

ГЛАВА 4

ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

4.1 Системная эндотелиальная дисфункция – основа патогенеза артериальной гипертензии, вызванной беременностью

Артериальная гипертензия, вызванная беременностью (АГВБ) является полиорганной патологией, то есть оказывает негативное воздействие практически на все органы и системы организма матери (Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996). Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого заболевания до конца не изучены, но основные патологические процессы, происходящие в органах (плаценте, почках, головном мозге), сводятся к сосудистой эндотелиальной дисфункции (Lyall F., Greer J., 1994). В последнее время приоритет в исследовании гипертонических нарушений беременности сместился на изучение ранних стадий заболевания, начальных патофизиологических механизмов развития АГВБ (Стрижаков А. Н., Мусаев З.М., 1998; Мельников В. А., 2000). В настоящее время стало очевидным, что ключевым звеном патогенеза АГВБ является эндотелиальная дисфункция. Roberts J. M. был первым, в 1989 году выдвинув концепцию эндотелиальных нарушений, как основных в патологии развития АГВБ. С тех пор данная проблема активно разрабатывалась, и появилось большое количество теорий, объясняющих патогенез и патофизиологию этого заболевания, хотя и в настоящее время не только этиология и патогенез до конца не изучены, но и не существует эффективных методов скрининга или диагностики этого заболевания на ранней стадии развития, до конца не разработаны стандарты лечения для предотвращения прогрессирования болезни и методы профилактики (Мельников В. А., 2000). Тем не менее, во всех теориях (адаптационная, генетическая, иммунологическая, маточно-плацентарной дисфункции, нейрогенная, почечная и т. д.) сосудистые нарушения признаются основным звеном патогенеза АГВБ.

В основе механизма, обеспечивающего постоянство маточно-плацентарного кровотока в ходе беременности, лежит снижение преплацентарного сопротивления току крови. Плацентация начинается с взаимодействия цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3-4 недели вневорсинчатый трофобласт постепенно инвазирует стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. Взаимодействие между эндометрием и

трофобластом определяется активностью гормонов и факторов роста. Децидуальные изменения регулируются уровнем эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста в ткани эндометрия. Пролиферативная активность трофобласта значительно зависит от прогестерона и пролактина. На следующем этапе формирования плаценты происходит трансформация спиральных артерий матки в маточно-плацентарные сосуды. Инвазия трофобласта распространяется в миометральные сегменты спиральных артерий. Ко второму триместру беременности эндотелиальный и гладкомышечный слои полностью замещаются фибриноидом. В результате этого сложного процесса оболочка спиральных артерий оказывается полностью лишённой гладкомышечных элементов и становится нечувствительной к действию различных эндогенных прессорных агентов. Описанные изменения являются неотъемлемым признаком нормальной беременности и получили название «фибриноидный некроз стенки» (Pijnenborg R., 1988). Завершение морфологических изменений спиральных артерий происходит к 16 неделям и, таким образом новообразованные плацентарные сосуды лишаются способности к сокращению (Аржанова О. Н., 1997; Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996; Sibai B. M., Mabie W. C., 1991). Принято считать, что патологические изменения происходят в области плацентарной площадки (Roberts J. M., Redman C. W. G., 1993). Ведущей в настоящее время является иммуногенетическая теория.

Развитие АГВБ ассоциируется с отсутствием или неполным вторжением трофобласта в область спиральных артерий, то есть, когда инвазивная способность трофобласта снижена или процесс инвазии охватывает спиральные сосуды неравномерно. Именно иммунное повреждение плаценты вызывает неспособность трофобласта активно врастать в стенки спиральных артерий субплацентарной зоны матки (Vinatier D., Monnier J.C., 1995; Kenny L.C., Baker P.N., Kendall D.A. et al, 2002). Значение придается различным изоантигенам гистосовместимости: HLA-D17, HLA-D7 и так далее. Предполагается сочетание HLA гомозиготности и дефекта в рецессивном гене иммунологического ответа (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998). В частности, идентичность супругов по HLA-АГ (human leucocytic antigen) сопровождается изменением функциональной активности лимфоцитов децидуальной оболочки. В результате отсутствия достаточного иммунного распознавания лимфоцитами матери эмбриона, происходит снижение супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов, увеличение содержания иммуноглобулинов класса G и активация естественных клеток-киллеров, ряда факторов неспецифической резистентности организма. Подтверждением этого является повышение индекса резистентности нейтрофилов, их активности (Zusterzeel P. L., Wanten G. J., Peters W. H. et al, 2001). Активированные нейтрофилы служат источником

поступления веществ, выступающих в роли медиаторов сосудистых нарушений. Такие вещества обнаруживаются в содержании гранул нейтрофилов, в том числе эластаза и прочие протеазы (Greer I. A., Dawes J., Johnstone T. A., Calder A. A., 1991). Образуются повышенные концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и отложение их в сосудах плаценты, почек, ведущие к активации кининов, повышению уровня тромбосана, отложению фибрина. Изменения иммунного статуса влияют на функциональную активность тромбоцитов. Антитела, ЦИК, фиксируясь на тромбоцитах, активизируют их, повышая их адгезивную и агрегационную активность, вызывая дегрануляцию, что приводит к высвобождению АДФ, серотонина и других биологически активных веществ.

В результате, в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура и адренергическая иннервация, и, следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998). Вследствие несоответствия потребностей кровоснабжения и перфузионных возможностей артериальной сети возникает ишемия плаценты. Недостаточное снабжение оксигенированной кровью межворсинчатого пространства оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта, что индуцирует процессы свободнорадикального окисления (Dekker G. A., Kraayenbrink A. A., 1991).

Недостаточное поступление кислорода и дефицит продукции эндотелиальных факторов релаксации под влиянием кислородных свободных радикалов приводит к истощению энергетических резервов клеток и нарушению структуры сосудов. По мере истощения запасов АТФ, сосудистые клетки реализуют свои потребности в энергии за счет процессов анаэробного гликолиза (Шалина Р. И., 1997). Эндогенные источники энергии нуждаются в усиленном притоке Ca^{2+} в цитозоль клеток из внутриклеточных депо. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клеток приводит к высвобождению мощнейшего эндогенного вазоконстриктора – эндотелина (Аржанова О. Н., 1997). Вероятно, эклампсия, представляющая собой контрактуру поперечнополосатой мускулатуры, обусловлена массивным перемещением Ca^{2+} в клетку; в эксперименте Mg^{2+} , являющийся антагонистом Ca^{2+} , предотвращает развитие этого процесса, поэтому Mg^{2+} оказывает противосудорожный эффект у беременных с эклампсией (Савельева Г. М., Шалина Р. И., Дживелегова Г. Д., 1995; Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998:). Таким образом, увеличение продукции свободных кислородных радикалов в эндотелии провоцирует высвобождение эндотелина и вазоспазм. На фоне гипоксии в тканях и в крови происходит активация перекисного окисления липидов и фосфолипаз с образованием токсических радикалов и снижением полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к дисбалансу арахидонового каскада и к преимущественному

синтезу тромбоксана (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998). Производными С-20 полиненасыщенных жирных кислот являются простаноиды – биорегуляторы липидной природы. Они моделируют в клетках-мишенях уровень циклических нуклеидов – универсальных внутриклеточных биорегуляторов обменных процессов (рис. 39).

В последние годы было показано, что при АГВБ развивается синдром системного воспалительного ответа с характерным изменением иммунного состояния (Wolf M., Kettle E., Sandler L. Et al, 2001), цитокиновым каскадом, нарушениями гемостаза и возможной бактериальной транслокацией (Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А., 1997; Серов В. Н., 2003).



Рисунок 39 – Схема патогенеза мембранных нарушений по Савельевой Г.М.

Таким образом, гипоксия, развивающаяся в маточно-плацентарном комплексе, вызывает локальное поражение эндотелия с выделением цитотоксических факторов (эндотелин), которые ведут к его генерализованному повреждению и активации агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, к нарушению синтеза вазоактивных веществ – простаглицлина и тромбосана. На данном фоне развивается гиперфункция коры надпочечников, что способствует избыточному синтезу ренина-ангиотензина в почках, повышенному образованию альдостерона, холестерина, что ведет к эндотелиозу, эндартерииту, гипертензии, прогрессирует вазоспазм, формируется комплекс микроциркуляторных нарушений. Сужаются прекапиллярные артерии, нарушается посткапиллярный кровоток, что ведет к расстройству микроциркуляции, снижению тканевой перфузии и развитию гипоксических изменений в тканях (Керимова Н. Р., 2003).

Развитие АГВБ может происходить и при нормальном процессе инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки, но и в этом случае основным патогенетическим звеном АГВБ является дисфункция эндотелия сосудов. Причиной нарушения функции эндотелия, кроме нарушения инвазии цитотрофобласта, могут быть различные эндогенные и экзогенные факторы (Козляткина А. Ю., 2004). Теория гемодинамической адаптации (Охапкин М. Б., Серов В. Н., Лопухин В. О., 2002) показывает, что в основе преэклампсии лежит генетический дефект метаболизма, приводящий к недостаточной активности ангиотензина II, и, как следствие этого, к уменьшению секреции альдостерона, снижению активности симпатoadреналовой системы, повышению тонуса блуждающего нерва и уменьшению секреции антидиуретического гормона. Несостоятельность эндокринного механизма пополнения и поддержания необходимого внутрисосудистого объема жидкости вызывает нарастание относительной гиповолемии с ростом срока гестации. При достижении определённой критической величины гиповолемии падение давления в сосудах приводит к сокращению гладких мышц и вазоспазму или даже к окклюзии сосуда. Вазоспазм является причиной повреждения эндотелия сосудов, что приводит к снижению продукции простаглицлина и оксида азота, активации тромбоцитов, нарушению баланса простаглицлин-тромбосан и «замыканию» порочного круга вазоспазм-эндотелий (Охапкин М. Б., Серов В. Н., Лопухин В. О., 2002).

Brown M. (2003) рассматривает основные физиологические расстройства при АГВБ как триаду: интенсивный вазоспазм, местная или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, сокращение плазменного объема. Конечный результат этой триады патологических изменений – недостаточная перфузия органа. Недостаточное кровоснабжение жизненно важных органов определяет признаки и симптомы АГВБ.

Гипертензия является ранним признаком гипертонических нарушений беременности. Обычно явное повышение АД не появляется до второй половины беременности, но изменения сосудистой реактивности можно выявить уже в 20 недель (Мельников В.А., 2000). Многочисленные исследования показывают, что у женщин, у которых впоследствии разовьются гипертонические нарушения беременности, имеется несколько повышенное диастолическое давление (более 70 мм рт. ст.) уже во втором триместре (Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000). Кроме того, гипертензия может быть лабильной и сопровождаться сглаживанием или даже извращением нормального циркадного ритма АД. Как правило, АД не отличается стабильностью в состоянии покоя, причем в зависимости от колебаний АД и меняется суточный биологический ритм (Greer I. A., 1993). Сначала происходит сбой в падении АД в ночное время суток, а затем, особенно в тяжелых случаях, наблюдается обратная тенденция, когда давление начинает расти во время сна. Также имеет место ненормальное повышение восприимчивости к циркулирующему в крови адреналину и норадреналину. Если сосуды у здоровых беременных женщин имеют снижение прессорной реактивности на ангиотензин II (АII), который обладает потенциальными сосудосуживающими свойствами, то у женщин с АГВБ формируется повышенная восприимчивость к этому гормону (de Jong C. L. D., Dekker G. A., Sibai B. M., 1991). Причем эти изменения могут произойти за несколько месяцев до явного повышения АД, хотя такая реактивность подтверждена не всеми исследователями.

Сердце обычно остается неповрежденным при АГВБ. Сердечная декомпенсация может ее осложнить, но в большинстве случаев это связано с предшествующим заболеванием сердца. В целях изучения состояния гемодинамики проводилось довольно много исследований с использованием как инвазивных (Veille J. C., Hosenpud J. D., Morton J. M., 1987; Easterling T. R., Watts D. H., Schmucker B. C., Benedetti T. J., 1987; Masaki D. I., Greenspoon J. S., Ouzouman J. G., 1989), так и неинвазивных (Cotton D. B., Gonik B., Dolman K. F., 1984; Cotton D. B., Lee W., Huhta J. C., Dolman K. F., 1988; Groenedijk R., Trimbos J. B. M. J., Wallenburg H. C. S., 1984; Mabie W. C., Ratts T. E., Sibai B. M., 1989) методов исследования. Но интерпретировать эти исследования довольно трудно, так как варьировались такие факторы: срок беременности, состав обследуемых больных, тяжесть болезни, наличие сопутствующей патологии, интенсивность проводимой терапии. Поэтому результаты этих исследований весьма сильно различаются (например: системное сосудистое сопротивление в норме или очень высокое, сердечный индекс в норме или занижен).

Изменения, происходящие в почках, описываемые как гломерулярно-капиллярный эндотелиоз, характеризуются набуханием гломерул, сужением просвета гломерулярных

капилляров и депонированием фибрина в эндотелиальных клетках (National High Blood Pressure Education Program, 2000.). Уменьшаются скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, но так как функция почек в норме при беременности возрастает на 35-50%, уровень креатинина может оставаться в пределах нормы. Клиренс уратов снижается, что приводит к гиперурикемии, которая является важным маркером АГВБ. Протеинурия обычно появляется позже и она неселективная, то есть повышенная проницаемость способствует повышению концентрации в моче высокомолекулярных белков (трансферрина и глобулинов). Характерна гипокальциурия, тогда как нормальная беременность сопровождается повышенной экскрецией кальция с мочой. Могут быть преходящие нарушения экскреции натрия. Развитие почечной недостаточности регистрируется редко (острый тубулярный некроз) и она обратима, что имеет благоприятный прогноз (Sibai В. М., Villar М. А., Mabie В. С., 1990); крайне редко случается кортикальный некроз, приводящий к устойчивой почечной недостаточности. Как правило, гиповолемия, ДВС, отслойка плаценты предшествуют развитию почечной недостаточности.

Повреждение печени может проявляться от изолированной ферментемии до развития тяжелых осложнений - HELLP-синдрома (гемолиз, высокий уровень печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов), субкапсулярного кровотечения и разрыва печени – сопровождаемых высокой материнской смертностью. Эти изменения происходят из-за гепатоцеллюлярного некроза, субкапсулярных кровоизлияний и депонирования фибрина в синусоидных капиллярах печени (Arias F., Mancilla-Jimenez R., 1976).

Патогенез изменений в центральной нервной системе остается до конца не выясненным. Считается, что изменения ЦНС обусловлены основными патогенетическими механизмами: вазоспазмом церебральных артерий (Riskin-Mashiah S, Belfort MA, Saade GR, Herd JA., 2001), ишемией, отеком головного мозга в затылочной области (Cunningham F. G., Fernandez C. O., Hernandez C., 1995). В последнее время появились данные исследований головного мозга с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР), выявившие изменения, характерные для очаговой ишемии (Schwaighofer В. W., Hesselink J. R., Healy M. E., 1989). Нарушения в ЦНС могут приводить к развитию эклампсии, которая проявляется головной болью, головокружением, зрительными нарушениями, судорожным синдромом (Barton J. R., Sibai В. М., 1991).

Тромбоцитопения при АГВБ обнаруживается весьма часто, по данным Kelton J. G., Hunter D. J. S., Neame P. B. (1985) у 1/3 всех пациенток, хотя редко бывает тяжелой. Причиной тромбоцитопении считаются иммунологические процессы и отложение тромбоцитов на поврежденном эндотелии (Ballegger V. C., Spitz B., De Baene L. A., Van

Assche A. F., Hidajat M., Criel A. M., 1992). С помощью специальных тестов можно обнаружить также повышение концентрации фибринопептида, повышение уровня фактора фон Виллебранда, пониженное содержание антитромбина III, высокую активность фактора VIII (Redman C. W. G., Denson R. W. E., Beilin L. J. et al, 1997), что свидетельствует об активации каскада свертывания.

Таким образом, ключевым звеном патогенеза АГВБ является дисфункция эндотелия (Супряга О. М., 1995; Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996; Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н., 1997; Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998; Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Шалина Р. И., Мурашко Л. Е., Дюгеев А. Н., 2001; Savvidou M. D., Hingorani A. D., Tsikas D., et al, 2003)). Системная дисфункция эндотелия приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции и развитию ишемии в тканях и органах. Морфологические изменения вследствие длительной ишемии приводят к развитию полиорганной дисфункции, что и обуславливает клинику заболевания.

Поскольку АГВБ является ведущей причиной материнской и перинатальной смертности, представляется необходимой диагностика этого заболевания на ранних этапах. На современном уровне развития медицины не существует идеального диагностического теста, позволяющего установить или исключить диагноз АГВБ. Скорее мы можем распознать ее как синдром, нежели определенно диагностировать болезнь (Redman C.W.G., Roberts J. M., 1993). Традиционно синдром включает в себя: гипертонию, протеинурию, отеки. Диагностическая ценность периферических отеков у беременных не велика, поэтому в настоящее время они не включены в критерии - многие специалисты считают безотечную форму наиболее неблагоприятной и опасной (Shibai B. M., Villar M. A., Mabie V. C., 1990); протеинурия может отсутствовать, а отсутствие гипертонии, или мягкая форма артериальной гипертензии не исключают развития эклампсии.

Развитие клинических симптомов отличается непредсказуемостью момента перехода в кризис, не позволяя прогнозировать течение заболевания. Начавшийся патологический процесс не остановится, а всегда будет прогрессировать (Сидорова О. И., 2003). Поэтому для принятия своевременных мер необходимо диагностировать заболевание в доклинической фазе. В последнее время акцент смещен на изучение патогенеза и диагностирование гестоза на ранних сроках беременности, что позволяет эффективно использовать профилактическое лечение (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998; Кулаков В. И., Мурашко Л. Е., 1998). Прогнозирование и выявление факторов риска у женщин привело к снижению как частоты гестоза, так и его осложнений (Линева О. И., Гильмиярова Ф. Н., Спиридонова Н. В., 1998).

Для возможно более раннего выявления АГВБ могут быть использованы: измерение АД в середине беременности, определение систолодиастолического индекса, среднего артериального давления, пульсового давления, асимметрии показателей артериального давления, суточный мониторинг АД (для регистрации извращенного циркадного ритма, ночного повышения АД, исключения синдрома «белого халата») (Бартош Л.Ф., Дорогова И. В., 2007,). Этот метод, учитывая сложность техники и высокую стоимость оборудования, не может быть использован для скрининга, лишь по индивидуальным показаниям. В прошлом широко использовался тест с поворотом на спину (roll-over test). Этот тест проводится с 28 по 32 нед. беременности, и заключается в измерении АД, сначала лежа на левом боку, а затем на спине через 5 минут. Тест считается положительным при подъеме диастолического давления на 20 мм и больше после поворота на спину. В последних исследованиях не показано достаточной эффективности этого теста в плане предсказания развития АГВБ (Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г., 2002; Кобалава Ж. Д., Гудков К. М., 2004).

У беременных в группах риска развития АГВБ биохимические и биофизические нарушения появляются в доклинической стадии заболевания. При этом развиваются нарушения микроциркуляции, в частности меняются реологические и коагуляционные свойства крови. Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Шалина Р. И., Мурашко Л. Е., Дюгеев А. Н. (2001) разработали критерии диагностики в I-II триместрах беременности:

- прогрессивное снижение тромбоцитов (до $160 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее)
- гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза
 - а) повышение агрегации тромбоцитов до 76%
 - б) уменьшение АЧТВ менее 20,0 с
 - в) гиперфибриногенемия до 4,5 г/л
- снижение уровня антикоагулянтов
 - а) эндогенного гепарина до 0,07 ед
 - б) антитромбина III до 63%
- лимфопения (18% и менее)
- активация перекисного окисления липидов
- снижение уровня антиоксидантной активности крови
- нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла

О доклинической стадии заболевания свидетельствует наличие 2 - 3 признаков.

Из результатов лабораторных тестов имеют также значение: повышение уровня мочевой кислоты - хотя этот показатель является довольно поздним в течение болезни.

Протеинурия, повышение уровня ферментов печени, повышение креатинина являются признаками клинического развития болезни.

В научной литературе предлагается использовать различные лабораторные показатели (Dekker G. A., Sibai B. M., 1991), например: чувствительность к ангиотензину II (de Jong C. L. D., Dekker G. A., Sibai B. M., 1991; Takimoto E., Ishida J., Sugiyama F. et al, 1996), экскреция кальция с мочой, калликреин мочи, фибронектин плазмы (Taylor R. N., Crombleholme W. R., Freidman S. A., Janes L. A., Casal D. C., Roberts J. M., 1991), активация тромбоцитов (Janes S. L., Goodall A. H., 1994), гомоцистеин плазмы (Cotter A. M., Molloy A. M., Scott J. M., Daly S. F., 2001). Однако практическая ценность их для отдельных пациенток не доказана.

Помимо клинико-лабораторных критериев для прогнозирования и диагностики АГВБ также используются методы исследования кровообращения в различных органах.

Большое диагностическое значение имеет исследование параметров центральной и периферической гемодинамики. Эти показатели могут быть определены такими неинвазивными методами как реографический и ультразвуковой. На сегодняшний день у беременных женщин с АГВБ установлены различные варианты изменений центральной и периферической гемодинамики: от эукинетического до гиподинамического. Последний относится к крайне неблагоприятным прогностическим признакам, как для матери, так и для плода и новорожденного.

Мельников В. А. (2000) предлагает алгоритм скринингового обследования системной и регионарной гемодинамики в активном ортостазе и горизонтальном положении на боку у беременных на ранних сроках беременности (изменение ОПСС, изменение диастолического артериального давления, изменение резистентности сосудов головного мозга, грудной клетки, брюшной области и нижних конечностей) с помощью тонометрии, тетраполярной реографии и импедансометрии.

Одним из наиболее эффективных методов диагностики риска развития АГВБ считается ультразвуковая доплерография маточных артерий (УЗДГ) (Arduini D., Rizzo G., Romanini C., Mancuso S., 1987; Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В., Григорян Г. А., 1990; Campbell S., Kurdi W., Harrington K., 1995; Кобалава Ж.Д., Гудков К. М., 2004). УЗДГ глубоководных дугообразных артерий на 16-18 неделе гестации может выявить нарушения, связанные с проникновением трофобласта в спиральные артерии (Steel S. A., Pearce J. M., McParland P., Chamberlain G. V. P., 1990, Voigt HJ, Becker V., 1992; Uzan M., Uzan S., Breart G. et al., 1992). Этот метод помогает диагностировать даже незначительные отклонения маточно-плацентарного кровотока (Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S., 2001; Murakoshi T., Sekizuka N., Takakuwa K. et al., 1996). В настоящее время именно

УЗДГ маточных артерий получила широкое распространение, как метод скрининга при обследовании беременных.

С целью прогнозирования развития АГВБ в последнее время активно исследуется роль генетических факторов. Несмотря на то, что генетическая предрасположенность к АГВБ отмечалась многими исследователями (Cooper D. W., Bronnecke S. P., Wilton A. N., 1993; Haig D., 1993), до сих пор окончательно не решен вопрос, какие гены предрасполагают к этой патологии. Очевидно, что это мультифакториальное (полигенное) заболевание. Исследуется роль различных генетических дефектов в этиологии АГВБ (Witt CS, Whiteway JM, Warren HS et al, 2002; Lachmeijer A. M., Arngrimsson R., Bastiaans E. J. et al, 2001; Lee X., Keith J. C. Jr., Stumm N. et al, 2001). К ним относятся изменения гена ангиотензин-превращающего фермента, генов NO-синтетазы – NOS3 и NOS2, гена рецептора ангиотензина II – AT2P1, системы HLA. Доказанным этиологическим фактором развития и прогрессирования АГВБ являются тромбофилические состояния – антифосфолипидный синдром, мутация Лейдена, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, синдром Дауна (Banerjee S, Smallwood A, Nargund G, Campbell S., 2002). Тестирование полиморфизма генов, определяющих предрасположенность к АГВБ, поможет выявить женщин с повышенным риском развития заболевания, что позволит вовремя начать индивидуальную профилактику этого серьезного осложнения беременности.

4.2 Нарушение поток-зависимой вазодилатации как предиктор АГВБ

Методы исследования функции эндотелия являются наиболее перспективными, так как увеличение маркеров эндотелиальной дисфункции предшествуют клиническому проявлению АГВБ за недели и месяцы (Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н., 1997; Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др., 2003; Блощинская И. А., 2003). Определение специфических маркеров дисфункции эндотелия позволяет установить факт ее развития до появления выраженных клинических симптомов и определить степень ее тяжести. Исследование состояния эндотелия у беременных способствует своевременному выявлению пациенток, нуждающихся в профилактике и лечении АГВБ.

В методических рекомендациях под редакцией Э. К. Айламазяна НИИ акушерства и гинекологии и СПб гос. медицинского университета (2003) предлагается составление эндотелиограммы, в которую включены методы определения: количества циркулирующих эндотелиоцитов, содержания фактора Виллебранда, уровня тканевого активатора и его ингибитора 1 типа, тромбомодулина в плазме, адгезивной активности лейкоцитов,

концентрации цитокинов в крови. Наиболее целесообразно использовать метод определения количества циркулирующих эндотелиоцитов, так как он прост, информативен и доступен. При повреждении эндотелия в кровотоке появляются десквамированные эндотелиальные клетки, их количество отражает степень поражения сосудов и позволяет судить о тяжести заболевания. Метод основан на выделении эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением АДФ (Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д., 2001; Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др., 2003).

Тезиков Ю. В., Мельников В. А., Липатов И. С. (2001) разработали методы иммунологического мониторинга повреждения эндотелия у беременных группы высокого риска в отношении реализации гестоза и прогнозирование его тяжёлых форм с использованием перекрестных моноцитарных проб.

Давидович И. М. с соавторами (2003) для определения функции эндотелия использовали изучение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, определение содержания эндотелина 1,2 в плазме крови и стабильных метаболитов оксида азота (NO) в моче. Было выявлено нарушение ЭЗВД плечевой артерии в сочетании с высоким уровнем эндотелина 1,2 у беременных с АГВБ. Блощинская И. А. (2003), используя радиоиммунный, флуориметрический и спектрофотометрический методы выявила характерный для АГВБ дисбаланс основных маркеров функционального состояния эндотелия: повышение активности прессорных (эндотелин 1,2, АПФ) и снижение содержания депрессорных (NO) факторов, - что является свидетельством развития эндотелиальной дисфункции. Также Блощинская И. А., Пестрикова Т. Ю., Давидович И. М. и др. (2003) изучали микроциркуляцию с помощью бульбарной микроскопии (конъюнктивальный индекс) для доклинического прогнозирования АГВБ.

Исходя из современных данных о патогенезе и патофизиологии АГВБ, которая представляет собой динамический процесс, целесообразно определить скрининговые методы ранней диагностики АГВБ для использования в практической медицине.

С целью оптимизации диагностики АГВБ и выявления изменений сосудистой реактивности у беременных нами обследовано 162 женщины фертильного возраста. Из них 25 небеременных и 137 беременных женщин на различных сроках гестации с неосложненным течением беременности и страдающие АГВБ. Группу А составили 36 женщин с физиологическим течением беременности 25 и более недель гестационного срока. В группу Б вошли 34 беременных с АГВБ с таким же сроком гестации. Дальнейшее исследование спланировано как проспективное. Целью его было установить клиническую значимость параметров ФПГ для ранней диагностики АГВБ. В нем приняло участие 67

беременных, обследованных в срок с 14 до 20 недели. Последующее наблюдение вплоть до родов, позволило их разделить на группу В, в которой беременность протекала без осложнений (57 пациенток) и группу Г, в которой в последствии диагностирована АГВБ (10 беременных). Срок беременности определяли от первого дня последней менструации, учитывая данные бимануального исследования в женской консультации и ультразвукового исследования в ранние сроки беременности.

Группу контроля составили 25 практически здоровых женщин от 22 до 34 лет, средний возраст их: $27,2 \pm 0,97$ лет, не отличался от обследованных в основных групп. На момент обследования артериальное давление у них не превышало 120 и 80 мм рт. ст.

Первым этапом нашего исследования была оценка АД. У беременных ДАД, АДср. значительно ниже, а ПД выше, чем у небеременных женщин сопоставимого возраста.

Таблица 22

Параметры АД в обследованных группах

Параметры	Гр.контр. (M ± m)	Гр.А (M ± m)	Гр.Б (M ± m)	Гр.В (M ± m)	Гр.Г (M ± m)
САД, мм рт. ст.	110,60 ± 2,09	101,16 ± 1,29	133,87 ± 2,00**	100,95 ± 1,39	107,00 ± 3,18
ДАД, мм рт. ст.	73,60 ± 1,65	56,43 ± 1,23*	82,58 ± 1,78*	55,68 ± 1,52*	56,50 ± 3,17
ПД, мм рт. ст.	37,00 ± 1,00	44,73 ± 1,37*	50,32 ± 2,56**	45,27 ± 1,45*	50,50 ± 3,29
АДср, мм рт. ст.	85,93 ± 1,74	71,34 ± 1,07*	99,35 ± 1,68**	70,77 ± 1,31*	73,33 ± 2,77

где * - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Эти гемодинамические изменения связаны с системной вазодилатацией. В то же время у беременных фактически вдвое увеличивается объем циркулирующей крови и сердечный выброс (Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г., 2002) возрастает на 40% . В группах беременных с физиологическим течением беременности и беременных с доклиническим течением АГВБ со сроком гестации до 20 недель показатели АД достоверно не отличались, имелась тенденция к более высоким цифрам САД, ДАД, ПД и АДср. в группе беременных с доклиническим течением АГВБ. В группе беременных с клиническими проявлениями АГВБ (со сроком гестации более 20 недель) показатели АД были достоверно выше, чем у беременных с неосложненным течением беременности, хотя у некоторых женщин с АГВБ на момент осмотра показатели АД были нормальные. Это связано с тем, что АД не является стабильным, подвержено значительным колебаниям в течение суток. Сначала происходит сбой в падении ночного АД, а в тяжелых случаях давление начинает даже расти во время сна (Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996). Таким образом, существует проблема чувствительности и специфичности, невысокой

положительной предсказательной ценности стандартного метода случайного измерения АД для постановки диагноза артериальной гипертензии и определении степени риска для матери и плода (Кобалава Ж. Д., Гудков К. М., 2004).

Определенный интерес представлял тест с поворотом на спину (roll-over test), который мы проводили всем беременным в сроке гестации 28-32 недели. Тест считается прогностически неблагоприятным в плане развития АГВБ при повышении ДАД на 20 мм рт. ст. и более после поворота на спину. В среднем у женщин с физиологическим течением беременности ДАД повысилось на $12,92 \pm 2,08$ мм рт. ст., а у женщин с АГВБ – на $22,31 \pm 2,17$ мм рт. ст., свидетельствуя о выраженном росте периферического сосудистого сопротивления (табл. 23). Тем не менее, у 33,33% женщин с неосложненной беременностью и 84,16% беременных с АГВБ проба с поворотом была положительна. Несмотря на то, что этот тест ранее считался высоко специфичным, в настоящее время исследованиями доказана не достаточная его эффективность в плане диагностики АГВБ.

Таблица 23

Параметры АД в ходе пробы с поворотом у беременных в сроке 28-32 недели в группах А и Б

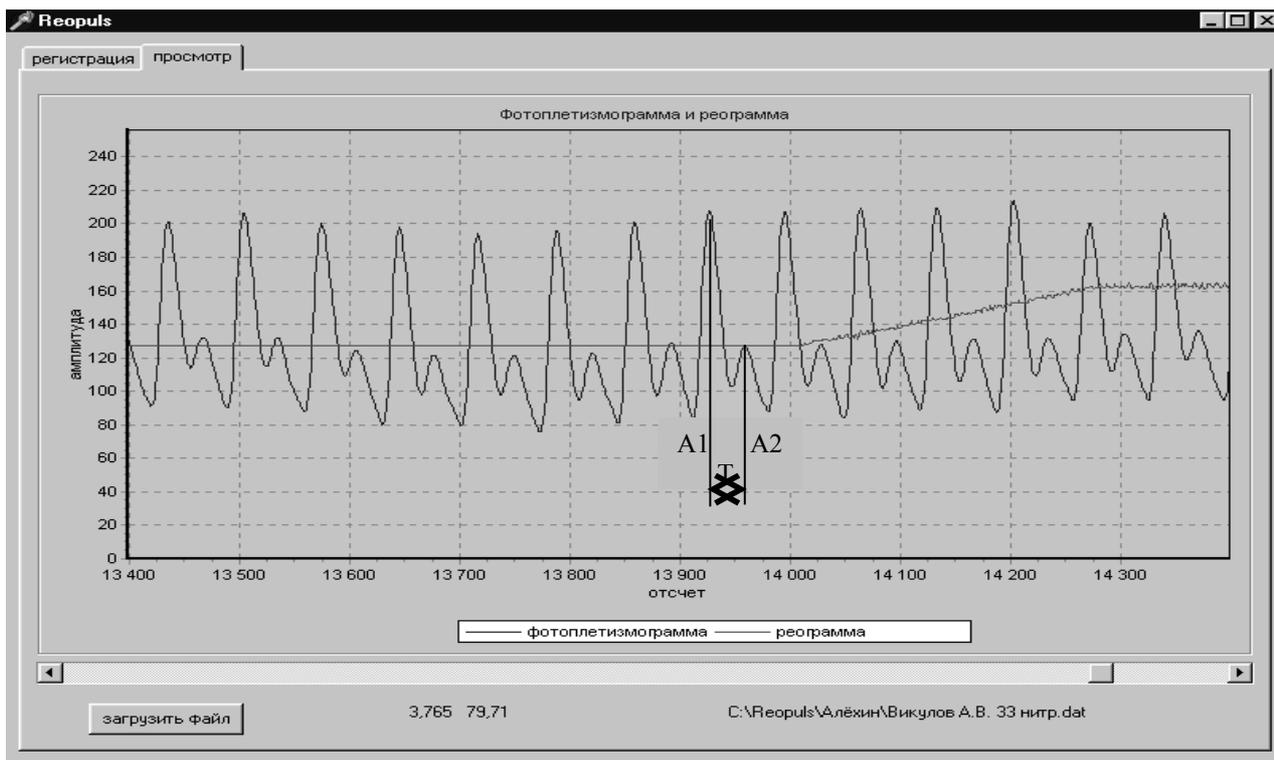
Параметры	Гр А (М ± m)		Гр Б (М ± m)	
	на боку	на спине	на боку	на спине
САД, мм рт. ст.	$103,38 \pm 2,86$	$112,08 \pm 2,69^{**}$	$131,54 \pm 4,98$	$141,92 \pm 3,46^{***}$
ДАД, мм рт. ст.	$57,50 \pm 2,27$	$70,42 \pm 2,76^{***}$	$81,15 \pm 3,54$	$103,46 \pm 3,73^{***}$
ПД, мм рт. ст.	$45,83 \pm 2,64$	$41,67 \pm 2,35$	$48,08 \pm 5,32$	$38,08 \pm 4,02$
АДср, мм рт. ст.	$72,78 \pm 1,75$	$84,31 \pm 2,50^{***}$	$97,18 \pm 3,91$	$112,69 \pm 3,62^{***}$

*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с параметром в группе, измеренным в положении на боку

Далее 31 женщине была проведена УЗДГ. Этот метод в настоящее время считается одним из наиболее эффективных для диагностики состояния беременной и плода и широко внедряется в практику. Несмотря на это, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность по данным разных авторов значительно варьируют (Агеева М. И., Озерская И. А., Никифорова Е. А., Москвина Т. Г. и др., 2004). В нашем исследовании в группе женщин с неосложненным течением беременности нарушение кровотока (НК) в системе мать-плацента-плод не выявлено у 61%, НК 1А – у 27%, НК 1Б – у 11%, НК 2ст. не определялось. Из 13 женщин с АГВБ НК 0ст. диагностирована у 1 женщины, НК 1А – у 38%, НК 1Б – у 30% ,(p <

0,01) , НК 2 – у 23%, ($p < 0,01$). Между результатами УЗДГ и наличием или отсутствием АГВБ выявлена корреляционная зависимость (сопряженность качественных признаков равна 0,6, уровень значимости 0,009).

Следующим этапом нашего исследования была оценка параметров ФПГ у здоровых небеременных женщин и женщин на разных сроках беременности, как с не осложненным течением беременности, так и с АГВБ. Было выявлено, что исходные значения параметров ФПГ всех беременных отличаются от параметров ФПГ небеременных женщин более высокими значениями времени отражения Т и более низкими значениями индекса отражения ИО (рис. 41). Очевидно, что эти изменения вызваны снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (Шехтман М. М., 1999; Мельников В. А., 2000), которое зависит от снижения артериального тонуса и увеличения кровотока. Снижение ОПСС связано с образованием маточного круга кровообращения с низким сопротивлением и действием эстрогенов, прогестерона, предсердного натрийуретического фактора и пролактина, обладающих вазодилатирующим эффектом, (Елисеев О. М., Шехтман М. М., 1997; Шехтман М. М., 1999). Отмечается так же повышенное содержание оксида азота и сниженное содержание эндотелина 1,2 у беременных (Давидович И.М., Блощинская И. А., Петричко Т. А., 2000). Предполагается, что снижение эндотелина 1,2 в плазме представляет собой адаптационный физиологический процесс (Давидович И.М., Блощинская И. А., Петричко Т. А., 2000). Малые концентрации эндотелина 1 через активацию рецепторов типа ET-B приводят к высвобождению из эндотелия вазодилатирующих факторов (NO), которые приводят к расширению сосудов (Гомазков О. В., 2000). Ниже показан экран прибора, демонстрирующий выраженное увеличение времени задержки отраженной волны (Т) и уменьшение ее амплитуды (A_2).



ИО= 31,6%, T= 302 мс.

Рисунок 40 – Экран компьютера. Исходная ФПГ беременной из гр.А.

Исходные параметры ФПГ не отличаются у беременных с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ. Вероятно, это связано с тем, что базальный тонус сосудов поддерживается оксидом азота, содержание которого у беременных с АГВБ остается нормальным.

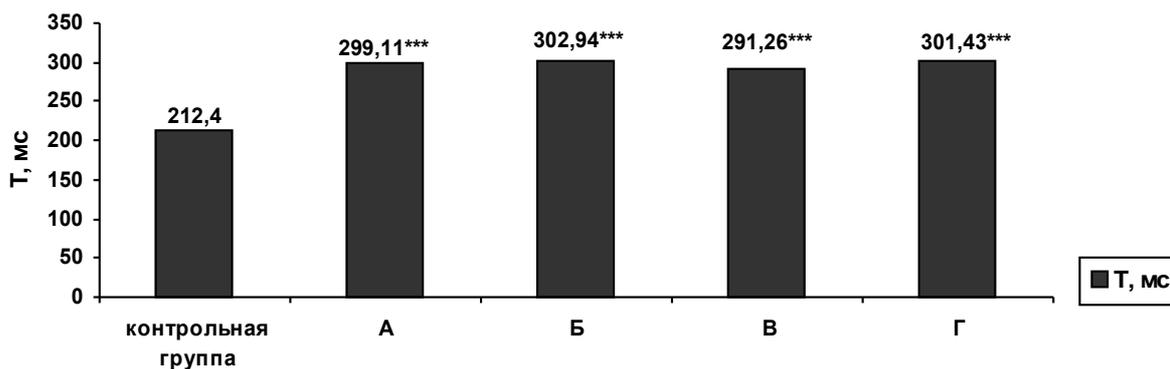
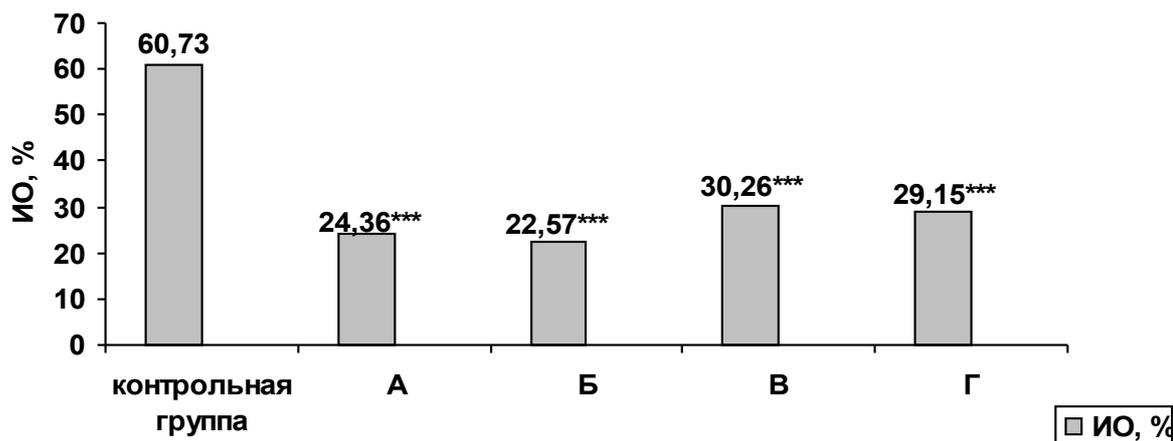


Рисунок 41 – Исходные значения времени отражения T (мс) в обследованных группах



* - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой;
 * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рисунок 42 – Исходные значения индекса отражения (ИО) в обследованных группах

Контрольная группа – группа здоровых небеременных женщин.

А – группа женщин с неосложненным течением беременности в срок > 25 недель.

Б – группа женщин с гипертоническими нарушениями беременности со сроком гестации > 25 недель.

В - группа беременных женщин в срок < 20 недель, с физиологическим течением беременности.

Г - группа женщин со сроком гестации < 20 недель, с беременностью, в последующем осложненной АГВБ.

Далее мы исследовали параметры ФПГ в ходе пробы с поворотом. У всех беременных наблюдалась тенденция к снижению времени отраженной волны Т и увеличению ИО по сравнению с исходными данными, что свидетельствует о системном вазоспазме. Достоверно больше Т снизилось в группе беременных до 20 недель гестации с доклиническим течением АГВБ по сравнению с беременными с неосложненным течением. Имелась отчетливая тенденция большего увеличения ИО в группе беременных с АГВБ. Таким образом, эти результаты не дают возможность отчетливо диагностировать АГВБ. Более выраженные различия в изменении параметров ФПГ в ходе пробы с поворотом были получены у женщин со сроком беременности 28-32 недели (аналогично методике классической пробы с поворотом). ИО увеличился значительно больше в группе женщин, страдающих АГВБ, (на 63,68%) чем в группе женщин с не осложненным течением беременности (на 13,41%), (уровень значимости $p < 0,01$). Это дает возможность разделять беременных со сроком беременности 28-32 недели на группы с не осложненным течением беременности и с АГВБ, независимо от динамики АД в ходе этой пробы.

Таблица 24

Параметры ФПГ в ходе пробы с поворотом в обследованных группах

Параметры	Гр.А (M ± m)	Гр.Б (M ± m)	Гр.В (M ± m)	Гр.Г (M ± m)
Т на боку, мс	288,33 ± 10,51	291,54 ± 13,17	300,27 ± 6,56	297,00 ± 10,23
Т на спине, мс	284,17 ± 9,40	272,31 ± 14,15	297,30 ± 5,31	276,00 ± 10,56*
Δ Т, %	-1,06 ± 2,24	-6,19 ± 3,57	-0,46 ± 1,29	-6,94 ± 2,41
ИО на боку, %	28,53 ± 3,90	20,18 ± 2,50	30,34 ± 1,75	30,25 ± 2,91
ИО на спине, %	30,97 ± 3,74	30,21 ± 3,19**	34,70 ± 1,82**	36,25 ± 3,28*
Δ ИО, %	13,41 ± 7,01	63,68 ± 16,49*	25,35 ± 8,33	27,75 ± 12,78

* - p < 0,05 в сравнении со значениями параметра, измеренного в положении на боку

Затем мы оценивали изменение параметров ФПГ в ходе пробы с реактивной гиперемией. Как нами показано выше, параметры ФПГ отражают системные изменения реактивности сосудистого русла. Мы сравнили изменения параметров ФПГ в ходе ишемической пробы у беременных с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ. У всех беременных на третьей минуте постишемической фазы происходит увеличение Т, то есть уменьшается скорость распространения пульсовой волны. Надо отметить, что величина ΔТ у беременных женщин значимо ниже, чем у здоровых небеременных женщин, хотя абсолютные значения показателя Т более высокие. Вероятно, это объясняется тем, что у беременных артерии находятся в состоянии вазодилатации, что приводит к уменьшению дилатационного резерва.

Таблица 25

Изменение параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в обследованных группах

Параметры	Контрольная группа	Группа А (больше 25 нед.)	Группа Б (больше 25 нед.)	Группа В (14-20 нед.)	Группа Г (14-20 нед.)
Т исходно, мс	212,40 ± 6,70	299,11 ± 6,07***	302,94 ± 7,01***	291,26 ± 12,83***	301,43 ± 11,43***
Т через 30 сек., мс	213,89 ± 6,36	297,98 ± 8,07***	296,06 ± 8,54***	285,04 ± 16,02***	291,43 ± 12,80***
Δ Т через 30 сек., %	4,96 ± 3,60	1,08 ± 2,92	-2,50 ± 1,92	-4,28 ± 5,22	-3,04 ± 3,68
Т через 2 мин., мс	262,76 ± 6,36	323,21 ± 6,56	317,35 ± 8,18	308,33 ± 12,63***	308,57 ± 10,56***
Δ Т через 2 мин., %	24,62 ± 2,23**	9,44 ± 2,71**	5,02 ± 1,86***	6,32 ± 1,50***	2,88 ± 3,62***
ИО исходно, %	60,73 ± 2,10	24,36 ± 1,85***	22,57 ± 1,48***	30,26 ± 1,98***	29,15 ± 3,86***
ИО через 30 сек., %	53,18 ± 2,33	19,61 ± 1,26***	27,88 ± 1,87***^^	26,83 ± 1,29***	28,17 ± 3,66***

ΔИО через 30 сек., %	-13,35 ± 4,45	-7,71 ± 6,98	30,63 ± 6,91*^^^	-12,69 ± 6,83	0,08 ± 7,32
ИО через 2 мин., %	45,52 ± 2,42	17,86 ± 1,20***	27,43 ± 1,60***^^^	24,72 ± 2,08***	33,55 ± 4,51*
ΔИО через 2 мин., %	-24,20 ± 3,17	-20,82 ± 3,22	25,80 ± 3,83***^^^	-15,10 ± 5,82	18,19 ± 10,22***^

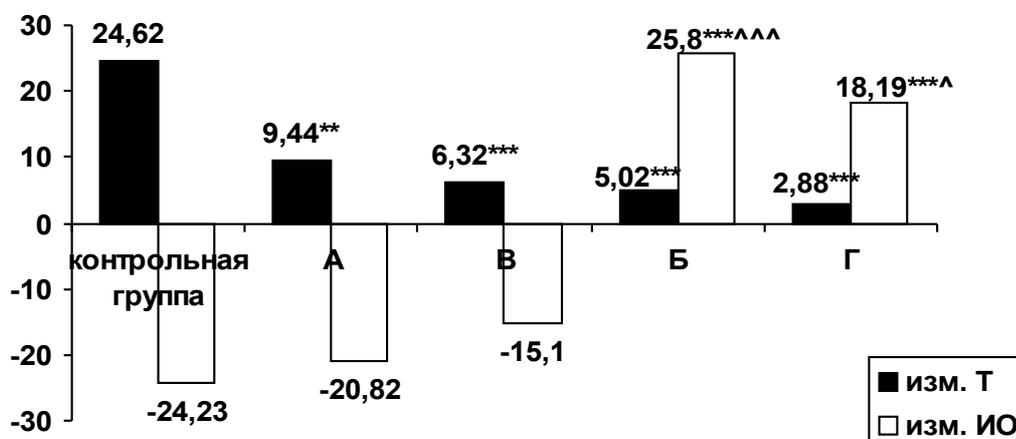
Г* - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

^ - уровень значимости сравнений между группами А и Б; В и Г; ^ - $p < 0,05$; ^^ $p < 0,001$.

Основные различия между группами с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ выявляются в ходе пробы по изменению параметра ИО. У здоровых беременных (группы А, В) происходит снижение ИО, как и в группе здоровых небеременных женщин, что говорит о вазодилатации средних и мелких артерий, артериол. Процент уменьшения ИО, который мы оцениваем как показатель функции эндотелия (ПФЭ) составил: в группе здоровых небеременных женщин $-24,20 \pm 3,17$, в группе А $-20,82 \pm 3,22$, в группе В $-15,10 \pm 5,82$. В группе беременных с АГВБ (группа Б) наблюдалась парадоксальная реакция на ишемию. ИО в ходе пробы увеличился (Δ ИО $+25,80 \pm 3,83$). Это говорит о том, что у женщин с АГВБ развился спазм артерий. Причем, ни одна из женщин этой группы не продемонстрировала снижение ИО в ходе ишемической пробы. Такая же парадоксальная реакция наблюдалась и в группе беременных с доклинической стадией АГВБ (группа Г – беременные до 20 недель). В этой группе Δ ИО составил $+18,19 \pm 10,22$. То есть в ходе пробы с реактивной гиперемией выявляются изменения реактивности сосудов уже в доклиническую стадию АГВБ. Изменения параметров ФПГ в ходе пробы с реактивной гиперемией представлены на рис. 42.

Таким образом, у беременных с АГВБ было выявлено нарушение реактивности артерий, отражающее дисфункцию эндотелия. В исследованиях Давидович И.М., Блощинской И. А. и др., 2000, 2003 с помощью ультразвуковой системы изучалась ЭЗВД плечевой артерии у беременных в ответ на реактивную гиперемия. Были получены аналогичные результаты: после прекращения окклюзии у здоровых беременных увеличивался диаметр плечевой артерии в ответ на возросшую скорость кровотока, а у беременных с АГВБ возникала парадоксальная реакция (уменьшение диаметра сосуда), т.е. спазм артерии. Такой тип реакции, несомненно, обусловлен дисфункцией эндотелия. Было выявлено, что у беременных с АГВБ определяется снижение уровня NO и повышенное содержание эндотелина 1,2. Многими авторами также подтверждается повышенное содержание эндотелина1 при АГВБ (Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, van Kamp GJ, et al., 1998; Ferreirade Almeida JA, Amenta F, Cardoso F, Polonia JS., 1998; Barden AE, Beilin LJ,

Walters BN, Michael C., 1999; Zafirovska KJ, Maleska VT, Bogdanovska SV, Lozance LA, et al., 1999).



* - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
 ^ - уровень значимости сравнений между группами А и Б; уровень значимости сравнений между группами В и Г; ^ - $p < 0,05$; ^^ $p < 0,001$.

Рисунок 42 – Динамика индекса отражения (ИО) и времени отраженной волны (Т) в ходе теста с ишемией верхней конечности в обследованных группах.

Диагностическая ценность исследования. Целью исследования является оптимизация диагностики АГВБ, поэтому для объективизации диагностического значения метода компьютеризированной фотоплетизмографии мы использовали статистический метод логистической регрессии, позволяющий выбрать признаки, способные максимально точно разделить беременных на две группы по диагнозу АГВБ в течение беременности. Модель логистической регрессии позволяет выявить факторы (клинические, лабораторные, социальные и т.п.), способные разделить больных и здоровых, и показать как изменятся шансы заболевания при изменении значения предиктора. Мы строили многомерную модель по алгоритму Вальда с пошаговым включением предикторов, так как многомерная модель позволяет оценить совместное влияние многих факторов на изучаемый признак – АГВБ.

Для построения модели мы взяли данные исследования всех беременных с 14-недельного срока беременности. В окончательную модель вошли предикторы: изменение индекса отражения через 2 минуты в ходе ишемической пробы (ДИО через 2 минуты), индекс отражения через 2 минуты (ИО через 2 минуты), АДср. на спине, ДАД во втором триместре. Предикторами являются наиболее значимые для диагностики показатели (имеют уровни значимости меньше 0,05 по статистике Вальда). Далее представлены:

экспоненциальный коэффициент ($\exp(B)$) уравнения регрессии, который показывает во сколько раз увеличится риск развития АГВБ при увеличении предиктора на единицу, и доверительный интервал (ДИ) этого значения (таблица 26).

То есть, при увеличении ДИО через 2 мин. на 1%, риск развития АГВБ увеличится в 1,215 раз (ДИ 1,092-1,315), а при увеличении на 10% - в $1,215^{10}$ раз (в 7 раз).

Таблица 26

Увеличение риска развития АГВБ при увеличении предиктора на единицу

Предикторы	Exp(B)	ДИ
Δ ИО через 2 минуты	1,215	1,092-1,351
ИО через 2 минуты	1,148	1,024-1,287
АД ср. на спине	1,171	1,031-1,332
ДАД во 2 триместре	1,212	1,027-1,430

Вероятность развития АГВБ при различных уровнях предиктора Δ ИО через 2 мин. при постоянных значениях других объясняющих переменных представлена на рисунке 43.

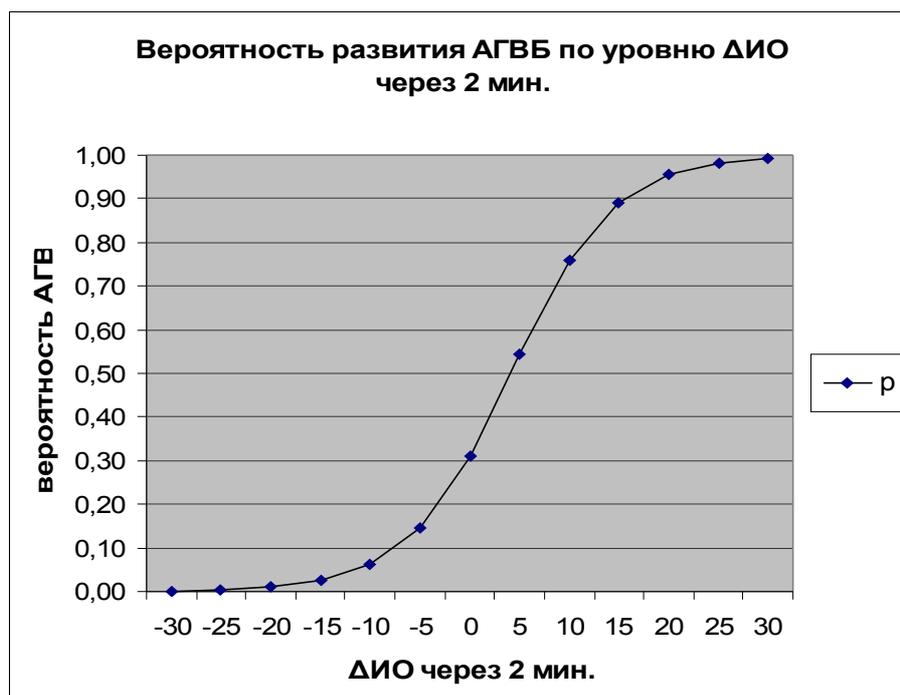


Рисунок 43 – Вероятность развития АГВБ, определяемая уровнем изменения ИО в ходе ишемической пробы

По классификационной таблице по вышеперечисленным предикторам правильный диагноз мы выставили 93,6% беременных.

Диагностическую ценность предлагаемого показателя подтверждает корреляционная зависимость между результатами УЗДГ и изменением ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы (сопряженность качественных признаков равна 0,6, уровень значимости 0,001). Следовательно, параметры ФПГ отражают состояние маточно-плацентарного кровотока.

Для определения чувствительности и специфичности сначала необходимо определить пороговое значение вероятности исхода. Для выбора оптимальной точки разделения были построены характеристические кривые (Receiver Operator Curve) и таблицы координат, где для каждого порогового значения рассчитывались чувствительность и специфичность. Наиболее значимым показателем для диагностики АГВБ является изменение ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы (ΔИО через 2 минуты). На рисунке 44 представлена характеристическая кривая ΔИО через 2 минуты, где для каждого значения ΔИО рассчитаны чувствительность и «1-специфичность».

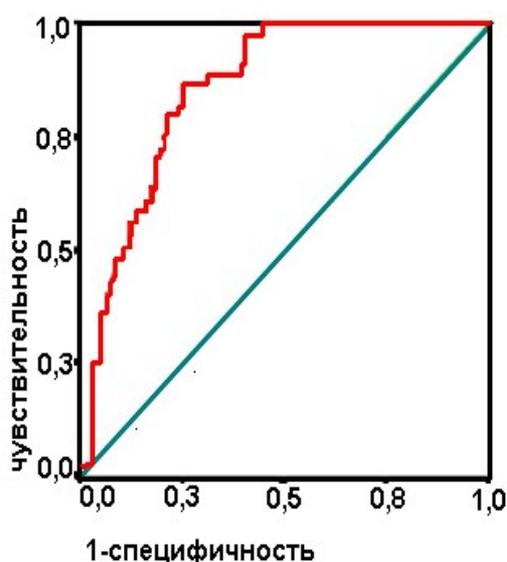


Рисунок 44 – Кривая операционной характеристики (Receiver Operator Curve) изменения ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы.

Площадь под кривой 0,855, что говорит о хорошей чувствительности и специфичности теста. По таблице координат при пороговом значении ΔИО через 2 минуты равном 1,11% чувствительность составляет 0,864, специфичность составляет 0,753.

Показателями качества разделения моделью больных и здоровых являются диагностическая эффективность (ДЭ) и отношение правдоподобия (ОП), которое определяет

отношение вероятности получить положительный результат при заболевании к вероятности получить положительный тест при отсутствии заболевания.

$$ДЭ = (0,864 + 0,753)/2 = 0,809$$

$$ОП = 0,864/(1 - 0,753) = 3,498$$

Таким образом, отношение правдоподобия составляет 3,498, диагностическая эффективность теста составляет 0,809. Эти значения говорят о хорошей диагностической ценности метода.

Наше исследование подтверждает многочисленные данные о дисфункции сосудистого эндотелия при АГВБ. Мы собрали доказательства в пользу эффективности предлагаемого нами варианта ишемической пробы как чувствительного метода, имеющего хорошее предсказуемое значение у беременных 14-16 недель в плане развития гестационной гипертензии. Огромный интерес представляет использование этого метода в качестве способа, определяющего эффективность лечебных мероприятий у беременных с гипертензией. Наши данные привлекают интерес и к тесту с поворотом для диагностики АГВБ, поскольку использование ФПГ параметров в ходе этого маневра способно значительно повысить эффективность подхода, основанного на одном лишь приросте диастолического давления. Имея ввиду простоту, эффективность и нетравматичность предлагаемых методов, можно надеяться на широкое их применение в акушерской практике в недалеком будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 4

1. Агеева М. И., Озерская И. А., Никифорова Е. А., Москвина Т. Г. и др. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. -2004. -№3. -С. 35-42.
2. Аржанова О. Н. Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. -1997. -№4. -С. 48-49.
3. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. М: ДЕКОМ. 2007.- 148 с.
4. Блощинская И. А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. -2003. -Том 3. №4. -С. 7-10.
5. Блощинская И. А., Пестрикова Т. Ю., Давидович И. М., Сычева Э.В. Микроциркуляция при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. -2003. -Том 3. №6. -С. 4-7.
6. Бранько В. В., Вахляев В. Д. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии // Российский Медицинский Журнал. -1998. -Т. 3. -С. 34-38.
7. Вихляева Е. М., Супряга О. М. Гестационная артериальная гипертензия: клинко-эпидемиологическое исследование // Тер. Архив. -1998. -№70(10). -С. 29-32.
8. Власова С. П. Компьютерный анализ объемной пульсовой волны в оценке ремоделирования артерий и функции эндотелия у больных с гипертонической болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Самара, 2004. -22с.
9. Гипертензивные нарушения при беременности. Доклад исследовательской группы ВОЗ. -Женева: ВОЗ, 1989. -121с.
10. Гомазков О. В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиологических наук. -2000. -Т. 31. №4. -С. 48-62.
11. Давидович И.М., Блощинская И. А., Петричко Т. А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина) // Терапевт. Архив. -2003. -№10. -С. 50-54.
12. Допплерография в акушерстве. Под редакцией Медведева М. В., Курьяка А., Юдиной Е.В. -1-е изд.-Москва: РАВУЗДПП, Реальное время, 1999.-160с.: ил.
13. Дорогова И. В. Суточный профиль артериального давления и его прогностическое значение у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Саратов, 2002.
14. Елисеев О. М., Шехтман М. М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. -Ростов-на-дону: Изд-во "Феникс", 1997, -640с.
15. Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акушерских и женских болезней. -1997. -№3. -С. 18-22.
16. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. -1998. -№9. -С. 68-78.
17. Иванян А. Н., Крюковский С. Б., Гордиловская А. П. и др. Современные аспекты диагностики, терапии, профилактики и реабилитации гестоза: Методическое пособие. - Смоленск, 2000. -35с.

18. Кобалава Ж.Д., Гудков К. М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. – Москва, 2004. –244с.
19. Кобалава Ж.Д.,Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия и ассоциированные расстройства при беременности // Сердце. –2002. –Том 1. №5(5). –С. 244-250.
20. Козляткина А. Ю. Клинико-морфологические особенности гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Самара, 2004. –24с.
21. Кузнецова О. В. Клинико-функциональные характеристики беременных с поздним гестозом средней и тяжелой степени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Омск, 2002. –23с.
22. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акушерство и гинекология. -1998. -№5. -С. 3-6.
23. Кустаров В. Н., Линде В. А. Гестоз. - СПб. -2000.
24. Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П. Фотоплетизмография в оценке эластических свойств и реактивности периферических артерий // Региональное кровообращение и микроциркуляция. -2004. -№1. -С. 31-36.
25. Линева О. И.,Гильмиярова Ф. Н., Спиридонова Н. В. Патогенетические основы профилактики гестозов в условиях экологического неблагополучия // Акушерство и гинекология. -1998. -№5. -С. 60-63.
26. Лукьянов В. Ф. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. // М. -1996.
27. Макаров О. В., Николаев Н. Н., Волкова Е. В. Артериальная гипертензия у беременных // Акушерство и гинекология. -2001. -№3. -С. 3-6.
28. Макаров О. В., Николаев Н. Н., Волкова Е. В. Особенности центральной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией // Акушерство и гинекология. -2003. -№4. -С. 18-22.
29. Марцинкевич Г. И., Ковалев И. А. и соавт. Сравнительная характеристика результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // Сибирский медицинский журнал. -2001. -№1. -С. 27-29.
30. Мелькумянц А. М., Балашов С. А. Скорость кровотока – постоянно действующий фактор дилатации крупных артерий // Бюл. exper. биол. –1985. -№99 (1). -С. 110-113.
31. Мельников В. А. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения гестоза на ранних сроках беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Самара, 2000.
32. Мельников В. А., Козляткина А. Ю., Титова И. И., Стулова С. В. Гестоз и инвазия трофобласта: Материалы тезисов семинара «Ранние сроки беременности, проблемы, пути решения». -Москва. -2002. -С. 23-25.
33. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации). / Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др.; под редакцией Э. К. Айламяна. - СПб.: Издательство Н-Л, 2003. –32с.
34. Мурашко Л. Е., Кереченко А. А., Клименченко Н. И., Лукьянов М. М. Суточное мониторирование АД и пульса как метод прогнозирования, ранней диагностики и контроля за терапией гестоза: Международный симпозиум "Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза". -М., 1998. -С. 117-120.

35. Охапкин М. Б., Серов В. Н., Лопухин В. О. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром // АГ-инфо. -2002. -№3. -С. 9-12.
36. Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д., Волкова Е. В. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. -2001. -№1. -С. 50-52.
37. Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Шалина Р. И., Мурашко Л. Е., Дюгеев А. Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. -2001. -Том 3(5). -С. 66-72.
38. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акушерство и гинекология. -1998. -№5. -С. 6-9.
39. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Дживелегова Г. Д. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики ОПГ-гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. -1995. -№4. -С. 83-89.
40. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Кашежева А. З. Значение ранней диагностики и терапии гестозов // Акушерство и гинекология. -1989. -№1. -С. 73-76.
41. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. - Л: Медицина, 1974.
42. Салов И. А., Глухова Т. Н., Чеснокова Н. П., Довгалецкий П. Я. Механизмы развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести // Российский вестник акушера-гинеколога. -2003. -Том 3 №6. -С. 8-10.
43. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. - М., МИА, 1997. -424 с.
44. Серов В. Н. Гестоз: современная лечебная тактика // Изд-во: "Открытые системы". Ж. Лечащий Врач. -2003. -№9. -С. 7-10.
45. Сидорова И. С. Гестоз. -М., 2003. -340с.
46. Соболева Г. Н., Иванова О. В., Балахонова Т. В. и соавт. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. -1997. -№7. -С. 41-46.
47. Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В., Григорян Г. А. Информативность доплерометрии в прогнозировании возникновения гестозов и задержки развития плода // Акушерство и гинекология. -1990. -№7. -С. 12-15.
48. Стрижаков А. Н., Мусаев З. М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская тактика // Акуш. и гинек. -1998. -№5. -С. 13-18.
49. Супряга О. М. Гипертензивные состояния у беременных: клинко-эпидемиологическое исследование: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. - М., 1997.
50. Супряга О. М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акушерство и гинекология. -1995. -№6. -С. 59.
51. Тезиков Ю. В. Клинико-иммунологические аспекты ранней диагностики повреждения эндотелия у беременных с гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Самара, 2001.
52. Филатова О. В., Требухов А. В., Киселев В. Д. Взаимодействие давления и потока в регуляции диаметра крупных артериальных сосудов: Монография. -Барнаул: Изд-во Алтайского университета, 2003. -137 с.

53. Шалина Р. И. Мембранные нарушения в патогенезе ОПГ-гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. -№1. -С. 36-43.
54. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. - М., 1999.
55. Шехтман М. М., Елохина Т. Б. Прогнозирование позднего токсикоза у беременных по клиноортостатической пробе // Акуш. и гинек. -1996. -№1. -С. 15-18.
56. Albertini M., Vanelli G., Clement M. G. PG12 and nitric oxide involvement in the regulation of systemic and pulmonary basal vascular tone in the pig // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. -1996. -Vol. 54, -№4. -P. 273-278.
57. Ales K. L., Noton M. E., Druzin M. L. Early prediction of antepartum hypertension // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1989. -Vol. 73. P. 928-933.
58. Appleron M. P., Kuetie T. I., Raebel M. Magnesium sulphate versus phenitoin for seizure prophylaxis in pregnancy-induced hypertension // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1991. -Vol. 165. -P. 907-913.
59. Arduini D., Rizzo G., Romanini C., Mancuso S. Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. -1987. -Vol. 26. -P. 335-341.
60. Arias F., Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence // New England Journal of Medicine. -1976. Vol. 295. -P. 578-582.
61. Arner M., Uski T., Hogestatt E. D. Endothelium dependence of prostanoid-induced relaxation in human hand veins // Acta Physiol. Scand. -1994. -Vol. 150, №3. -P. 267-272.
62. Ballegcer V. C., Spitz B., De Baene L. A., Van Assche A. F., et al. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1992. -V. 166. -P. 629-633.
63. Banerjee S., Smallwood A., Nargund G., Campbell S. Placental morphogenesis in pregnancies with Down's syndrome might provide a clue to pre-eclampsia // Placenta. -2002. -Feb.-Mar. -V. 23(2-3). -P. 172-4.
64. Bank A. J. Smooth muscle relaxation. Effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity // Hypertension. -1998. -Vol. 32. -P. 356-359.
65. Barden A.E., Beilin L.J., Walters B.N., Michael C. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitive women to develop preeclampsia? // Hypertense. -1999. -V. 17(9). -P. 1307-1315.
66. Barton J. R., Sibai B. M. Cerebral pathology in eclampsia. Hypertension and pregnancy // Clinics and Perinatology. -1991. -V. 18. -P. 891-910.
67. Basso O., Christensen K., Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? // Epidemiology. -2001. -Nov. -V. 12(6). -P. 624-629.
68. Basso O., Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia // Epidemiology. -2001. -Nov. -V. 12(6). -P. 747-749.
69. Batton J. R., Hiatt A. K., Conover W. B. The use of nifedipin during the postpartum period in patients with severe pre-eclampsia // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1990. -V. 162. -P. 788-792.

70. Beaty O. Z., Donald D. E. Contribution of prostaglandins to muscle blood flow in anesthetized dogs at rest, during exercise, and following inflow occlusion // *Circulation Research*. -1979. -Vol. 44. -P. 67-75.
71. Bonner G. Role of kinins and prostacyclin in blood pressure regulation // *Arch Mal Coeur Vaiss*. -1989. -Vol. 82, №4. -P. 15-19.
72. Boulanger C., Vanhoutte P. M. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity // *Arch Mal Coeur Vaiss*. -1991. -Jan. -Vol. 84. -Spec No 1. -P. 35-44.
73. Brown M. Pre-eclampsia: a lifelong disorder // *M.J.A.* 2003. -V. 179 (4). -P. 182-184.
74. Campbell D. M., MacGillivray I. Preeclampsia in second pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol.* -1985. -V. 92. -P. 131-140.
75. Campbell S., Kurdi W., Harrington K. Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*-1995. -Vol. 6. -Suppl. 2. -P. 29.
76. Carbillon L., Challier J.C., Alouini S., Uzan M., Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance // *Placenta*. -2001. -Nov. -V. 22(10). P. 795-799.
77. Carlsson I., Sollevi A. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperaemia // *The Journal of Physiology*. -1987. -Vol. 389. -P. 147-161.
78. Carlsson I., Wennmalm A. Effect of different prostaglandin synthesis inhibitors on post-occlusive blood flow in human forearm // *Prostaglandins*. -1983. -Vol. 26, №2. -P. 241-252.
79. Carr D.B., McDonald G.B., Brateng D., Desai M., Thach C.T., Easterling T.R. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* -2001. -Dec. -V. 98(6). -P. 1109-1116.
80. Celermajer D. S. Sorensen et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. -1992. -Vol. 340, № 8828. -P. 1111-1115.
81. Cifkova R. Hypertension in pregnancy: recommendations for diagnosis and treatment // *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*. -2000. -V. 1, №2.
82. Clark S. L., Greenspoon J. S., Adahl D., Phelan J. P. Severe pre-eclampsia with persistent oliguria // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. -1986. -V. 154. -P. 490-494.
83. Clausen T., Slott M., Solvoll K., Drevon C.A. et al. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of pre-eclampsia. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* -2001. -Aug. -V. 185(2). -P. 451-458.
84. Clement M. G., Triulzi M. O. et al. Analysis of hemodynamic and respiratory affects of PG12 in the pig // *Prostaglandins Med*. -1980. -Vol. 5, №5. -P. 323-335.
85. Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. -1989. -Vol. 2. -P. 997-1000.
86. Cooper D. W., Brnnecke S. P., Wilton A. N. Genetics of pre-eclampsia // *Journal of Hypertension in Pregnancy*. -1993. -V. 12. -P. 1-23.
87. Corretti M. C., Anderson T. J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery // *J. of the American College of Cardiology*. -2002. -Vol. 39, №2. -P. 257-265.

88. Cotter A.M., Molloy A.M., Scott J.M., Daly S.F. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: risk factor for the development of severe preeclampsia. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. -Oct. -V. 185(4). -P. 781-5.
89. Cotton D. B., Gonik B., Dolman K. F. Cardiovascular alterations in severe pregnancy induced hypertension. Acute effects of intravenous magnesium sulphate // *American journal of Obstetrics and Gynecology.* -1984. -V. 148. -P. 162-165.
90. Cotton D. B., Lee W., Huhta J. C., Dolman K. F. Hemodynamic profile in severe pregnancy induced hypertension // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1988. -V. 158. -P. 523-529.
91. Cunningham F. G., Fernandez C. O., Hernandez C. Blindness associated with pre-eclampsia. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1995. -Vol. 172. -P. 1291-1298.
92. Cunningham F. G., Pritchard J. A. How should hypertension during pregnancy be managed? Experience at Parkland Memorial Hospital // *Med. Clin. North Am.* -1984. -V. 68. -P. 505-526.
93. Dudley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africe, Asia, Latin America and Caribbean // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* -1992. -Vol. 99. - P. 547-553.
94. Davey D. A., Macgillivray I. The classification and definition of hypertensive disorders of pregnancy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1988. -V. 158. P. 892-898.
95. de Jong C. L. D., Dekker G. A., Sibai B. M. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia. Hypertension and pregnancy. // *Clinics and Perinatology.* -1991. -V. 18. -P. 683-711.
96. Dekker G. A., Kraayenbrink A. A. Oxygen free radicals in pre-eclampsia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1991. -164, Suppl. 273.
97. Dekker G. A., Sibai B. M. Early detection of pre-eclampsia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1991. -V. 165. -P. 160-172.
98. Duff S. J. et all. Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* -1998. -Vol. 274. -P. 1174-1183.
99. Easterling T. R., Watts D. H., Schmucker B. C., Benedetti T. J. Measurement of cardiac output during pregnancy; validation of Doppler technique and clinical observation in pre-eclampsia // *Obstetrics and Gynaecology.* -1987. -Vol. 69. -P. 845-850.
100. Engelke K. A., Halliwill J. R. Proctor N. D., Dietz N. M., Joyner M. J. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in the human forearm // *J. Appl. Physiol.* -1996. -Vol. 81. -P. 1807-1814.
101. Faraci F. M., Heistad D. D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // *Physiol. Rev.* -1998. -Jan. -Vol. 78(1). -P. 53-97.
102. Ferreirade Almeida J.A., Amenta F., Cardoso F., Polonia J.S. Association of circulating endothelium and noradrenaline with increased calcium channel binding sites in the placental bed in preeclampsia. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1998. -V. 105(10). -P. 1104-1112.
103. Fitzpatrick C., Connolly R., Stronge J. M. Epidemic preeclampsia? // *Lancet.* -1987. -V. 8560. -P. 694.
104. Fridman S. A., Taylor R. N., Roberts J. M. Patophysiology of pre-eclampsia: hypertension and pregnancy. // *Clin. Perinat.* -1991. -Vol. 18. -P. 661-682.

105. Gajraj N. M., Hutter C. Serotonin in pre-eclampsia // *Brit. J. Anaest.* -1996. -Vol. 76. -P. 748-749.
106. Green D., Cheetham C. et al. Effect of lower limb exercise on forearm vascular function: contribution of nitric oxide // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* -2002. -Vol.283. -P. 899-907.
107. Greer I. A. Ambulatory blood pressure in pregnancy: measurements and machines // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* -1993. -Vol. 100. -P. 887-889.
108. Greer I. A., Dawes J., Johnstone T. A., Calder A. A. Neutrophil activation is confined to the maternal circulation in pregnancy induced hypertension // *Obstetrics and Gynecology.* -1991. -V. 78. -P. 28-32.
109. Groenedijk R., Trimbos J. B. M. J., Wallenburg H. C. S. Hemodynamic measurements in pre-eclampsia. Preliminary observations // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1984. -V. 150. -P. 232-236.
110. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy // *Q. Rev. Biol.* -1993. -V. 68. -P. 495-532.
111. Haller H. Endothelial function. General considerations. // *Drugs.* -1997. -Vol. 53. -Suppl. 1. -P. 1-10.
112. Hutton J. D., James D. K., Stirrat O. K. A., Redman C. W. Management of severe pre-eclampsia by UK consultants // *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1992. -V. 99. -P. 554-556.
113. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. // *B.M.J.* -2001. -Nov. 24. -V. -323(7323). -P. 1213-1217.
114. Janes S. L., Goodall A. H. Flow cytometric detection of circulating activated platelets and platelet hyper-responsiveness in pre-eclampsia and pregnancy // *Clin. Science.*- 1994. -V. 86. -P. 731-737.
115. Jansen M.V., Korver-Hakkennes K., van Leenen D., Visser W., in't Veld P.A., de Groot C.J., Wladimiroff J.W. Significantly higher number of fetal cells in the maternal circulation of women with pre-eclampsia // *Prenat. Diagn.* -2001. -Dec. -V. 21(12). -P. 1022-1026.
116. Joannides R., Haefeli W. E. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // *Circulation.* -1995. -Vol. 91. -P. 1314-1319.
117. Joyner M. J., Dietz N. M. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. // *J. Appl. Physiol.* -1997. -Vol. 83. -P. 1785-1796.
118. Kelton J. G., Hunter D. J. S., Neame P. B. A platelet function defect in pre-eclampsia. // *Obstetrics and Gynecology.* -1985. -V. 65. -P. 107-109.
119. Kenny L.C., Baker P.N., Kendall D.A., Rendall M.D., Dunn W.R. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia // *Clin. Sci. (Lond.).* -2002. -Jul. -V. 103(1). -P. 67-73.
120. Kilbom A., Wennmalm A. Endogenous prostaglandins as local regulators of blood flow in man: effect of indomethacin on reactive and functional hyperaemia // *The Journal of Physiology.* -1976. -Vol. 257. -P. 109-121.
121. Kinlay S., Creager M.A., Fukumoto M. Endothelium derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo // *Hypertension.* -2001. -V. 38. -P. 1049-1054.

122. Koller A., Durnyei G. Flow-induced responses in skeletal muscle venules: modulation by nitric oxide and prostaglandins // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -1998. -Vol. 275. -P. 831-836.
123. Koller A., Sun D. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro // *Circulation Research.* -1993. -Vol. 72. -P. 1276-1284.
124. Kullberg G., Lindeberg S., Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens. // Pregnancy.* – 2002. –V. 21. –P. 13-21.
125. Kuwajima T., Suzuki S., Yoneyama Y., Sawa R., Asakura H., Araki T. Relation between plasma endothelin 1 levels and T helper 2 cell immunity in women with preeclampsia // *Gynecol. Obstet. Invest.* –2001. –V. 52(4). –P. 260-263.
126. Lachmeijer A.M., Arngrimsson R., Bastiaans E.J., Frigge M.L. et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands // *Eur. J. Hum. Genet.* –2001. -Oct. –V. 9(10). –P. 58-64.
127. Lee X., Keith J.C. Jr., Stumm N., Moutsatsos I. Et al. Downregulation of placental syncytin expression and abnormal protein localization in pre-eclampsia // *Placenta.* –2001. -Nov. –V. 22(10). –P. 808-812.
128. Li D.K., Wi S. Changing paternity and the risk of pre-eclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy // *Am. J. Epidemiol.* –2000. –V. 151. –P. 57-62.
129. Lie R. T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H., Lie-Nielsen E., Irgens L. M. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study // *British Medical Journal.* –1998. –V. 316(7141). –P. 1343-1347.
130. Loudon I. Some historical aspects of toxemia of pregnancy. A review. // *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* –1991. –V. 98. –P. 853-858.
131. Luscher T. F. Endothelial control of vascular tone and growth // *Clin. Exp. Hypertens [A].* -1990. -Vol. 12(5). -P. 897-902.
132. Luscher T. F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels // *Lung.* -1990. -Vol. 168. -Suppl. 1. -P. 27-34.
133. Lyall F., Greer J. A. Pre-eclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy. // *Journal of Hypertension.* –1994. –V. 12. –P. 1339-1345.
134. Lydakis C., Beevers D.G., Lip G.Y. The prevalence of pre-eclampsia and obstetric outcome in pregnancies of normotensive women attending a hospital specialist clinic // *J. Clin. Pract.* 2001. -Jul.-aug. –V. 55(6). –P. 361-367.
135. Mabie W. C., Ratts T. E., Sibai B. M. The central hemodynamics of severe pre-eclampsia. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* –1989. –V. 161. –P. 1443-1448.
136. Marin R. et al. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens. // Pregnancy.* – 2000. –V. 19. –P. 199-209.
137. Masaki D. I., Greenspoon J. S., Ouzouman J. G. Measurement of cardiac output in pregnancy by thoracic electrical bioimpedance and thermodilution. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1989. -Vol. -161. -P. 680-684.
138. Maynard S.E., Min J-Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. // *J. Clin. Invest.* 2003. –V. 111. –P. 649-658.
139. Millasseau S. C., Kelly R. P. et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. // *Hypertension.* -2000. -Vol. 36. -P. 952.

140. Millasseau S. C., Kelly R. P. et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. // *Clinical Science*. -2002. -Vol. 103. -P. 371-377.
141. Moncada S., Palmer R. M. The discovery of nitric oxid as the endogenous nitrovasodilator. // *Hypertension*. -1988. -Vol. 12. -P. 365-372.
142. Mortensen J.T., Thulstrup A.M., Larsen N., Moller M., Sorensen H.T. Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. -2001. -Oct. -V. 80(10). -P. 894-898.
143. Mullen M. J., Kharbanda R. K. et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo // *Circulation Research*. -2001. -Vol. 88. -P. 145.
144. Murakoshi T., Sekizuka N., Takakuwa K. et al. Uterine and spiral artery flow velocity waveforms in pregnancy-induced hypertension and/or intrauterine growth retardation // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. -1996. -Vol. 7. -Suppl. 2. -P. 122-128.
145. Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K. Recent achievements in patogenesis of preeclampsia. // *British Journal of Anaesthesia*. -1996. -V. 76. -P. 133-148.
146. 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.
147. O'Rourke M. F. Mechanical principles in arterial disease // *Hypertension*. -1995. -Vol. 26. -P. 2-9.
148. Paarlberg K.M., de Jong C.L., van Geijn H.P., van Kamp G.J., et al. Vasoactive mediators in pregnancy in dust hypertensive disorders: a longitudinal study. // *Am. J. Obstet. Gynecol*. - 1998. Vol. 179, №6, Pt1. -P. 1559-1564.
149. Patterson G. C., Whelan R. F. Reactive hyperemia in the human forearm // *Clin. Science*. -1955. -Vol. 14. -P. 197-211.
150. Pepine C. J., Celermajer D. S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. -University of Florida, 1998.
151. Pijnenborg R. Establishment of uteroplacental circulation. // *Reprod. Nutr. Dev*. -1988. -V. 28; -P. 1581-1586.
152. Redman C. W. G., Denson R. W. E., Beilin L. J., Bolton F. G., Stirrat G. M. Factor VIII consumption in pre-eclampsia. // *Lancet*. -1997. -Vol. 11. -P. 1249-1252.
153. Redman C. W. Eclampsia still kills. // *Brit. Med. J*. -1988. -Vol. 296. -P. 1209-1210.
154. Redman C. W. G., Jeffries M. Revised definition of pre-eclampsia. // *Lancet*. -1988. -V. 1. - P. 809-812.
155. Redman C.W.G. Hypertension in pregnancy: a case discussion. // *Kidney Int*. -1987. -Vol. 32. -P. 151-160.
156. Redman C.W.G., Roberts J. M. Management of preeclampsia // *Lancet*. - 1993. -Vol. 341. - P. 1451-1454.
157. Riskin-Mashiah S., Belfort M.A., Saade G.R., Herd J.A. Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia. // *Obstet. Gynecol*. -2001. -Nov. Vol. 98, №5, Pt. 1. -P. 827-32.
158. Roberts J. M., Redman C. W. G. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. // *Lancet*. -1993. -Vol. 341. -P. 1447-1450.

159. Roberts J.M., Lain K.Y. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. // *Placenta*. – 2002. –May. –Vol. 23(5). –P. 359-372.
160. Rogers G. M., Taylor R. N., Roberts J. M. Pre-eclampsia associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. –1988. –Vol. 159. –P. 908-914.
161. Rongen G. A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications // *Neth. J. Med*. –1994. -Jan. -Vol. 44 (1). -P. 26-35.
162. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D., et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia // *Lancet*. –2003. –Vol. 361. –P. 1511-1517.
163. Schwaighofer B. W., Hesselink J. R., Healy M. E. MR demonstration of reversible brain abnormalities in eclampsia // *Journal of Computer Assisted Tomography*. -1989. -Vol. 13. -P. 310-312.
164. Sibai B. M., Villar M. A., Mabie B. C. Acute renal failure in hypertensive disorders in pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases // *Amer. J. Obstet. Gynecol*. -1990. -Vol. 162. -P. 777-783.
165. Sibai B. M., Anderson G. D., Spinnato J. A., Shaver D. C. Plasma volume findings in patients with mild pregnancy induced hypertension // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1983. –Vol. 147. –P. 16-19.
166. Sibai B. M., Mabie W. C. Hemodynamics of pre-eclampsia. Pregnancy and hypertension. // *Clinics in Perinatology*. –1991. –Vol. 18. –P. 727-747.
167. Sibai B. M., Mercer B., Sarinoglu C. Severe pre-eclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol*. –1991. –Vol. 165. –P. 1408-1412.
168. Sinoway L. I., Hendrickson C., Davidson W. R. Jr., Prophet S., Zelis R. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilation in human subjects. // *Circulation Research*. -1989. -Vol. 64. -P. 32-42.
169. Skjaerven R., Wilcox A.J., Lie R.T. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med*. –2002. -Jan. 3. –Vol. 346(1). –P. 33-38.
170. Smiesko V., Kozik J., Dolezel S. Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. // *Blood Vessels*. - 1985. - Vol. 22. - P. 247-251.
171. Sowers M., School T., Grewal J., Chen X., Jannausch M. IGF-1, osteocalcin, and bone change in pregnant normotensive and pre-eclamptic women. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. –2001. -Dec. –Vol. 86(12). –P. 5898-903.
172. Steel S. A., Pearce J. M., McParland P., Chamberlain G. V. P. Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy // *Lancet*. –1990. –Vol. 335. –P. 1548-1551.
173. Takimoto E., Ishida J., Sugiyama F., Horiguchi H., Murakami K., Fukamizu A. Hypertension induced in pregnant mice by placental renin and maternal angiotensinogen // *Science*. –1996. – Vol. 274. –P. 995-998.
174. Taylor R. N., Crombleholme W. R., Freidman S. A., Janes L. A. et al. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of pre-eclampsia but cannot

- be attributed to hypertension alone // American Journal of Obstetrics and Gynecology. –1991. –Vol. 165. –P. 895-901.
175. Thornton J. C., Onwode J. L. Pre-eclampsia: discordance among identical twins // British Medical Journal. –1991. –Vol. 303. –P. 1241-1242.
 176. Trogstad L.I., Eskild A., Bruu A.L., Jeansson S., Jenum P.A. Is preeclampsia an infectious disease? // Acta Obstet. Gynecol. Scand. –2001. –Nov. –Vol. 80(11). –P. 1036-1038.
 177. Trupin L.S., Simon L. P., Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for pre-eclampsia in multiparas // Epidemiology. –1996. –Vol. 7. –P. 240-244.
 178. Uzan M., Uzan S., Breart G. et al. Can uterine artery velocimetry be a predictor for IUGR and be an indication for ASA treatment? // Fetal Diagn. Ther.-1992. –Vol. 7. –P. 1.
 179. Veille J. C., Hosenpud J. D., Morton J. M. Cardiac size and function in pregnancy induced hypertension. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. –1984. –Vol. 150. –P. 443.
 180. Verma S., Anderson T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. // Circulation. –2002. –Vol. 105. –P. 546.
 181. Vinatier D., Monnier J. C. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. –1995. –Vol. 61. –P. 85-97.
 182. Voigt H.J., Becker V. Doppler flow measurements and histomorphology of the placental bed in uteroplacental insufficiency. // J. Perinat. Med. 1992. –Vol. 20(2). –P. 139-47.
 183. Vollebregt K.C., Boer K., Mathura K.R. et al. Impaired vascular function in women with pre-eclampsia observed with orthogonal polarisation spectral imaging. // Brit. J. Obst. Gynecol. – 2001. –Nov. –Vol. 108(11). –P. 1148-1153.
 184. Walker J.J., Mathers A., Bjornssons. The effect of acute and chronic antihypertensive therapy on maternal and fetoplacental Doppler velocimetry. // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. –1992. – Vol.43, №3. – P. 193-199.
 185. Weiner C. P. The clinical spectrum of preeclampsia // Am. J. Kidney Dis. – 1987. –Vol. 9. –P. 312-316.
 186. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J., et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. // B. M. J. –2003. –Vol. 326. –P. 845-851.
 187. Witt C.S., Whiteway J.M., Warren H.S. et al. Alleles of the KIR2DL4 receptor and their lack of association with pre-eclampsia // Eur. J. Immunol. –2002. –Jan. –Vol. 32(1). –P. 18-29.
 188. Wolf M., Kettle E., Sandler L. et al. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. // Obstet. Gynecol. –2001. –Nov. –Vol. 98, №5, Pt. 1. –P. 757-762.
 189. Wong B. J., Wilkins B. W. et al. Nitric oxide Synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. // J. Appl. Physiol. –2003. –Vol. 95. –P. 504-510.
 190. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. –National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. – NIH Publication № 00-3029. –Originally Printed, 1990. Revised July 2000. – 39 p.
 191. World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. // High Blood Press. –1999. –Vol. 8. –P. 1-43.
 192. Yoshioka T., Yared A. et al. In vivo influence of prostaglandin 12 on systemic and renal circulation in the rat // Hypertension. –1985. –Vol. 7, №6 Pt. 1. –P. 867-872.

193. Zafirovska K.J., Maleska V.T., Bogdanovska S.V., Lozance L.A., et al. Plasma human arterial natriuretic peptide, endothelin 1, aldosterone, and plasmarennin activity in pregnancy in dust hypertension. // J. Hypertense. –1999. –Vol. 17(9). –P. 1317-1322.
194. Zusterzeel P.L., Wanten G.J., Peters W.H., Merkus H.M., Steegers E.A. Neutrophil oxygen radical production in pre-eclampsia with HELLP syndrome. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. –2001. -Dec. 1. –Vol. 99(2). –P. 213-218.