63 \pm 0,05$ нМ/мл ($p < 0,05$), тромбоспондина до $2,1 \pm 0,22$ нг/мл ($p < 0,05$), повышение показателя ЭЗВД до $17,4 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$).

6. Использование небиволола в сочетании с общепринятой терапией у беременных с умеренной преэклампсией способствует повышению эффективности лечения и проявляется снижением частоты развития субкомпенсированного и декомпенсированного состояния плода, потребовавшего досрочного родоразрешения, на 10,6%; снижением частоты преждевременных родов на 18,1%; уменьшением неонатальной заболеваемости детей пациенток с умеренной преэклампсией на 22,4%, частоты развития церебральной ишемии I-II степени у новорожденных на 13,2%, синдрома дыхательных расстройств новорожденного на 5,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных, относящихся к группе риска развития преэклампсии, целесообразно определение уровня в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (метаболитов оксида азота, эндотелина-1, тромбоспондина, тромбомодулина и молекул межклеточной адгезии) методом ИФА для своевременного установления диагноза умеренной преэклампсии и в качестве критерия перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию.

2. Для ранней диагностики умеренной преэклампсии и перехода умеренной преэклампсии в тяжелую преэклампсию рекомендовано применение ультразвуковой манжеточной пробы. Снижение ЭЗВД до $9,2 \pm 0,82\%$ нужно рассматривать как признак умеренной преэклампсии; снижение ЭЗВД до $6,4 \pm 0,4\%$ - как индикатор тяжелой преэклампсии.

Методика проведения манжеточной пробы. Плечевая артерия визуализируется на аппарате Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013) с помощью линейного датчика (частота 5–10 МГц). В исходном состоянии измеряется диаметр плечевой артерии и максимальная линейная скорость кровотока (V_{max}) в ней. Затем путем наложения манжеты тонометра создается давление, превышающее исходное на 50 мм.рт.ст., в течение 3-х минут. После снятия манжеты и восстановления кровотока в течение первых 10–15 сек. измеряется V_{max} в плечевой артерии, через 60 сек. – ее диаметр.

Затем рассчитывается эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии. Этот показатель равен отношению прироста диаметра плечевой артерии после пробы к ее диаметру до пробы, выражается в процентах.

3. Беременным с умеренной преэклампсией рекомендуется использовать в составе комплексной терапии вместо допегита небиволол в дозе 2,5–5 мг в сутки однократно.

Основанием для включения в терапию небиволола является клиническая картина умеренной преэклампсии в сочетании со снижением содержания метаболитов оксида азота в крови до $19,5 \pm 1,94$ мкМ/л, возрастанием концентрации ЭТ-1 до $0,9 \pm 0,10$ нМ/мл, тромбоспондина до $2,8 \pm 0,25$ нг/мл и

молекул межклеточной адгезии до $352 \pm 30,5$ пг/мл, снижение степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии до $9,2 \pm 0,82\%$ и повышение скорости кровотока в плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии при проведении манжеточной пробы до $132 \pm 7,9$ см/сек.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакарова А.К. Способы коррекции нарушений в системе гемостаза у женщин с ожирением и высоким риском развития гестоза // *Мать и дитя: Материалы XIV Всероссийского научного форума.* - М., 2013.- С. 3.
2. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272 с.
3. Аксенова А.С., Козиолова Н.А., Падруль М.М. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом // *Артериальная гипертензия.* - 2016. -Т.22, № 4. - С.349-363.
4. *Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации* /под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.
5. *Акушерство: национальное руководство* / под ред. Г.М. Савельевой [и др.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1088 с.
6. *Акушерство: учебник* / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1040 с.
7. Ангиотензинпревращающий фермент, возможная роль в развитии гестоза / Т.Ю. Пестрикова, И.А. Блощинская, Е.А.Юрасова, Н.Ю.Витько // *Пробл. беременности.* -2001. -№3. -С. 57-58.
8. Аржанова О.Н. Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции // *Вестн. Рос. акуш.-гинекол.*- 1999. -№4.- С.48-51.
9. Артериальная гипертензия у беременных (клинический протокол) URL: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2015/2%D0% (дата обращения: 27.09.2017).
10. Барабашкина А. В., Ткачева О. Н., Галяутдинова А. Ю. Применение небиволола для лечения артериальной гипертензии в период беременности// *Проблемы женского здоровья.* -2006.- № 1. -С. 22–29
11. Биохимические показатели плацентарно-пуповинной крови, характеризующие эндотелиальную дисфункцию у женщин с гестозом/ Филькина Е.В., Назаров С.Б., Посисеева Л.В. и др. // *Проблемы перинатальной медицины: сб. тезисов.* - Хабаровск, 2009. - С. 229-233.

12. Блощинская И. А. Вазорегуляторная функция эндотелия при физиологической беременности и гестозе // Журн. акуш. и женских болезней. - 2003. -Т. 52, вып. 1. - С. 197–200.
13. Блощинская И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза // Рос. вестн. ак.-гин. -2003. Т. 3, №4. - С.7-10.
14. Богданов С.В., Жаворонкова Е.Ю., Волкова Э.Г. Гетерогенность гипертензивных состояний у беременных: материалы 4-го Уральского съезда кардиологов. -Ханты-Мансийск. -2009. -С. 23-25.
15. Бондаренко К. Р., Мавзютов А. Р., Озолия Л. А. Диагностическое значение лабораторных маркеров системной эндотоксинемии при преэклампсии (гестозе) // Мать и дитя: материалы XIV Всерос. научного форума. -М., 2013. -С.27-28.
16. Буланова Е.Л., Драпкина О.М. Небиволол как индуктор синтеза оксида азота // Трудный пациент.- 2014.- Т.12, №10. -С.30-32.
17. ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень №348. 2012 г. URL:<http://www.who.im/mediacentre/factsheets/fs348/ru/index.html>.(дата обращения: 27.09.2017).
18. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности// Акуш., гинекол. и репрод.- 2013.- №7, ч.2.- С. 29-33.
19. Гениевская М.Г. Патогенетическое обоснование противотромботической терапии невынашивания беременности у больных с антифосфолипидным синдромом: автореф.... дис. канд. мед. наук. М., 2000. 23с.
20. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: федеральные клинические рекомендации / Сост. Г.Т. Сухих, З.С. Ходжаева, О.С. Филиппов [и др.].- М., 2013. 85 с.
21. Гипертензивные расстройства у беременных: факторы риска, критерии дифференциальной диагностики/ Панова И. А., Кудряшова А. В., Хлипунова Д. А., Рокотянская Е. А. // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. - М., 2013. - С.150.

22. Глухова Т.Н. Механизмы индукции гестоза и патогенез его основных клинических проявлений // Саратовский научно-медицинский вестник.- 2003. - №2(3). -С.5-11.
23. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П. О состоянии почечного и мозгового кровотока у беременных с гестозом // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы III Всерос. конф.- СПб., 2003. -С. 134.
24. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П. Механизмы нарушения гуморальной и гормональной регуляции базального сосудистого тонуса при гестозе // Проблемы беременности. -2003.- №8.- С. 19-23.
25. Говсеев Д.А. Клинико-гемостазиологические показатели повторной преэклампсии // Здоровье женщины. -2016. -№ 3(109).- С. 40.
26. Гомазков О.А. Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2003. -Т 2, №4. -С. 11-15.
27. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ. М.: Материк, 2000. 143 с.
28. Демин Г.С. Анализ ассоциации полиморфизма генов "сосудистой системы" и "эндотелиальной дисфункции" с развитием преэклампсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 28 с.
29. Джобоева Э.М., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии (клинические рекомендации). М.:ООО «Телер», 2013. 128 с.
30. Джоджуа Т.В. Преэклампсия - болезнь в маске или «великий обманщик» // Медико-социальные проблемы семьи.- 2016. -Т. 21, № 1. -С. 44-47.
31. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца// И.С. Белокопытова, О.В. Москалец, Ф.Н. Палеев, О.В. Зотова //Атеросклероз и дислипидемии.- 2013.- №4 (12). -С. 62-65.

32. Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике: учебное пособие / Под ред. Э.К. Айламазяна, И.Н. Петрищева. СПб: Изд СПбГУ, 1999. 18 с.
33. Дисфункция эндотелия и небиволол/ М.В. Леонова, Ю.Н. Еремина, Ж.Н. Намсараев, А.В.Тарасов // Трудный пациент.-2006. -№3. - Р. 14-18.
34. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии/ Джобоева Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П. и др.// Акушерство, гинекология и репродукция. -2013. -№1. -С.45-50.
35. Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: Триада, 2005. 227 с.
36. Дубовой А.А. Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса: автореф. дис... канд. мед. наук. Волгоград, 2016. 25 с.
37. Зануйлина М.С. Маркеры дисфункции эндотелия в диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2004. -№ 3. -С. 33-38.
38. Зайчик А.Ш. , Чурилов Л.П. Основы общей патологии, ч. I. СПб.: ЭЛБИ, 1999. 618с.
39. Зарубенко Н.Б. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров эндотелиоза при гестозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с.
40. Иванова Л.А., Кисина Т.Е., Мозговая Е.В. Роль адгезивных молекул в патогенезе гестоза // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сб. тезисов. - СПб.: СПбМАПО, 2002. -С.200.
- 41.Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе/ Авруцкая В.В., Орлов В.И., Пономарева А.Ю. и др. // Рос. вестн. акуш-гинекол. - 2007. -№1. -С. 4-6.
42. Использование метода эхокардиографии в комплексной оценке тяжести гестоза/ Т.Н.Глухова, И.А.Салов, Н.П.Чеснокова, И.Е.Рогожина //Практикующий врач: тез. докл. междунар. конгресса.- Дагомыс, 2002. -С.31.

43. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе //Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинич. исследования: труды III международной научно-практ. конфер. -Витебск: Изд-во ВГМУ, 2004.- С.201- 204.
44. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у беременных с гестозом// Достижения фундаментальной, клин. мед. и фармации: тез. докл. 59-ой научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ.- Витебск: Изд-во ВГМУ, 2004. С.100-101.
45. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности // Акуш. и гинекол. -2008. -№2. -С. 7-10.
46. Клинический протокол. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: проект / Сост. Г.Т.Сухих, З.С.Ходжаева, О.С.Филиппов и др. - М., 2012. 44 с.
47. Клинический протокол. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных / О.Н. Ткачева [и др.] // Акуш. и гинекол. - 2012. -№ 4. - С. 10-13.
48. Косова А. С., Степанова Р. Н., Смолечкова Н. Н. Потенциальный биомаркер и предиктор преэклампсии плазменный протеин А (PPAP-A) // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. - М., 2013. - С.92-93.
49. Краснопольский В.И., Мельников А.П., Бокарев И.Н. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве // Росс. вестн. акуш.-гинекол. -2010. -№10. - С. 20-26.
50. Крукиер И. И. Плацентарная продукция простаглицлинов и тромбоксанов в динамике физиологической и осложненной беременности // Рос. вестн. акуш.-гинекол. -2008.- № 8(3). -Р. 9-11.
51. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности // Бюлл. эксп. биологии и медицины. - 2006.- № 2. - С. 177-179.

52. Кузнецов В. М., Акуленко Л. В., Сарахова Д.Х. ДНК-полиморфизмы гена VEGF и преэклампсия // *Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума.* -М., 2013.- С.98.
53. Кузнецов В. П., Торчинов А. М., Осадчева И. Б. Состояние системы гемостаза у беременных с гестозом// *Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума.* -М., 2013.- С.102-103.
54. Кузнецова С.А., Крылов А.В., Киселева Е.П. Иммунорегуляторные свойства тромбоспондина-1, компонента внеклеточного матрикса и ингибитора ангиогенеза // *Медицинская иммунология.*- 2008. -№ 10(6).- С. 499-506.
55. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова, Ю.И. Барашнева. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2004. 66 с.
56. Липатов И. С, Тезиков Ю.В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации // *Саратовский научно-мед. журн.* 2011. - № 7. - С.52-59.
57. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник в 2-х частях. Т.2. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2003. 808 с.
58. Лисицына Н.В. Медикаментозные средства, влияющие на синтез оксида азота и их место в патогенетической терапии преэклампсии // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия:Медицина.* - 2010.- Т.10, №10. -С.46-54.
59. Лупанов В.П. Высокоселективный β_1 адреноблокатор длительного действия с вазодилатирующими свойствами небиволол в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца// *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* - 2012. - Вып.4. - С.554-560.
60. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасанова С.Р. Значение эндотелиоза в развитии гестоза // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* -2010.-№ 2. -С. 16-19.
61. Макаров О.В., Волкова Е.В., Минокурова И.Н. Антигипертензивная терапия у беременных // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* -2011. -№11(6). - С. 33-40.

62. Макаров О.В., Волкова Е.Н., Джохадзе Л.С. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии // Рос. вестн. акушера-гинеколога.- 2012.- № 12(1). –С.35-42.
63. Макаров О.В., Николаев Н.Н. Дифференцированный подход к ведению беременных с артериальной гипертензией // Акуш. и гинекол. - 2008. -№ 1. -С. 9-15.
64. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. 136 с.
65. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.:Медицинское информационное агентство, 2007. 1064 с.
66. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме //Нефрология и диализ. - 2000. -Т. 2, №1-2. - С. 69-75.
67. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2003. - Т 2,№4. - С 26-30.
68. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия// Кардиология. -2005. -Т.45, № 12.-С. 62-72.
69. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году: методическое письмо / под ред. Байбариной Е. Н. М., 2015. 72 с.
70. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии //Акуш. и гин. – 2013.- №5. - С.30-35.
71. Медведев М.В., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. М.: Реальное время, 1999. 160 с.
72. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции// Акуш. и гин. - 2012. - №4. - С. 10-15.

73. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра. Электронный ресурс. М., 2003. 1 электр. опт. диск (CD-ROM).
74. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 364с.
75. Мурашко А.В., Магомедова Ш.М. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии // Акуш. и гинекол. - 2012. - Спецвыпуск. - С. 18-21.
76. Мурашко Л.Е. Оксид азота в генезе преэклампсии // Акуш. и гинекол.- 2009.- № 6. -С. 24-27.
77. Мурашко Л.Е., Файзуллин Л.З., Мурашко А.В. Роль эндотелина в патогенезе преэклампсии // Акуш. и гинекол.- 2013. - № 11.- С. 4-8.
78. Небиволол — β -адреноблокатор третьего поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний/Д.В. Преображенский, Б.А.Сидоренко, С.А.Патарайя, Н.И.Некрасова//Русский мед. журнал. -2008. -Т.16, №5.-С.277-284.
79. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. М.: Универсум Паблишинг, 2005. 104 с.
80. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных/ Левченко Г.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г. и др. // Рос. вестн. акуш. гинекол. -2010.- №3. -С. 20-34.
81. О взаимосвязи нарушений метаболизма оксида азота и тяжести течения гестоза/ Т.Н.Глухова, И.А.Салов, Н.П.Чеснокова, И.Е.Рогожина //Практикующий врач: тез. докл. междунар. конгресса. –Дагомыс, 2002. - С.32.
82. О возможном участии циркулирующих иммунных комплексов в патоморфологических изменениях плаценты при гестозе различной степени тяжести/ И.А.Салов, Т.Н.Глухова, Н.П.Чеснокова, С.А.Воронцова // Морфологические ведомости. - 2003. -№1-2. -С.79-80.
83. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у беременных с артериальной

- гипертонией/ О.В.Иванова, А.Н.Рогоза, Т.В.Балахонова и др. // Кардиология. - 1998. - № 3.- С. 37–41.
84. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс].URL:<http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/materinstvo2015.pdf>. (Дата обращения 16.08.2016).
85. Оценка концентрации эндотелина-1 и SICAM-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом/ Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Соколов Д.И. и др.// Акуш. и гинекол. -2013.- № 5. - С. 36-41.
86. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия // И.С.Сидорова, Н.А.Никитина, А.Л. Унанян и др. //Рос. вестн. акуш.-гинекол. -2013. -№3.- С. 4-8.
87. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) / Сидорова И.С., Гурина О.И., Милованов А.П. и др. // Акуш. и гинекол. -2008. -С.13-17.
88. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии/ Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Рзаева А.А. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. -2014. -Т.14, №1. - С.4-9.
89. Передеряева Е. Б., Пшеничникова Т. Б. Возможные механизмы патогенеза гестоза у женщин с метаболическим синдромом // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. -М., 2013. - С.152-153.
90. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н., ред. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.:Изд.-во СПбГМУ, 2003. 134 с.
91. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии/ Стародубцева Н.Л., Попов А.А., Николаев К.Н. и др.// Акуш. и гинекол.- 2013. № 2.- С.10-16.
92. Пономарева Н. А., Газазян М. Г., Иванова О. Ю. Использование маркеров иммунологической и эндотелиальной дисфункции в раннем прогнозе

- преэклампсии // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. - М., 2013. -С.162-163.
93. Преэклампсия как причина материнской смертности/ Фролова О. Г., Ратушняк С. С., Гребенник Т. К.,Рябинкина И.Н.// Мать и дитя: материалы V регионального научного форума. -Геленжик, 2013. - С. 15-16.
94. Преэклампсия у женщин с хронической артериальной гипертензией/ Долгушина В. Ф., Чулков В. С., Вереина Н. К., Сеницын С.А. // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. -М., 2013.- С. 56-57.
95. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году /И.С.Сидорова, О.С.Филиппов, Н.А.Никитина, Е.В.Гусева //Акуш. и гинекол. -2015. -№4. -С.11-17.
96. Прогностическая значимость молекул адгезии клеток сосудов в оценке степени тяжести гестоза/ Шеманаева Т.В., Сидорова И.С., Гурина О.И., Боровкова Е.И. // Акуш. и гинекол. -2008. - № 2. -С.16-18.
97. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
98. Радченко А.Д. β-блокаторы в лечении артериальной гипертензии: за и против // Артериальная гипертензия. -2012. -№6. - С.91-117.
99. Расстригина И.М. Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение неосложнённой и осложнённой преэклампсией беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 23 с.
100. Репина М.А. Эклампсия. Ошибки акушерской тактики. М: «СИМК», 2014. 248 с.
101. Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В. Роль фактора роста в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом// Росс. вестн. акуш-гинекол. -2012. -№1. -С.16-19.
102. Савельева И.В., Красникова Е.П., Баринов С.В. Особенности клинико-лабораторных показателей у родильниц с преэклампсией и их влияние на исход беременности и родов // Современные проблемы науки и образования. -2015. № 5.

URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22472> (дата обращения: 14.12.2017).

103. Свечников П.Д. Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом: автореф. дис. ... канд. мед.наук. СПб., 2000. 23 с.
104. Сидельникова В. М., Кирющенко П. А. Гемостаз и беременность. М.: Триада-Х, 2004. 206 с.
105. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика // Акуш. и гинекол. - 2014. -№ 6. - С. 4-9.
106. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? // Акушерство, гинекология, бесплодный брак. -2013.- № 2 (13).- С. 17- 24.
107. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии// Акуш. и гинекол. - 2015.- № 1.- С. 72-78.
108. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Акуш. и гинекол.- 2013. - №5. -С. 10-16.
109. Состояние системы гемостаза у беременных с гипертензивными нарушениями/ Кинжалова С.В., Пестряева Л.А., Макаров Р.А., Борисова С.В. // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2014.- №1(57). -С.70-74.
110. Статистика преэклампсии и эклампсии/ Гребенник Т.К., Рябинкина И.Н., Павлович С.В. и др. // Мать и дитя: материалы VIII Регионального научного форума. -Сочи, 2015. -С.163-164.
111. Степанова Р.Н., Косова А.С. Преэклампсия: современные подходы к прогнозированию и профилактике. Орел, 2016. 78 с.
112. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия: Руководство. М:ГЭОТАР-Медиа, 2010. 576 с.
113. Таюрская А.С. Частота преэклампсии и ранние специфические метаболические маркеры дизадаптации организма беременной при преэклампсии в условиях Крайнего Севера // Бюлл.ВСНЦ СО РАМН. -2013.- №6 (94). - С.71-73.
114. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Преэклампсия: диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие. Самара: ООО «Офорт», 2014. 80 с.

115. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности //Акуш. и гинекол.- 2011. -№2. -С. 8-15.
116. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства (Обзор литературы) /З.Е.Ержан, Р.М.Раева, Г.Н.Мошкалова и др.// Вестник КазНМУ. - 2013. -№ 4(1). -С. 33 – 35.
117. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов и др. // М., 1995. 244 с.
118. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных с артериальной гипертонией/ Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Смирнова В.А., Чижова Г.В. // Кардиология. -2010. -Т. 50, № 4.- С. 18-22.
119. Фролова О.Г., Павлович С.В., Гребенник Т.К. Статистика преэклампсии и эклампсии при современных параметрах учета рождений // Вестник РУДН, серия Медицина. -2014. -№2. -С.70-74.
120. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика // Акуш. и гинекол.- 2013. - № 10.- С. 4-11.
121. Чулков В.С. Особенности течения и исходов беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии // Асп.вестн. Поволжья. -2009. - № 7-8. -С. 75-79.
122. Шеманаева Т.В. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров эндотелиоза при гестозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.,2008. 24 с.
123. Шетикова О.В. Определение роли ангиогенных факторов в прогнозировании развития преэклампсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
124. Шилин Д.Е., Адамян Л.В., Шилин Д.А. Новое в профилактике преэклампсии. В кн.: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2009. С. 125-126.
125. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP – синдром. Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2002. 432с.

126. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии/ Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. //Акуш.и гинекол. -2008. -№5. -С.3-7.
127. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации/ Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э и др. СПб.: «Издательство Н-Л», 2003. 32.с
128. Ящук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии// Рос. вестн. акуш.-гинекол. -2010. -№10. -С. 17-19.
129. Andersgaard A.B., Acharya G., Mathiesen E.B.. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study// Am. J. Obstet. Gynecol. -2015. -Vol.12. -P. 205-209.
130. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia // Obstetrics and gynecology. -2002. -Vol.99(1).-P.159-167.
131. Adams J.C., Lawler J. The thrombospondins// Int. J. Biochem. Cell Biol.- 2014. Vol. 36. -P.961-968.
132. Agostinis C., Bossi F., Masat E. Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Pre-Eclampsia. Clin. Dev. Immunol. 2012. Vol.12, №4. P.211-218.
133. Amir A., Michael Paidas, Graciela Krikun. Preeclampsia, Hypoxia, Thrombosis, and Inflammation// J. Pregnancy. -2012.- Vol.24 (6).- P.311-315.
134. Anumba D. O. C., Robson S. C., Boys R. G. Nitric oxid activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. -2009. -Vol. 277 (2). -P. 848–854.
135. Aronow W.S. Current role of beta-blockers in the treatment of hypertension // Expert Opin. Pharmacother. -2010. -Vol.11. -P. 2599-2607.
136. Barte W. Alterations of immunologic pregnancies complicated by EPH-gestosis // Biol. Res. Pregnancy Perinatol. -2005.- Vol.6(2). - P.73-78.
137. Bashford M.T. Angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms among Hispanic patients with preeclampsias //Am. J. Obstet. Gynecol. - 2011. -Vol.184(7). -P.1345-1350.

138. Bellart J., Gilabert R., Angles A. Tissue factor levels and high ratio of fibrinopeptide A: D-dimer as a measure of endothelial damage // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* - 2009. - Vol.106 (7). -P.594-597.
139. Benigni A. Prostacyclin and thromboxane and the development of preeclampsia // *JAMA.* -2010.- Vol.283, iss.12. -P.1568.
140. Briceno-Perez C. Prediction and prevention of preeclampsia // *J. Hypertens. Pregnancy.* -2009. -Vol 28 (2). -C. 138-155.
141. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non_invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.*- 1992. -Vol. 340(88).- P. 1111–1115.
142. Chembess J.C., Furi L. Assotiation of maternal endothelial disfunction with preeclampsia // *J.of Am.Med.Association.* - 2015. -Vol. 285(12). -P.1607-1615.
143. Cines D.B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood.* - 2008. - Vol. 91 (10). -P. 3527-3561.
144. Conrad K.R., Davis A.K. Nitric oxide synthase activity in placentae from women with preeclampsia // *Placenta.* -2005. - Vol. 16, № 8. -P. 691 - 699.
145. Davies J. R., Fernando R., Hallworth S. P. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyser (PFA-100®) and thromboelastograph // *Anesth. Analg.* -2007. -Vol. 104. -P. 416- 420.
146. Davison J.M., Homuth V., Jeyabalan A. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia // *J. Am. Soc. Nephrol.* -2014. -Vol. 15.-P. 2440–2448.
147. Dennis A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists// *Anaesthesia.* -2012.- Vol. 67.№ 9. -P. 1009-1020.
148. Dilorio R., Marinoni E., Letizia C. Adrenomedullin, a new vasoactive peptide, is increased in preeclampsia // *Hypertension.* -1998. -Vol.32 (4).-P. 758-763.
149. Dilorio R., Marioni E., Emiliani S. Nitric oxide in preeclampsia.A lack of evidence for decreased production // *Eur. J. obstet. Gynecol. Reprod.Biol.* -2008.- Vol. 76 (1). -P. 65-70.
150. Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia// *Seminars in Perinatology.* -2009.- Vol.33(3). -P.130–137.

151. Eiland E., Nzerue C., Faulkner M. Preeclampsia // *J. Pregnancy*. -2012.- Vol.12. - P.586-578.
152. Elsheikh A., Creatsas G., Mastoracos G. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy// *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2011.- Vol.264 (4). - P.182-185.
153. Endovascular trophoblast and preeclampsia:a reassessment / R. Pijnenborg, L. Vercruyse, M. Hanssens, I. Brosens // *Pregnancy Hypertension:An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. - 2011. - Vol. 1, Issue 1. - P. 66–71.
154. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* - 2011.- Vol. 32, № 24. - P. 3147–3197.
155. Evans C.S., Gooch L., Fiona D. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia // *Hypertension*. -2011.- Vol 58(1). - P. 57-62.
156. Fabry I.G., Richart T., Chengz X. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy // *Acta Clun. Belg.* -2010.-Vol. 65(4).- P. 229-236.
157. Furchgott R.F., Iothianandat D. Endothelium dependent and independent vasodilatation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light// *Blood Vessels*.- 2001. - Vol. 28.- P. 52-61.
158. Gallery E.D., Rowe J., Campbell S. Secretion of prostaglandins and endothelin-I by decidual endothelial cells from normal and preeclamptic pregnancies: comparison with human umbilical vein endothelial cells // *Amer. J. Obstet. Gynaecol.*- 2005. Vol.173.- №5.- P.1157-1162.
159. George E.M., Granger J.P. Endothelin: Key mediator of hypertension in preeclampsia // *Am. J. Hypertens.*-2016.- Vol. 24.- P. 964-969.
160. Govers R., Rabelink T.J. Cellular regulation of endothelial oxide synthesis // *Am. J. Physiol.* -2001. -Vol. 280(2). -P. 193-206.

161. Granger J.P., Alexander B.T., Leinas M.T. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction // *Hypertension*. -2001. -Vol.38. -P. 718-722.
162. Gunnarsdóttir S.S., Guðmundsdóttir A., Hardardóttir H. Diabetes of type 1, pregnancy and glycemic control// *Laeknabladid*. -2016. -Vol. 99(7). -P.339-344.
163. Haemostatic reference intervals in pregnancy/ Szecsi P.B., Jorgensen M., Klajnbard A. et al.// *Thromb. Haemost.* -2010. -Vol. 103 (4).- P. 718-727.
164. Heffler L.A., Tempfer C.B., Moreno C. Endothelial-derived nitric oxide and angiotensinogen: blood pressure and metabolism during pregnancy// *Am. J. of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. -2000.- Vol.99 (6). - P. 501-505.
165. Heyl W. The role of soluble adhesion molecules in evaluating endothelial cell activation in preeclampsia // *J. Obstet. Gynecol.* -1999. -Vol.180(1).- P.I.P.68-72.
166. Jain A, Rohatgi P. Circulating immune complexes in preeclampsia // *J. Indian Med. Assoc.* -2011. -Vol.89(9). - P.251-253.
167. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy // *Front. Biosci (Elite Ed)*. -2015. -Vol. 3. - P. 1100-1108.
168. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review// *Lancet*. -2006.- Vol. 367. -P. 1066–74.
169. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia// *Hypertension*.-2011. -Vol 58(1). -P. 63-69.
170. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia // *Minerva Ginecol*. -2012. Vol.64(4).- P. 309-320.
171. Lamarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia// *J. Minerva Ginecol*. -2010. -Vol. 62, iss. 2. -P. 105-120.
172. Lampinen K.H., Ronnback M., Kaaja R.J. Impaired vascular dilatation in women with a history of pre-eclampsia// *J. Hypertens*. -2006. -Vol.24(4). -P. 751-756.

173. Lazdam M., Davis E.F., Lewandowski A.J. Working group report on high blood pressure in pregnancy // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.- 2013.- Vol. 3(2). -P. 75–88.
174. Lewinsky P.M. Autonomic imbalance in preeclampsia // *Obstet. and Gynecol.*- 2008.- Vol.91(6).- P.995-939.
175. Lowe D.T. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia // *Nitric Oxide*. -2000. -Vol 4(4).- P.441-458.
176. Magee L.A, Helewa M., Moutquin J.M. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* . -2008. -Vol.30(31).- P.1-48.
177. Magness R.R. Endothelial vasodilator prediction by uterine and systemic arteries // *J. of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.- 2001. -Vol.280 (2). - P.453-460.
178. Maternal plasma endothelin levels and fetal status in normal and preeclamptic pregnancies/ Furuhashi N., Kimurra H., Nagae H., Yajima A. // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2005. -Vol.39(2).- P. 88-92.
179. Maytt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta// *Placenta*.- 2010. -Vol.30. -P. 66-69.
180. Mizutani S. Effects of placental proteases on maternal and fetal blood pressure in normal pregnancy and preeclampsia // *Am.J. Hypertension*. -2006. -Vol.9(6). - P.591.
181. Monson J.P., Williams D.J. Osmoregulatory adaptation in pregnancy and its disorders // *J. Endocrinol.*- 2012.- Vol.132(1). - P.7-9.
182. Nezar M., El-Baky A., Soliman O. Endothelin-1 and leptin as markers of intrauterine growth restriction// *Indian. J. Pediatr.* -2009. -Vol. 76. -P. 485-488.
183. Nieuwiand R. Endothelial cell-derived microparticles are procoagulant // *Thromb. Haemost.*-2009. -Vol. 9. -P.95-95.
184. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia// *J. Perinat.Med.* -2011. -Vol. 39 (6). -P. 641-652.

185. Omar Farouque H.M., Meredith I.T. Relative contribution of vasodilator prostanoids, NO, and KATP channels to human forearm metabolic vasodilation// *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -2003. -Vol. 284. -P. 2405-2411.
186. Pettit F.B., Brown M.A. The management of pre-eclampsia: what we think we know// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* -2012. -Vol. 160(1). -P. 6-12.
187. Pouta A.M. The association of plasma endothelin with clinical parameters in preeclampsia// *Hypertension in Pregnancy.* -2008. -Vol.17(2). -P.135-145.
188. Preeclampsia / E.A.P. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // *Lancet.* - 2010.- Vol. 376. - P. 631–644.
189. Reduction of placental nitric oxide synthase activity in preeclampsia / Brennecke S.P., Gude N.M., Di Julio J.L., King R.G. // *Clin. Sci. (Colch.)* - 2007. -Vol. 93 (1). - P. 51-55.
190. Saijo Y. Altered sensitivity to a novel vasoconstriction for endothelin-I in myometrium and umbilical artery et women with severe preeclampsia// *Biochem. Biophys. Res. Commun.* -2001. -Vol.286(5). -P.964-967.
191. Slavik E., Prochazkova J., Prochazka M. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers// *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* - 2011. -Vol. 155(4). -P. 333-338.
192. Smith G.C., Crossley J.A., Aitken D.A. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of pre-eclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth// *Obstet. Gynecol.* -2007. -Vol. 109(6). -P.1316-1324.
193. Solo E., Romero R., Kusanovic J.P. 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// *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2012.- Vol. 25(5). -P. 498-507.
194. Steegers E.A., von Dadelszen P, Duvekot J.J. Pre-eclampsia// *Lancet.* -2010. -Vol. 376. -P.631–442.
195. Tikvica A., Kusan Jukic M. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia// *Coll. Antropol.* -2008. -Vol. 32(2). P. 565-570.

196. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO // *Press Med.* -2008. -Vol. 27 (21). - P. 106-114.
197. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study// *Circulation.* 2011. -Vol.104(5). -P.511-514.
198. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management//*Vasc. Health Risk Manag.* -2011.-Vol. 7. -P.467-474.
199. Vatsis H., Vasapotto B., Novetti G.P. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* -2008. -Vol. 31. -P. 55-64
200. Vazquez-Escobosa C., Perez-Medina R. Circulating immune complexes in hypertensive disease of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* -2003.- Vol.62(1).- P.45-48.
201. Wang A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis// *Physiology.* -2016. -Vol. 24. -P. 147-158.
202. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization, 2011. 38 p.
203. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study// *Br. Med.J.* - 2015. - Vol. 326 (7394).- P. 845.
204. Zafirovska K.G., Maleska V.T., Bogdanovska S.V . Plasma human atrial natriuretic peptide, endothelin-I, aldosterone and plasma-renin activity are increase in preeclampsia // *J. of Hypertension.*- 2009. -Vol.17(9). -P.1317-1322.