

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БАЕВ
Тимофей Олегович

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С
ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор
ПАНОВА Ирина Александровна
доктор медицинских наук,
профессор
НАЗАРОВ Сергей Борисович

Иваново – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Современное состояние проблемы гипертензивных расстройств при беременности.....	13
1.2. Современные представления о системе микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивных расстройств	26
1.2.1. Особенности строения и регуляции микроциркуляторного русла	26
1.2.2. Особенности микроциркуляторных, метаболических нарушений и их оценка у беременных с гипертензивными расстройствам.....	29
1.2.3. Роль эритроцитов в системе микроциркуляции	40
1.2.4. Роль эритроцитарных нарушений в системе микроциркуляции беременных с гипертензивными расстройствами	42
1.3. Роль эндогенных тиолов (сероводорода, гомоцистеина) и нейропептида катестатина в системе микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами	47
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
2.1. Организация и объём исследований	55
2.2. Лабораторные методы исследования.....	57
2.3. Инструментальные методы исследования	59
2.4. Статистические методы исследования	63
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	65
3.1. Особенности возрастного состава, социального положения, перенесенных заболеваний, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза беременных с гипертензивными расстройствами.....	65
3.2. Особенности течения и исходов беременности у женщин с гипертензивными расстройствами	69
Глава 4. АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТ ЭРИТРОЦИТОВ, СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОГЕННЫХ ТИОЛОВ И КАТЕСТАТИНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	117

4.1. Особенности морфофункциональных свойств эритроцитов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами	117
4.2. Содержание эндогенных тиолов (гомоцистеина, сероводорода) и нейропептида катестатина у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	122
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	129
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	144
ВЫВОДЫ	173
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	176
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	177
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	179

ВВЕДЕНИЕ

Гипертензивные расстройства в период беременности являются одной из актуальных проблем системы здравоохранения ввиду высокой распространенности, сложности этиологии и патогенеза, недостаточной эффективности лечения и профилактики данных осложнений беременности [14]. В настоящее время распространенность гипертензивных расстройств в Российской Федерации достигает от 5% до 30%, что обусловлено во многом ростом возраста беременных и ухудшением их соматического здоровья [13, 148, 76, 32]. Согласно статистическим данным гипертензивные расстройства занимают лидирующее место среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [36, 65, 217]. Кроме того, гипертензивные расстройства оказывают негативное влияние на течение беременности и отдаленный прогноз для жизни женщины и ее ребенка [33, 113, 320, 357].

На сегодняшний день большое количество исследований, посвященных гипертензивным расстройствам, проводятся с целью выявления новых причин, патофизиологических механизмов развития, а также возможности ранней диагностики и прогнозирования данных осложнений беременности. Несмотря на это этиология и патогенез гипертензивных расстройств остаются не до конца выясненными. Считается, что возникновение гипертензивных расстройств в период беременности является результатом совокупности целого спектра патогенетических событий, среди которых ключевая роль принадлежит инициации перекисного окисления липидов, развитию иммунных нарушений и системного воспалительного ответа [102, 180, 231, 241]. Мишенью этого спектра событий в цепи патогенеза гипертензивных расстройств является сосудистый эндотелий, дестабилизация которого запускает механизм поражения микроциркуляторного русла в органах с последующим развитием полиорганной недостаточности [73, 83, 90, 171].

Степень разработанности темы

Внедрение в клиническую практику метода лазерной доплеровской флоуметрии позволило установить ряд морфофункциональных изменений сосудов МЦ у пациентов с АГ, сформировать концепцию дисфункции эндотелия и ремоделирования сердечно-сосудистой системы у данных пациентов [285, 343, 356]. Рядом исследователей отмечено, что гипертензивные расстройства в период беременности так же ассоциированы с различными нарушениями микроциркуляции, что вносит отдельный вклад в формирование срыва адаптационных изменений [45, 311]. Публикации о применении метода лазерной доплеровской флоуметрии в акушерской практике, в частности при гипертензивных расстройствах различного генеза, немногочисленны. У беременных с ПЭ, были выявлены патологические гемодинамические типы микроциркуляции, выраженность которых зависела от степени тяжести данного осложнения [292]. Установлено, что в основе формирования патологических типов МЦ лежат как морфологические (ремоделирование и рарефикация сосудов), так и функциональные нарушения (снижение сосудистого тонуса) на уровне МЦР [38, 121]. Исследования МЦ у беременных с ХАГ, в том числе у беременных с присоединившейся ПЭ, ранее не проводились.

Клеточный метаболизм, как составная часть микроциркуляторно-тканевой системы является энергозависимым процессом, требующим адекватной и непрерывной доставки кислорода, которая осуществляется сосудами МЦР [312]. Применение метода лазерной флуоресцентной спектроскопии, позволяющая оценить функциональное потребление кислорода тканями, и как следствие клеточного метаболизма у беременных с АГ ранее не проводилось.

Установлено, что наряду с повреждением микрососудов большую роль в развитии микроциркуляторных расстройств при АГ принадлежит нарушениям морфофункциональных свойств эритроцитов, определяющих

реологическое поведение крови [81, 334]. Повреждение сосудистой стенки при ПЭ и как следствие развитие гемоконцентрации отмечено многими авторами [58, 114, 168, 334]. В свою очередь, несмотря на изучение морфометрических показателей эритроцитов при ПЭ, данные о направленности их изменений немногочисленны и носят разрозненный характер [51, 190, 206]. Сведения о функциональных свойствах эритроцитов, в частности агрегационной способности, у беременных с ПЭ также разнонаправлены. Ряд авторов отмечают повышение агрегации эритроцитов при ПЭ [25, 45, 310], тогда как Т.Н. Глухова с соавт. указывают на снижение [37], а D.J. Perple с соавт. напротив, на отсутствие ее изменений [254]. Данные об исследовании агрегационной способности эритроцитов при других формах АГ, в частности при ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ отсутствуют.

Сведения о связи высоких концентраций эндогенного тиола – гомоцистеина в периферической крови беременных и гипертензивными расстройствами различного генеза подтверждается многими исследованиями [39, 60, 196, 209]. Тогда, как данные об изучении другого тиола – сероводорода при АГ немногочисленны. Выявлено снижение его содержания в периферической крови у беременных с ПЭ [296, 353], J.S. Possomato-Vieira с соавт. наоборот – говорят о повышении его содержания [240]. Исследования содержания нейропептида катестатина у беременных с АГ практически отсутствуют. На сегодняшний день имеются единичные публикации о содержании катестатина в периферической крови у беременных с ПЭ, одна из которых свидетельствует о его повышении, другие о снижении [338, 355].

Вышеуказанное определяет актуальность выбранной темы и необходимость комплексного исследования состояния микроциркуляции и ее регуляции при гипертензивных расстройствах различного генеза при беременности.

Цель исследования: на основании изучения состояния микроциркуляции и ее регуляции у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности разработать новые диагностические критерии данных осложнений и прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных.

Задачи научного исследования

1. Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических данных, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных у беременных с различными формами гипертензивных расстройств, выявить факторы риска осложнений беременности и перинатальной патологии.
2. Оценить морфофункциональные показатели эритроцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
3. Определить содержание эндогенных тиолов (сероводорода, гомоцистеина) и нейропептида катестатина в периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
4. Исследовать состояние сосудов микроциркуляции и клеточного метаболизма у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
5. Выявить дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств, новые прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка состояния микроциркуляции и ее регуляции у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

Установлено, что при всех гипертензивных расстройствах отмечается повышение агрегационной способности и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов.

Впервые показано, что при всех видах гипертензивных расстройств снижается плазменный уровень катестатина, в большей степени при тяжелой преэклампсии. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести, уровень катестатина коррелирует со значениями систолического артериального давления.

Установлено, что у беременных с преэклампсией, независимо от степени тяжести, в периферической крови снижается уровень сероводорода.

Показано, что при всех видах гипертензивных расстройств по данным лазерной доплеровской флоуметрии имеет место нарушение микроциркуляции и ее регуляции, проявляющееся снижением активных механизмов регуляции микрокровотока. При хронической артериальной гипертензии выявлено увеличение вклада пассивных факторов регуляции кровотока. Установлено, что при умеренной преэклампсии и хронической артериальной гипертензии повышается уровень тканевой перфузии и чаще формируется гиперемический тип микроциркуляции. При тяжелой преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией снижается уровень тканевой перфузии и преобладают спастический и застойно-стазический типы микроциркуляции. При преэклампсии показатель микроциркуляции коррелирует с уровнем систолического артериального давления.

Впервые установлена связь перфузионно-метаболических нарушений у беременных с различными формами гипертензивных расстройств. При

тяжелой преэклампсии выявлено снижение, а при хронической артериальной гипертензии – увеличение функционального потребления кислорода тканями, и как следствие усиление клеточного метаболизма. При умеренной преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией показатель функциональной потребности кислорода тканями не изменяется.

Впервые установлено, что показатель микроциркуляции, определенный методом лазерной доплеровской флоуметрии, в совокупности с уровнем среднего артериального давления при поступлении в стационар являются прогностическими критериями церебральной ишемии у детей от матерей с преэклампсией.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Расширены представления о состоянии системы микроциркуляции и ее регуляции у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Для акушерства, гинекологии и неонатологии предложен новый способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, основанный на совокупном определении показателя микроциркуляции и среднего артериального давления (патент № 2777225 от 30.11.2021).

Предложены дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические преэклампсии и ее степени тяжести.

Положения, выносимые на защиту

Морфометрические изменения эритроцитов характерны для преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии.

Нарушения функциональных свойств эритроцитов – для всех форм гипертензивных расстройств.

Состояние микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами характеризуются разнонаправленными изменениями уровня тканевой перфузии, нарушением механизмов его регуляции, увеличением частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции. У беременных с тяжелой преэклампсией снижение тканевой перфузии ассоциировано с нарушением клеточного метаболизма.

Показатель микроциркуляции в совокупности с уровнем среднего артериального давления у беременных с преэклампсией являются прогностическими критериями церебральной ишемии у новорожденных.

Внедрение результатов в практику

Разработанный «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией» прошел предрегистрационные испытания в акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается проработкой литературных источников, достаточным

объемом клинических наблюдений, использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие на всех этапах диссертационного исследования. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода и состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения. Лично автором проведён анализ медицинской документации (индивидуальных карт беременных и родильниц, историй родов и историй развития новорожденного). Произведен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Автором сформулированы выводы, основные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации. Полученные результаты научной работы представлены лично автором в виде докладов на конференциях и в научных публикациях.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на Научно-практической конференция молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2022); VII Всероссийской научной конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021); VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022); VI Научно-практической интернет-конференции

молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2022); Научном конкурсе #VideoScience (Иваново, 2022); Научно-практическая конференция молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 221 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 361 источника, в том числе 228 отечественных и 133 иностранных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 15 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы гипертензивных расстройств при беременности

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) в период беременности считается одним из наиболее распространенных и грозных состояний в современном акушерстве. Во всем мире АГ у беременных имеет высокую медицинскую и социальную значимость для системы здравоохранения. Это обусловлено с одной стороны широкой распространенностью данной патологии, с другой тяжелыми последствиями, для женщины и ее ребенка [14]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АГ в период беременности диагностируется у 10% женщин [152]. Причем в Российской Федерации распространенность АГ среди беременных еще выше – от 5% до 30% [13, 76]. На протяжении последних лет отмечается тенденция к росту данного показателя в связи с увеличением возраста беременных женщин и ухудшением их соматического здоровья [32, 146]. В структуре гипертензивных расстройств АГ в период беременности может рассматриваться как самостоятельное заболевание – хроническая артериальная гипертензия, так и осложнение беременности – преэклампсия (ПЭ) [207]. По данным современной литературы частота встречаемости хронической артериальной гипертензии достигает – от 1% до 6% всех беременностей [7, 212]. Особое место при этом занимает преэклампсия, распространенность, которой по данным отечественной и зарубежной литературы составляет – от 2% до 8% [173, 210, 239, 278, 321].

Наличие гипертензивных расстройств является фактором риска осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного. Оказывая влияние на организм беременной женщины, гипертензивные расстройства повышают риск возникновения целого спектра

осложнений – нарушение кровоснабжения головного мозга, кровоизлияние в сетчатку глаза, в том числе ее отслойка, отек легких, синдром полиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [33, 113].

Одним из тяжелых осложнений ХАГ, вызывающим серьезные акушерские осложнения и неблагоприятные перинатальные исходы, является преэклампсия. По данным разных авторов частота присоединения ПЭ к ранее существовавшей АГ варьирует от 19% до 75%, при этом риск возникновения ПЭ в последующую беременность увеличивается в 2 раза [7, 113, 115, 151]. В течение последних десятилетий гипертензивные расстройства и ассоциированные с ними осложнения занимают одно из ведущих мест в структуре причин материнской смертности, на долю которых приходится 20-30% [36, 65, 217]. При этом в 10-15% всех случаев материнской смертности связаны с преэклампсией и эклампсией [36].

Значимость гипертензивных расстройств во время беременности обусловлена и сопутствующим ростом частоты акушерских осложнений. АГ различного генеза как системная сосудистая патология может приводить к нарушению кровообращения в маточно-плацентарном комплексе, способствуя развитию в дальнейшем плацентарной недостаточности, отслойки плаценты, гипоксии и задержки роста плода, а в тяжелых случаях – антенатальной гибели плода [46, 49, 56, 251, 349]. Это обуславливает высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности, как в Российской Федерации [23, 49, 147], так и во всем мире [278, 306].

Установлено, что развитие осложнений на фоне гипертензивных расстройств увеличивает риск не только досрочного, но и оперативного родоразрешения у данной категории пациенток [64]. В свою очередь завершение беременности досрочно ассоциировано с рождением недоношенного и зачастую незрелого ребенка, что вносит отдельный вклад в структуру перинатальной заболеваемости и смертности [208, 322].

На сегодняшний день в ряде исследований демонстрируется влияние перенесенных в период беременности различных форм АГ на качество жизни женщины и ее ребенка [320, 357]. Это обусловлено высоким риском развития в дальнейшем различной патологии у женщины, в частности, ожирения, сахарного диабета, заболеваний почек, тромбоэмболических осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний [113, 236, 251, 279, 319]. Вместе с этим дети от матерей с гипертензивными расстройствами также подвержены гормональным, метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям, в последующие годы жизни [70].

В акушерской практике формулировка диагноза и классификация гипертензивных расстройств при беременности существенно отличается от подходов, принятых для пациентов с АГ в целом [70]. Во всем мире для классификации гипертензивных расстройств в период беременности применяется «Международная классификация болезней 10-го пересмотра» (МКБ-10). Глава XV сборника содержит блок О10 – О16 «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде» включает как соматическую патологию, на фоне которой наступила беременность, так и осложнения гестации. Согласно МКБ-10, гипертензивные расстройства в период беременности включают следующие формы: О10 – существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период; О11 – преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию; О12 – вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии; О13 – вызванная беременностью гипертензия; О14 – преэклампсия; О15 – эклампсия; О16 – гипертензия у матери не уточненная. В настоящее время наряду со статистической классификацией МКБ-10 используется клиническая классификация, согласно которой в большинстве стран мира принято выделять следующие нозологические формы гипертензивных расстройств: ПЭ и эклампсия (код по МКБ-10 О14 и О15); ПЭ и эклампсия присоединившейся к ХАГ (код по МКБ-10 О11); гестационная

(индуцированная беременностью) АГ (код по МКБ-10 О13); хроническая АГ (существовавшая до беременности) (код по МКБ-10 О10); гипертоническая болезнь (код по МКБ-10 О10.0); вторичная (симптоматическая) АГ (код по МКБ-10 О10.1, О10.2, О10.3, О10.4) [36].

Особое место в структуре гипертензивных расстройств уделяется преэклампсии, как наиболее грозному осложнению второй половины беременности. В настоящее время общепринятой классификацией ПЭ является классификация, приведенная в Федеральных клинических рекомендациях «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.). В клинической практике принято деление ПЭ на умеренную и тяжелую степень тяжести, что принципиально имеет огромное значение в выборе тактики ведения, лечения и родоразрешения [85]. Среди гипертензивных расстройств в 2-4% случаев всех беременностей диагностируется тяжелая форма ПЭ, которая характеризуется критическим состоянием для матери и плода, вследствие чего является основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [19, 195]. Несмотря на низкую частоту встречаемости, данные литературы показали, что около 80% экономических потерь и затрат на менеджмент пациентов приходится именно на данную форму ПЭ [149].

В течение последних десятилетий огромное значение придается сроку гестации при дебюте ПЭ, разделяя ее на два фенотипических варианта: раннюю (до 34 недель беременности) и позднюю (после 34 недель беременности) [31, 52, 144, 319]. Частота диагностирования ПЭ до 34 недель беременности составляет от 5 до 20% случаев ПЭ. Она обусловлена, как правило, более тяжелым течением заболевания и связана с нарушением процессов формирования плаценты [320, 325]. Позднее развитие ПЭ встречается наиболее часто (до 80% всех случаев ПЭ) и ассоциировано с имеющейся до беременности экстрагенитальной патологией (метаболические

нарушения, ожирение, диабет, липидная дисфункция и воспаления матери), которая влияет на дисфункцию эндотелия в последующем [6, 158, 159, 227]. Данная классификация ПЭ имеет большую прогностическую ценность, поскольку раннее начало ПЭ сопряжено с обширным поражением плацентарной ткани и более высоким риском осложнений у матери и плода [101, 157, 316].

Изучение этиологии и патогенеза гипертензивных расстройств в целом и ПЭ в частности остается одной из проблем современного акушерства.

Считается, что ПЭ – это генетически детерминированное, многофакторное заболевание, риск развития которого имеет место практически у каждой беременной женщины [92]. Этиология ПЭ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, от количества и сочетания которых зависит вероятность развития данного осложнения у одной пациентки [5, 92]. На данный момент существует огромное количество исследований, которые представляют данные о 130 возможных факторов риска ПЭ, спектр которых с каждым годом увеличивается [261].

По данным ряда исследований было выявлено, что старший возраст матери (>36 лет) может увеличивать риск развития ПЭ в 2 раза [78]. При этом прогностическая вероятность развития данного осложнения была еще выше у женщин старше 40 лет [297]. В исследовании L.S. Roop с соавт. (2019) оценивался риск ПЭ в зависимости от степени тяжести заболевания. Установлено, что у возрастных женщин (> 32 лет) с каждым годом риск ПЭ увеличивается на 4% [350]. В доступной литературе, данные о роли юного возраста женщины (<20 лет) на формирование ПЭ остаются разнонаправленными: ряд авторов рассматривают юный возраст женщины, как фактор риска данного осложнения [224], другие отрицают эту связь [219]. При анализе данных анамнеза, в том числе наследственного, во многих исследованиях были выявлены следующие факторы риска ПЭ: семейная предрасположенность к гипертонической болезни, ПЭ у матери в анамнезе,

наличие у беременной гипертензивных расстройств, развившихся в предыдущих беременностях [57, 145, 252, 307, 324].

В работе S. Hernandez-Diaz с соавт. (2009) было продемонстрировано, что у первобеременных и первородящих женщин риск развития ПЭ при первой беременности составлял – 4,1%, тогда как при последующей беременности – 1,7%. При этом во время второй беременности у женщин, имеющих в анамнезе ПЭ, риск составлял 14,7%, а наличие ПЭ в двух предыдущих беременностях увеличивало этот риск почти в два раза. Эти данные свидетельствуют о том, что нерожавшие женщины, в том числе женщины, имеющие в анамнезе ПЭ при предыдущей беременности, имеют высокий риск развития данного осложнения [270]. У повторнородящих женщин без ПЭ в анамнезе риск данного осложнения был низким и увеличивался в случае смены полового партнера, о чем свидетельствует нарушение толерантности материнского организма к антигенам отца [318].

Существенно повышает риск ПЭ как короткий, так и длинный промежуток времени между беременностями. В масштабном исследовании G. Cormick с соавт. (2016) была выявлена связь между интрагравидарным промежутком (менее 12 месяцев и более 72 месяцев) и риском развития ПЭ. В результате исследования установлено: чем выше интрагравидарный промежуток, тем выше риск ПЭ [283].

В многочисленных исследованиях отмечено, что в реализации риска ПЭ могут участвовать следующие сопутствующие соматические заболевания: ранее существовавшая артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбофилии, патология мочевыделительной системы, аутоиммунные заболевания [50, 224, 242, 282, 323].

подавляющее большинство экспертов подтверждают прямую зависимость между риском развития ПЭ и весом беременной. Установлено, что ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) является самым распространенным и модифицируемым фактором риска ПЭ, в том числе при наличии ХАГ. Наличие у женщины ожирения увеличивало риск данного осложнения в 2-4

раза. Было отмечено: чем выше степень ожирения, тем выше частота и тяжесть гипертензивного расстройства. Это связывают с тем, что ожирение представляет собой слабовыраженное хроническое воспаление, которое приводит к развитию эндотелиальной дисфункции из-за иммуноопосредованной выработки медиаторов воспаления, усиливающих воспалительный ответ, и как следствие развитие ПЭ [266, 346, 350]. Многоплодная беременность также существенно повышает риск ПЭ. По данным исследования, риск ПЭ у женщин с двойней составил – 10-20%, с тройней – 25-60%, с четверней – более 60% соответственно [203].

В последнее время появляется больше данных, что применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ассоциируется с высоким риском осложнений во время беременности, включая гипертензивные расстройства [232, 290]. Доказано, что применение методов ВРТ приводят к разному риску развития ПЭ. При этом женщины, беременность которых наступила в результате внутриматочной инсеминации с использованием донорской спермы, подвержены наибольшему риску ПЭ. Высокий риск данного осложнения также сопряжен с экстракорпоральным оплодотворением с донацией яйцеклеток по сравнению с аутологичной яйцеклеткой. Беременность после донации ооцитов предполагает изменения трофобласта и иммунологические реакции в децидуальной оболочке, которые могут препятствовать трансформации спиральных артерий [233, 281, 332]. В исследовании A.S. Martin (2016) с участием более 1 миллиона женщин было показано, что риск развития ПЭ был повышен у пациенток, получавших стимуляторы овуляции в программах ВРТ по сравнению с женщинами, беременность которых наступила спонтанно [333].

В нескольких исследованиях определялось влияние уровня АД при первом визите беременной в женскую консультацию. У беременных, имевших в последующем ПЭ, значения систолического и диастолического АД были выше во время первой явки. Было выявлено: чем выше уровень

диастолического и систолического АД на первом визите, тем выше риск ПЭ [191, 219].

Согласно клинико-генетическим исследованиям прослеживается роль наследственной предрасположенности в развитии ПЭ. При этом частота возникновения ПЭ достигает 50% и наследуется по аутосомно-рецессивному типу, как по материнской, так и по отцовской линии [29, 215]. Риск развития данного осложнения выше, если оба родителя родились в результате осложненной преэклампсией беременности [165]. У дочерей и внучек женщин, перенесших ПЭ в прошлом, риск возникновения осложнения беременности выше, чем в популяции [48, 180, 184]. В литературе отмечена зависимость частоты заболевания от расы: у представительниц негроидной расы по сравнению с женщинами белой расы в 1,5 раза выше частота развития ПЭ и более чем в 3 раза выше риск присоединения ПЭ к ранее существовавшей АГ [317].

Патогенез ПЭ широко изучают во всем мире, существует более 40 теорий развития акушерского осложнения, среди которых большинством авторов отмечается комплексная теория, предполагающая сочетание множества патогенетических механизмов [347]. Однако каждый из механизмов в отдельности объясняет лишь не большую часть изменений и не может объяснить весь симптомокомплекс, наблюдаемый в организме беременной с ПЭ [164].

На фоне многих нерешенных вопросов сегодня известно, что ведущая, иницирующая и поддерживающая роль в патогенезе ПЭ, принадлежит плаценте, о чем свидетельствует регресс клинической картины осложнения после родоразрешения [98, 289, 316, 321].

В соответствии с наиболее распространенной «плацентарной» теорией, ПЭ имеет две стадии развития [316, 342]. Первая стадия (доклиническая) обусловлена тем, что на ранних сроках беременности происходит нарушение инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии, и как следствие неполное физиологическое ремоделирование сосудистой стенки [129, 271]. Частичное

сохранение мышечно-эластической структуры стенки сосудов повышает чувствительность последней к влиянию прессорных факторов со стороны материнского организма, что приводит к нестабильной перфузии межворсинчатого пространства, ишемическому, а затем реперфузионному повреждению плацентарной ткани [126, 152]. Нарушение кровообращения в плаценте сопровождается избыточным образованием активных форм кислорода и развитием оксидативного стресса [2, 265, 268, 308]. В свою очередь оксидативное повреждение плаценты вызывает активацию процессов, приводящих к усилению апоптоза и выделению ей провоспалительных молекул, антиангиогенных субстанций и вазоактивных соединений, которые запускают каскад реакций, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции в плаценте. Вторая стадия (клиническая) формирования ПЭ предполагает реакцию организма матери, а именно развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), и как следствие дисфункции сосудистого эндотелия [76, 128, 241, 249, 256, 302, 321].

В настоящее время в литературе появляется все больше данных о роли оксидативного стресса в развитии ПЭ [129]. Известно, что во время физиологической беременности наблюдается развитие оксидативного стресса, являющегося механизмом адаптации к новым условиям состояния женщины, при которой наблюдается баланс между про- и антиоксидантными системами [150, 304]. В частности, оксидативный стресс принимает активное участие в процессах формирования плаценты, а так же выработки трофических белков – хорионический гонадотропин, эстрогены [287, 303]. Поскольку плацентарный оксидативный стресс развивается на протяжении всей беременности, вероятно, антиоксидантная система действует в ответ на повышение оксигенации для поддержания нормальной межклеточной целостности [53, 95].

Большое значение в развитии ПЭ играет смещение баланса между про- и антиоксидантными системами в сторону первых. При этом невозможность

системы антиоксидантной защиты противостоять усилению процессов свободнорадикального окисления приводит к ослаблению метаболической и детоксицирующей функции плаценты. Циркуляция свободных радикалов, оказывая разрушающее действие на эндотелиоциты, приводит к избыточному образованию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [150, 215]. Повышение ПОЛ в клеточных мембранах может сопровождаться нарушением их проницаемости, в клетках эритроцитарного звена данный процесс приводит к гемолизу и изменению их реологии, нарушению процессов микроциркуляции, вплоть до сладжирования крови [95, 107, 130, 203]. В мембранах тромбоцитов и лейкоцитов подобные изменения сопряжены с увеличением их адгезивной активности к сосудистому эндотелию, вызывая сужение сосудов и увеличение периферического сосудистого сопротивления [305].

Известно, что во время беременности увеличивается нагрузка на различные органы и системы, в частности иммунной, от функциональной от функциональной активности которой зависит поддержание гомеостаза в организме [102]. Иммунная система принимает активное участие в формировании маточно-плацентарной системы и развитии беременности на всем ее протяжении [62, 295]. Иммунологическая реактивность при физиологическом течении беременности приобретает иммуносупрессивный характер, направленный на сохранение защитных свойств и обеспечение толерантности материнского организма к аллогенному плоду [8, 28, 326].

Нарушения иммунологической реактивности может привести к развитию различной акушерской патологии, в том числе к ПЭ [18]. В этой связи иммунологическая теория развития ПЭ остается предметом изучения многих ученых [243]. В настоящее время иммунологическая теория рассматривает ПЭ как иммунобиологический конфликт между матерью и плодом (гиперреакция организма матери на фетоплацентарный комплекс) [62, 102, 180]. Центральная роль в этом конфликте принадлежит нарушению барьерной функции плаценты и снижению иммунологической

толерантности, которые достигаются: снижением супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов, дисбалансом цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных и снижением уровня противовоспалительных цитокинов, чрезмерной активацией системы комплимента [1, 125, 176, 359].

Нарушение иммунологической толерантности сопровождается нарушением адаптационных, компенсаторных и регуляторных механизмов, обеспечивающих беременность, вследствие чего материнская аллоиммунная реакция на плодовый аллотрансплантат сопровождается продукцией цитолитических и преципитирующих антител, а также формированием иммунных комплексов [180]. По мере прогрессирования беременности количество циркулирующих иммунных комплексов увеличивается, они осаждаются на эндотелиальной выстилке всех сосудов организма. Следствием отложения иммунных комплексов на мембранах эндотелия сосудов является чрезмерная активация системы комплимента с продукцией анафилотоксинов (C3a, C4a, C5a) и мембран-атакующего комплекса (C5b-9) [1]. При этом происходит как прямое повреждающее воздействие на стенку сосудов, так и стимулируется высвобождение различных медиаторов воспаления и вазоактивных веществ за счет хемотаксиса макрофагов, нейтрофилов и лимфоидных клеток в местах отложения иммунных комплексов [77, 181, 243, 244, 246]. В результате при ПЭ развивается каскад иммунологических реакций, приводящих к генерализованному иммунологическому воспалению эндотелия (эндотелиоз) и развитию полиорганной недостаточности [133].

Несмотря на целый каскад событий в цепи патогенеза ПЭ, основной мишенью патологических воздействий является сосудистый эндотелий, что подтверждается повышенным содержанием десквамированных эндотелиоцитов и молекул межклеточной адгезии в системном кровотоке материнского организма [96, 174, 207]. Это обусловлено тем, что эндотелиальные клетки, ввиду уникальности расположения между

циркулирующей кровью и тканями, отличаются особенной уязвимостью при действии патогенных факторов, находящихся в местном и системном кровотоке [100]. Именно эндотелиальные клетки первыми встречается с патогенными факторами, которые приводят к повреждению внутренней выстилки сосудов. Установлено, что эндотелий сосудов – эндокринный орган с высокой метаболической активностью. Функции эндотелия крайне многообразны и заключаются в поддержании динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов [155, 358]. Сбалансированное выделение биологически активных веществ способствует поддержанию сосудистого гомеостаза. Однако многие факторы (ишемия плацентарной ткани, усиленное образование микрочастиц трофобласта, оксидативный стресс, цитокины, циркулирующие иммунные комплексы) могут привести к срыву физиологического равновесия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [71, 106, 309].

Согласно данным многих исследований, негативное влияние большинства существующих факторов развития кардиоваскулярной патологии реализуется через сосудисто-эндотелиальную дисфункцию, при этом риск ее формирования повышается в зависимости от общего количества факторов риска, в том числе от их сочетания. В связи с этим ЭД рассматривается как ключевое звено в формировании АГ, ПЭ и ее осложнений [73, 100, 171].

ЭД, по современным представлениям, определяется как структурно-функциональное повреждение эндотелиальной выстилки сосудов, характеризующееся нарушением синтеза эндотелиальных факторов и дискоординации эндотелий-зависимых процессов. При этом функциональные изменения сосудистого эндотелия предшествуют морфометрическим изменениям стенки сосудов с последующим развитием расстройств перфузии в различных органах и тканях [44, 227].

В качестве основного патогенетического фактора развития ЭД и раннего предиктора гемодинамических нарушений, наблюдаемых при ПЭ,

является дисбаланс между эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами с преобладанием последних [127]. Важно отметить, что нарушение секреции тромбогенных и атромбогенных факторов эндотелия сопровождается нарушением равновесия гемостаза со сдвигом его в прокоагулянтную сторону, потенцируя увеличение коагуляционного потенциала крови и снижение тромборезистентности сосудистой стенки [133, 137]. Нарушение основных функций эндотелия, соответственно, приводят к спастическим реакциям, тромбообразованию и повышению сосудистой проницаемости, что отражает разнообразие клинических проявлений ПЭ [74, 75,].

Следует отметить, что под влиянием разнообразных факторов, в частности медиаторов воспаления на поверхности, активированных эндотелиоцитов усиливается экспрессия молекул клеточной адгезии [221]. Повышение молекул адгезии в крови беременных с ПЭ является фактором активации краевого стояния форменных элементов крови, приводящее к усилению их агрегационной способности [260]. При участии данных молекул осуществляется задержка и неполная остановка лейкоцитов, при взаимодействии с лигандами которых усиливается их адгезия и миграция в сосудистый эндотелий [298]. Повышение адгезивности и неконтролируемая миграция лейкоцитов в сосудистый эндотелий способствует приобретению эндотелиальными клетками провоспалительного фенотипа, что играет огромную роль в развитии иммунного воспаления, способствуя развитию васкулопатии [204]. Вышеуказанные процессы дестабилизируют работу эндотелиального аппарата и запускают механизм поражения микроциркуляторного русла в жизненно важных органах с последующим развитием полиорганной недостаточности [83, 90].

1.2 Современные представления о системе микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивных расстройств

1.2.1 Особенности строения и регуляции микроциркуляторного русла

Система микроциркуляции крови является конечным звеном сердечнососудистой системы человека. С биофизической точки зрения микроциркуляция – это процесс направленного движения потока крови по сосудам малого диаметра, относящимся к микроциркуляторному руслу (МЦР), на уровне которого осуществляются диффузия газов и транскапиллярный обмен [122, 179]. Однако такой взгляд на систему микроциркуляции ограничивает ее значение. В литературе последних лет была сформулирована точка зрения, согласно которой, сосуды МЦР целесообразно рассматривать в совокупности с окружающими их тканевыми и регуляторными элементами, составляющих основу микроциркуляторно-тканевой системы (МТС), от морфофункциональной устойчивости которой зависит гомеостаз и гомеокинез тканей в едином целостном организме [286].

На современном этапе МТС полиморфна и представляет структурно-функциональный комплекс, который представлен не только кровеносными сосудами, но и совокупностью клеточных и неклеточных компонентов паренхимы и соединительной ткани, волокон нервных окончаний и объединенный в единую систему механизмами регуляции [201]. В микроциркуляторно-тканевой системе МЦР является сложным анатомо-физиологическим комплексом, морфология которого определяется пространственной упорядоченностью ее сосудистых компонентов и их взаимодействием с другими тканями [111]. К элементам МЦР относятся сосуды с внутренним диаметром менее 100-150 мкм, которые в зависимости от их локализации и выполняемой ими роли делятся на приносящие (артериолы, прекапилляры), обменные (капилляры), отводящие (венулы) и шунтирующие (артерио-венозные анастомозы) [141]. Согласно современным

представлениям, наибольшая роль в гемодинамике, влияющей на капиллярный кровоток и транскапиллярный обмен, принадлежит приносящим сосудам МЦР – артериолам, прекапиллярам и входящим в их состав прекапиллярным сфинктерам. Именно высокая сократительная способность приносящих сосудов определяет их основную резистивную роль (около 90%) в МЦР, которая направлена на поддержание сосудистого тонуса и градиента давления между проксимальными и дистальными отделами капилляров, что помимо влияния на системное АД играет важную роль в удовлетворение потребностей тканей в кислороде и энергоисточниках [179, 248]. Основная роль в обмене веществ между тканями принадлежит капиллярам, как самым многочисленным и тонким сосудам МЦР. Соединяясь между собой капилляры, формируют капиллярную сеть, плотность и пространственная ориентация которой зависит от морфофункциональных особенностей органов. Ввиду особенностей строения стенки капилляров (отсутствие мышечного компонента), данный сегмент МЦР не способен сокращаться, что объясняет их низкую способность к растяжению [86]. В результате слияния капилляров формируются посткапиллярные и собирательные вены, составляющие венозное звено МЦР. Принимая во внимание тот факт, что в венозном звене сконцентрировано до 75% крови, данный сегмент выполняет дренажную, резервуарную и депонирующую функции. Вместе с этим, вены вносят дополнительный вклад в периферическое сопротивление кровотока, а так же в регуляцию иммунного ответа и воспалительные реакции [193]. Особое место в структуре МЦР отводится артерио-веноулярным анастомозам (АВА), обеспечивающим шунтирование крови в обход капиллярной сети. Вследствие развитого мышечного компонента, сосуды АВА обладают выраженной зависимостью их тонуса от симпатической регуляции. Данный сегмент МЦР имеет большое значение для регуляции кровотока и сосудистого давления, депонирования крови и процессов терморегуляции.

Велика роль АВА в компенсаторных реакциях организма при нарушениях местного кровообращения и развитии патологических состояний [258].

Движение потока крови по вышеописанным компонентам МЦР составляет периферический кровоток, контроль которого осуществляется совокупностью местных и центральных механизмов регуляции. Общепринято, что тонус резистивных сосудов определяется местными механическими факторами ауторегуляции, реализующиеся путем изменения сократительной активности гладкомышечной ткани в ответ на растяжение стенки сосудов трансмуральным давлением (эффект Бейлисса), что обеспечивает постоянство кровоснабжения органов в широком диапазоне изменений перфузионного давления [292]. К другим факторам местной ауторегуляции относятся эндотелий-зависимый и метаболический. В основе эндотелий-зависимого механизма регуляции тонуса сосудов лежит способность эндотелиальных клеток синтезировать и выделять целый спектр вазоактивных веществ, обладающих как дилататорным (оксид азота (NO), простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), так и констрикторным (эндотелины, простагландины, тромбоксан) механизмом действия [201]. К метаболической ауторегуляции тонуса резистивных сосудов МЦР относятся местные факторы метаболической природы, количество которых пропорционально работе данного функционального элемента ткани или степени его гипоксии [193]. Метаболические эффекты, вызваны, прежде всего, изменением газового состава (pO_2 , pCO_2 , pH), концентрацией ионов, осмолярностью и накоплением катаболитов, таких как аденозин [286].

На системном уровне периферический кровоток регулируется за счет нейрогенных и гуморальных факторов. Нейрогенный механизм регуляции осуществляет «дистанционный» контроль над всей сосудистой системой. При этом сосуды МЦР имеют вегетативную и сенсорную иннервацию. Первая представлена преимущественно симпатическими адренергическими влияниями, действие которых определяется реактивностью α - и β -

адренорецепторов гладкомышечных клеток микрососудов, возбуждение которых оказывает разнонаправленное действие на сосудистый тонус. Сенсорная иннервация сосудов МЦР представлена комплексом сенсорных волокон, которые антидромно продуцируют нейропептиды-вазодилататоры (кальцитонин-ген-родственный пептид, вещество Р), реализующие локальную эффекторную функцию [87]. Гуморальный системный механизм модуляции кровотока осуществляется за счет циркулирующих БАВ, в том числе гормонов, которые взаимодействуя с рецепторами гладкомышечных и эндотелиальных клеток, оказывают разнообразное действие на тонус сосудов и их проницаемость. Однако роль гуморальных факторов в физиологических условиях не велика по сравнению с местными и нейрогенными механизмами и приобретают значение лишь в условиях патологии кровообращения [88].

1.2.2. Особенности микроциркуляторных, метаболических нарушений и их оценка у беременных с гипертензивными расстройствам

Известно, что при беременности в организме женщины происходит целый ряд физиологических изменений, охватывающих различные органы и системы. На ранних сроках беременности в связи с изменением гормонального фона, появлением маточно-плацентарного круга кровообращения и увеличением емкости сосудистой системы повышается нагрузка на сердечно-сосудистую систему женщины, запуская каскад специфических изменений и модификаций [8]. Микроциркуляция также претерпевает изменения в течение беременности. Предполагают, что наряду с основными изменениями в системе кровообращения (увеличение сердечного выброса, гемодилюция, снижение гематокрита и периферического сосудистого сопротивления), наблюдается периферическая вазодилатация и ангиогенез, приводящие к увеличению микроциркуляторного кровотока в периферических тканях. Эти изменения носят адаптационно-приспособительный характер и обеспечивают

адекватные условия для роста и развития плода [156, 166, 250, 299]. Конечным звеном в системе кровообращения является МЦР, которое испытывает наибольшее сопротивление кровотоку за счет морфофункциональных особенностей сосудов и клеток крови [122]. Беременность, протекающая на фоне гипертензивных расстройств, сопровождается глубокими нарушениями МЦ, что вносит отдельный вклад в формирования срыва адаптационных изменений в системе кровообращения [45,311].

На сегодняшний день проблема изучения микроциркуляции при различных заболеваниях вызывает большой интерес. Учитывая сложности прижизненного исследования системы МЦ, рядом авторов были продемонстрированы данные, указывающие на морфофункциональные изменения сосудов МЦ у пациентов с АГ, сформированы концепции дисфункции эндотелия и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [285, 292, 343, 356]. Эксперты отмечают, что расстройства микроциркуляции на фоне АГ носят многообразный характер и связаны не только с патологией сосудов МЦР, но и со структурными и функциональными характеристиками эритроцитов, определяющих реологические свойства крови [81]. В тоже время сведения о комплексной оценке состояния МЦ и ее регуляции при физиологической беременности и беременности на фоне гипертензивных расстройств немногочисленны, что определяют актуальность дальнейшего исследования.

Установлено, что при гипертензивных расстройствах в период беременности имеется системное и наиболее раннее по времени микроциркуляторное нарушение гемодинамики, которые наблюдаются в различных звеньях МЦР [24]. На фоне АГ состояние МЦ на уровне сосудистого компонента обусловлено функциональными и структурными изменениями сосудов, которые условно можно разделить на следующие типы [121, 124]: 1) нарушение тонуса сосудов МЦР; 2) изменение структуры и геометрии сосудов (ремоделирование); 3) снижение плотности

микрососудистой сети и сокращение суммарной поверхности сосудов (рарефикация). Результатом этих изменений является снижение интенсивности кровотока в сосудах МЦР.

Для всех форм гипертензивных расстройств характерно нарушение комплекса нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, к которым относятся симпатoadреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы [152, 336, 341]. Согласно данным исследований функции эндотелия, проводимых в нашем институте, было установлено, что у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза на основании функциональной пробы с ишемией/реперфузией наблюдается повреждение механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса за счет нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации, обусловленной сосудисто-эндотелиальной дисфункцией [91, 178].

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является одним из важных морфофункциональных изменений, определяющих поражение сосудов при АГ. В настоящее время вклад длительного и стойкого повышения АД в ремоделирование сосудов при ранее существовавшей АГ не вызывает сомнений [10]. Тогда как у беременных с ПЭ наряду с ремоделированием спиральных артерий, наблюдается аналогичные изменения в других сосудах кровообращения [259, 300]. Так в работе Фридман Т.М. с соавт. (2018) было показано, что у беременных как с ХАГ, так и с ПЭ имело место патологическое ремоделирование сосудистой стенки, однако, только у большинства женщин с ХАГ в послеродовом периоде признаки ремоделирования сохранялись [205].

Согласно современным представлениям ремоделирование сосудов представляет собой адаптивный процесс изменения структуры, включающий изменение диаметра сосуда и толщины его стенки с последующим изменением площади поперечного сечения сосудов [142]. В условиях АГ процесс ремоделирования проявляется адаптивной функциональной и структурной модификацией, которая протекает в две стадии:

функциональная и морфологическая. В стадии функциональных изменений сосудов наблюдается сосудосуживающие реакции в ответ на гистомеханические (напряжение сдвига, трансмуральное давление), нейрогуморальные и эндотелиальные факторы, которые при длительном воздействии на стенку сосуда приводят к его морфологической перестройке, сопровождающиеся уменьшением диаметра сосудов за счет утолщения его средней оболочки [159].

Основную роль в прогрессировании АГ принадлежит резистивным сосудам (мелкие артерии и артериолы), особенностью которых является преобладание в их стенке мышечного слоя, благодаря которому сосуды данного типа могут активно изменять величину своего просвета, и, соответственно величину сопротивления кровотока [336]. Таким образом, от тонуса резистивных сосудов зависит ОПСС, которое вместе с ударным объемом сердца определяет уровень АД. Ремоделирование резистивных сосудов, включающее гипертрофию мышечного слоя, утолщение стенки и уменьшение просвета сосудов сопровождается повышением ОПСС и нарушению демпфирующей функции, что приводит к снижению тканевой перфузии [81].

Сосудистое ремоделирование в конечном итоге приводит к облитерации просвета сосудов, что приводит к уменьшению количества функционирующих сосудов и плотности капиллярной сети – rareфикация (разрежение) [79]. Процесс разрежения сосудов при АГ также носит морфофункциональный характер, при чем функциональные изменения предшествуют структурным. На первой стадии rareфикации (функциональной) в связи с повышением чувствительности к констрикторным факторам, наблюдается увеличение тонуса сосудов, и как следствие их закрытие. В свою очередь стадия органических изменений сопровождается необратимой структурной редукцией сосудов МЦР даже при максимальной дилатации действующих сосудов [124, 188].

Разрежение сосудов является важной характеристикой различных микрососудистых бассейнов при АГ и считается, как правило, следствием, однако рядом авторов высказывается мнение, что структурное разрежение сосудов МЦР предшествует АГ и может играть роль в ее патогенезе [344]. В пользу этого свидетельствуют данные исследования Т.Ф.Т. Antonios (2013), которые установили, что снижение плотности капилляров наблюдается на ранних сроках беременности до манифестации ПЭ, что может служить надежным предиктором данного осложнения [300].

На сегодняшний день существуют различные подходы к изучению состояния МЦ. Однако мониторинг структурно-функциональных особенностей сосудов МЦР в клинике различных заболеваний весьма ограничен как из-за небольшого количества существующих неинвазивных методов исследования, так и вследствие сложности интерпретации получаемых данных [21]. В последнее время с целью исследования состояния МЦ крови и тестирования микроциркуляторных нарушений в различных тканях, широкое применение нашел метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [199].

ЛДФ – это высокоинформативный неинвазивный метод исследования состояния МЦ, позволяющий оценить не только уровень тканевой перфузии в целом, но и дать более детальную характеристику состояния и механизмов регуляции микрокровотока [93, 218].

Указанный метод основан на определении динамики тканевой перфузии при помощи регистрации изменения частоты доплеровского сдвига, возникающего во время зондирования биоткани лазерным излучением, с последующей регистрацией этого излучения, отраженного преимущественно от подвижных компонентов ткани – эритроцитов, движущихся по сосудам МЦР [20]. При этом мощность спектра доплеровского смещения соразмерно количеству эритроцитов и скорости их движения в зоне тестирования [94]. В свою очередь число красных клеток крови напрямую зависит от количества функционирующих микрососудов

[80]. Согласно данным литературы зондирование биоткани лазерным излучением осуществляется на глубину до $1 - 1,5 \text{ мм}^3$ и дает интегральную оценку о большом ансамбле эритроцитов (около $3,4 \times 10^4$), движущихся с различными линейными скоростями по структурам МЦР (артериолам, капиллярам, венам, АВА) объема зондированной ткани [12, 201]. По этой причине в методе ЛДФ, как правило, используется усреднение частоты доплеровского сдвига по всем эритроцитам в зоне исследования [167]. Таким образом, отражение излучения от совокупности движущихся по различным звеньям МЦР эритроцитов формирует результирующий ЛДФ-сигнал, пропорциональный току крови в тестируемом объеме ткани за единицу времени [196]. Вклад капилляров в результирующий ЛДФ-сигнал составляет около 10%, тогда как остальные сосуды МЦР более 90% [88].

Поскольку интенсивность кровотока в МЦР сопровождается возникновением колебательных процессов, использование наиболее длительных протоколов записи ЛДФ-граммы с применением вейвлет-спектрального анализа сигнала позволяет зарегистрировать амплитудно-частотную структуру и физиологическую природу различных видов колебаний [89]. С точки зрения механизма формирования и природы выделяют активные (эндотелиальные, миогенные, нейрогенные) и пассивные (пульсовые, дыхательные) частотные диапазоны колебаний, изменения которых отражает состояние регуляторных механизмов микрокровотока [200]. Активные механизмы контроля МЦ обеспечивают поперечные колебания кровотока в результате чередования вазоконстрикции и вазодилатации сосудов за счет непосредственного воздействия их мышечно-тонический компонент. В свою очередь пассивные механизмы регуляции МЦ создают продольные колебания кровотока за счет вариабельности давления и объема крови, при чем в сосудах приносящего звена МЦР эти изменения определяются пульсовыми, а в отводящих – дыхательными колебаниями [172].

Преимуществом ЛДФ перед рядом других методов исследования МЦ является возможность проведения в совокупности с данным методом широкого спектра функциональных проб, которые классифицируются на констрикторные (дыхательная, холодовая, поструральная, проба с венозной окклюзией) и дилататорные (тепловая, электростимуляционная, проба с артериальной окклюзией) [86]. Применение функциональных проб дает возможность оценить не только резервные возможности системы МЦ в целом, но и реактивность микрососудов и степень вовлечения их в реакцию [9, 93], что, по мнению экспертов, увеличивает информативность, чувствительность и специфичность данного метода [153].

К настоящему времени по данным ЛДФ, в том числе в сочетании с различными функциональными пробами определены основные гемодинамические типы (нормоциркуляторный, гиперемический, спастический, стазический, застойный) микроциркуляции, выраженность которых нарастает в условиях патологии [47]. Кроме представленных «чистых» типов МЦ некоторые авторы считают целесообразным выделять смешанные гемодинамические типы МЦ – спастико-атонический, застойно-стазический [21, 86].

Наиболее оптимальным и доступным органом для изучения МЦ служит поверхность кожи. Это обусловлено, во-первых, ее поверхностным расположением и техническими преимуществами для диагностики и проведения функциональных проб. Во-вторых, кожа как орган содержит практически все механизмы регуляции микрокровотока, и могут воспроизводить большинство патологических процессов. И, в-третьих, происходящие в МЦР кожи изменения могут отражать как локальные, так и системные процессы, наблюдающиеся в организме в целом [88]. По мнению большинства авторов, оптимальным местом исследования общей микроциркуляции, и в частности сердечно-сосудистой системы принято считать область кожи передней поверхности левого предплечья (зона Захарьина-Геда). Выбор данной области обусловлен тем, что в ней менее

выражены сосуды АВА, поэтому в большей мере отражает нутривный кровоток. Кроме этого кровоток в этой области менее подвержен внешним воздействиям [21, 196].

В патогенезе большинства патологических процессов важную роль играет система МЦ, нарушение которой может быть не только вторичным, но и являться первичной причиной патологического процесса. В связи с этим исследование состояния МЦ методом ЛДФ нашел к настоящему времени широкое применение в: стоматологии, дерматологии, хирургии, травматологии, онкологии, гинекологии и других областях медицины [131]. Значительная часть научных публикаций посвящена исследованию состояния МЦ при системных заболеваниях, таких как сахарный диабет [140, 222] и гипертоническая болезнь [10, 94, 119, 248].

Метод ЛДФ нашел применение и в акушерстве для диагностики гемодинамических нарушений при гипертензивных расстройствах и сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях. Однако на данном этапе этот метод находится на стадии внедрения в широкую акушерскую практику, а публикаций об этом немногочисленны.

В работе П. Х. Гаджиевой (2017) методом ЛДФ на основании изучения микроциркуляции поверхности кожи передней брюшной стенки (в проекции дна матки) у беременных с табакокурением и гестационной АГ было исследовано состояние плацентарного комплекса. Автором было установлено, что по мере прогрессирования беременности у женщин с табакокурением отмечалось снижение параметров базальной перфузии и факторов модуляции кровотока, что свидетельствовало о спастическом типе МЦ плацентарного комплекса. Интересно отметить, что у женщин с гестационной АГ и контрольной группы данные показатели в динамике беременности повышались, причем в группе с гестационной АГ данные параметры были ниже, чем в группе без АГ [34].

Согласно, данным полученным в работе Е.А. Рокотьянской (2009), где ЛДФ-исследование в совокупности с функциональными пробами

проводилось на беременных с анемией легкой степени, не было выявлено различий изучаемых параметров МЦ по сравнению с контрольной группой. В ходе исследования автором установлено преобладание у беременных с анемией нормоциркуляторного типа МЦ с элементами застоя [161]. Однако результаты другого исследования показали, что у беременных с анемией легкой степени тяжести показатель, отражающий уровень тканевой перфузии был выше, чем в группе контроля, и снижался по мере нарастания степени тяжести анемии [97].

Фактулиной И.Ф. с соавт. (2002) было продемонстрировано, что для беременных с отеками по данным ЛДФ характерно повышение сосудистого тонуса и спазма сосудов за счет миогенной и нейрогенной активности на фоне застойных явлений в веноулярном звене МЦР [198].

При изучении Т.Н. Глуховой (2004) функционального состояния сосудов МЦР у 625 беременных с гестозом, было выявлено, что при легком течении данной патологии отсутствовал спазм микрососудов, в то время как при гестозе средней степени тяжести изменения состояния МЦР носили более выраженный характер и проявлялись ишемией и циркуляторной гипоксией. Кроме этого автором было установлено, что у беременных с гестозом при проведении дыхательной пробы уровень исходной перфузии уменьшался в 2 – 3 раза, что свидетельствует о склонности сосудов МЦР к спазму [38]. В работах Н.А. Кораблиной с соавт. (2009, 2013) по данным ЛДФ у беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести были выявлены микроциркуляторные расстройства, выражающиеся снижением уровня тканевой перфузии, активных и пассивных факторов модуляции кровотока, а так же снижением реактивности микрокровотока в ответ на окклюзионную пробу [84]. В результате их исследований было установлено, что у беременных с гестозом преобладают патологические типы МЦ (спастический, застойно-стазический), причем появление гиперемического и спастического типов МЦ на ранних сроках беременности является прогностически неблагоприятным в отношении развития данного

осложнения [292]. Кроме этого в литературе известно, что предиктором развития ПЭ в будущем является повышение реактивности кровотока при тепловой пробе и снижение амплитудно-частотных характеристик миогенных колебаний в начале второй половины беременности [123]. По результатам единичных исследований зарубежных авторов был продемонстрирован иной характер изменений параметров МЦ у беременных с ПЭ. Так, в исследовании К.Ф. Агра с соавт. (2017) установлено, что у беременных с ПЭ по данным ЛДФ среднее значение тканевой перфузии было выше по сравнению с группой контроля, а реактивность сосудов МЦР по данным функциональных тестов – снижена [280].

На сегодняшний день сведения об изучении состояния МЦ методом ЛДФ у беременных с другими формами гипертензивных расстройств, в частности, у беременных с уже существовавшей эссенциальной гипертензией и присоединившейся ПЭ практически отсутствуют. Согласно данным, полученных в многочисленных работах, где исследования проводились на пациентах с ХАГ вне беременности, были выявлены нарушения МЦ, выражающиеся снижением уровня тканевой перфузии, индекса эффективности МЦ, амплитуды активных факторов и повышением роли пассивных факторов регуляции сосудистого тонуса по сравнению с нормотензивными пациентами [3, 121]. В основном, данные современной литературы свидетельствуют о развитии патологических типов МЦ при ХАГ (спастический, застойно-стазический, спастико-атонический), выраженность которых зависит от степени АГ [63, 93]. В основе этого лежат как морфологические (ремоделирование и рарефикация сосудов), так и функциональные (снижение вклада активных механизмов модуляции кровотока) изменения в МЦР [179].

Таким образом, в связи с неинвазивностью, возможностью количественной и качественной оценки состояния МЦР, а так же применением различных функциональных тестов, метод ЛДФ остается одним из распространенных способов исследования МЦ в современном

мире. Несмотря на большой пул исследований в данной области, имеется ряд методологических и метрологических аспектов (техническое различие приборов, отсутствие стандартизации и методики регистрации данных), осложняющих интерпретацию, полученных результатов отдельных исследований и внедрение их в клиническую практику [140].

Клеточный метаболизм, как составная часть микроциркуляторно-тканевой системы является энергозависимым процессом в организме [86]. Известно, что в качестве основного источника энергии в клетки служит окислительное фосфорилирование путем образования в митохондриях АТФ – основного энергетического спонсора клетки. Для энергетического обмена в митохондриях клетки крайне важна адекватная и непрерывная поставка кислорода, которая осуществляется системой МЦ [312]. Однако нарушения МЦ, ухудшение ее транскапиллярного обмена и кислородного снабжения отражает состояние энергетических характеристик клетки и характеризует изменение окислительно-восстановительных процессов в цепи переноса электронов [226]. В качестве доноров и акцепторов электронов в процессах энергообразования выступают кофакторы никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД), которые присутствуют в митохондриях, и имеют характерные спектры флюоресценции, зависящие от метаболического статуса клеток [88].

С развитием лазерных технологий визуализации появилась возможность неинвазивной диагностики состояния клеточного метаболизма при помощи метода лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС). В основе метода лежит регистрация флюоресценции эндогенных флюорофоров (НАДН и ФАД) в зондируемой объеме ткани, возбуждаемой низкочастотным лазерным излучением [67]. В настоящее время во всех крупных областях медицины – онкологии, эндоскопии, хирургии, ангиологии и гастроэнтерологии ведутся клиничко-экспериментальные исследования, направленные на изучение информативности метода ЛФС [213]. Согласно данным научных исследований, повреждение биотканей в условиях

патологии может сопровождаться нарушением клеточного метаболизма за счет повышения или понижения флуоресценции эндогенных флюорофоров по сравнению со здоровыми тканями. К примеру, повышение эндогенных коферментов было зарегистрировано при онкологических заболеваниях [108], сахарном диабете [222], в экспериментальных условиях при моделировании воспаления и ишемической гипоксии [66]. Снижение флуоресценции кофакторов было обнаружено у пациентов с ГБ, беременных с анемическим синдромом, причем степень снижения данных показателей зависела от тяжести патологического процесса и нарушений параметров МЦ [17, 97]. В современной научной литературе данные об изменении метаболического статуса тканей по данным ЛФС при артериальной гипертензии единичны, тогда как у беременных с гипертензивными расстройствами практически отсутствуют, что определяет актуальность дальнейшего исследования состояния клеточного метаболизма у данной категории пациентов.

1.2.3. Роль эритроцитов в системе микроциркуляции

Другой важнейшей составной частью микроциркуляторно-тканевой системы являются характеристики крови в целом и микрореологическое поведение ее клеточных компонентов, в частности эритроцитов, структурно-функциональные свойства которых определяют ее адекватность и эффективность [116]. Нормальное функционирование микроциркуляторно-тканевой системы обеспечивается лишь при условии сохранения физиологических взаимодействий между клеточными факторами и, в первую очередь, эритроцитов, плазмы и неизмененного сосудистого эндотелия, которые могут нарушаться при различных патологических состояниях [122]. Именно состояние МЦР и эритроцитов обеспечивают единство кровоснабжения, метаболизма и поддержание гомеостаза органов и тканей.

Эритроциты – высокоспециализированные форменные элементы крови, выполняющие газотранспортную роль в организме, часто рассматриваются как простые резервуары для перемещения в системе кровообращения гемоглобина и дыхательных газов [110]. Установлено, что эритроциты являются основной реологически ответственной популяцией клеток крови, на долю которых приходится около 85% всех форменных элементов [334]. В сосудах макроциркуляции реологические свойства эритроцитов незначительны ввиду того, что диаметр сосудов велик и высока скорость кровотока. Микрореологические свойства эритроцитов приобретают первостепенное значение лишь в мелких сосудах артериальной и венозной сети МЦР [313]. При этом микрореологические свойства эритроцитов во многом определяются архитектурой их клеточных мембран, представляющих собой ансамбли белковых, липидных и углеводных молекул, удерживаемых вместе с помощью нековалентных связей [185, 301]. Такие функциональные свойства эритроцитов, как их агрегационная способность, деформируемость и поверхностный заряд являются важными элементами микроциркуляции и определяют текучесть крови на уровне ее сосудов [235].

Как известно, одним из важных микрореологических свойств эритроцитов является способность к агрегации-деагрегации – процессу обратимого взаимодействия эритроцитов с последующим формированием двух- или трехмерных агрегатов, напоминающих «монетные столбики» [269]. Процесс объединения эритроцитов в агрегаты сложный и многофакторный, определяющийся как качественно-количественным составом плазмы, так и состоянием клеточной мембраны самих эритроцитов. В физиологических условиях обратимая агрегация эритроцитов в значительной мере определяет вязкость крови при низком напряжении сдвига кровотока, и, как следствие, его микроциркуляцию и эффективность транспорта кислорода к тканям [327].

Наряду с этим стало известно, что эритроциты, являясь самым большим пулом клеток крови, влияют на МЦР не только за счет своих микрореологических свойств, но и активно участвуют в регуляторных реакциях, влияющих на тонус сосудов (прежде всего артериол) и на микрососудистую перфузию тканей в целом. Эксперименты показали, что эритроциты в условиях низкого регионального напряжения кислорода или рН вырабатывают аденозинтрифосфат (АТФ), стимулирующий релизинг эндотелиальными клетками основного сосудистого вазодилатора – NO [335].

1.2.4. Роль эритроцитарных нарушений в системе микроциркуляции беременных с гипертензивными расстройствами

Эритроцитарное звено, являясь неотъемлемой частью микроциркуляторно-тканевой системы также подвержено различным изменениям при гипертензивных расстройствах, в частности при ПЭ. Количественно-морфометрическая характеристика и микрореологические свойства эритроцитов оказывают влияние на вязкостно-динамическое сопротивление кровотоку, что вносит дополнительный вклад в общее периферическое сопротивление [334]. Как известно, вязкость крови является важным реологическим показателем, который зависит, прежде всего, от концентрации эритроцитов (гематокрита) [175]. Во время физиологической беременности увеличение объема крови в организме женщины приводит и к одновременному увеличению эритроцитарной массы [61, 267]. В динамике прогрессирования беременности снижение показателей периферической крови, является следствием, прежде всего гемодилюции, поэтому снижение концентрации эритроцитов, гемоглобина и показателя гематокрита позволяет рассматривать указанные изменения при беременности как один из вариантов олигоцитемической гиперволемии, которая снижая вязкость крови, улучшает ее текучесть [29, 132]. Наряду с этим, в динамике

беременности зарегистрировано снижение объема эритроцитов, позволяя им быстрее и эффективнее отдавать кислород, что крайне важно в системе микроциркуляции [103].

До настоящего времени представления о характере изменений со стороны количественно-морфометрических параметров эритроцитарного звена микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами не систематизированы и зачастую исследования в этой области противоречивы. Большинство авторов утверждают, что повреждение сосудистой стенки при ПЭ сопровождается увеличением ее проницаемости и потерей жидкой части крови, что приводит к повышению концентрации эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, т.е. к развитию гемоконцентрации [15, 58, 114, 267]. При этом гемоконцентрация зависит от степени тяжести гипертензивного расстройства [237] и имеет экспотенциальную зависимость от вязкости крови и значительно снижает тканевую перфузию [334]. В ряде исследований отмечено, что повышение гемоглобина и гематокрита на ранних сроках беременности, может служить предиктором развития ПЭ [257, 352]. В противоположность вышесказанному коллективом авторов установлено, что при длительном течении ПЭ концентрация эритроцитов, гемоглобина и гематокрита наоборот снижается с последующим развитием анемического синдрома сложного генеза [190]. Однако в литературе встречаются данные, демонстрирующие отсутствие значимых различий количественных показателей эритроцитарного звена у беременных с ПЭ относительно здоровых женщин [264, 284, 294].

Особый интерес представляют эритроцитарные индексы (средний объем эритроцитов, среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, степень анизацитоза), изменения, которых отражают морфометрические характеристики клеток эритроцитарного звена. Так, в работе Халиловой Р.А. с соавт. (2015) при изучении морфофункциональных характеристик эритроцитов у беременных с гестозом было установлено, что на фоне гемоконцентрации наблюдалось увеличение среднего объема

эритроцитов и уменьшение содержания и концентрации гемоглобина в них, причем выраженность этих изменений зависела от степени тяжести заболевания [206]. Ранее в работе Сергеевой О.Н. с соавт. (2013) при анализе клеточного состава крови беременных с гестозом были выявлены аналогичные изменения показателей эритроцитов, однако в исследовании Халиловой Р.А. эти изменения носили более яркий характер [168]. Наряду с результатами этих исследований, в ряде работ были показаны противоположные данные. Обращает внимание исследование Медведева Б.И. с соавт. (2013), в котором помимо анемического синдрома у беременных с ПЭ было зафиксировано повышение содержания и концентрации гемоглобина в эритроците только при умеренной ПЭ, тогда как при тяжелом течении данные показатели оставались неизменными [190]. Досщанова А.М. с соавт. (2010) также проводили изучение морфофункционального состояния эритроцитов у беременных с ПЭ. В результате их исследования было выявлено, что при ПЭ уменьшаются размеры и контрастность эритроцитов, что свидетельствовало о качественных изменениях красных клеток крови [51]. Стоит заметить, что, несмотря на гетерогенный характер изменений эритроцитарных индексов в большинстве вышеуказанных исследованиях у беременных с ПЭ наблюдалось повышения степени анизацитоза эритроцитов. Изменения данного параметра при ПЭ было продемонстрировано и в систематическом обзоре I. Adam с соавт. (2019), причем выраженность этих изменений зависело от степени тяжести заболевания [229]. В доступной литературе, данные об изменении эритроцитарных показателей у беременных с ХАГ, в том числе при присоединении ПЭ отсутствуют, что свидетельствует о недостаточной изученности данной темы и требует дальнейших исследований.

В сосудах МЦР, особенно в капиллярной сети, где диаметр сосудов сопоставим с размером клеток крови, важное значение в тканевой перфузии имеют микрореологические свойства эритроцитов и особенно их агрегационная способность [116]. Большинство исследований, посвященных

изменениям агрегационной способности эритроцитов у беременных с АГ, были опубликованы более двух десятилетий назад. При анализе литературы, посвященных изучению данной проблемы было выявлено, что на сегодняшний день нет единого мнения относительно агрегационной активности эритроцитов, и зачастую они противоречат друг другу. В работе Т.Н. Глуховой с соавт. (2003), анализ реологических параметров крови показал снижение агрегационной активности эритроцитов при гестозе, в то время как D.J. Perple с соавт. (2001) в своем исследовании не наблюдали значимого изменения данных параметров [37, 254]. Стоит отметить, что в работах других экспертов было отмечено наоборот усиление процесса агрегации эритроцитов при данной форме гипертензивного расстройства [25, 45, 267, 310], а в некоторых исследованиях установлена связь между выраженностью агрегации эритроцитов и степенью тяжести ПЭ [331]. В современной литературе данные об изменении агрегационной способности эритроцитов у беременных с другими формами гипертензивных расстройств, в частности при ХАГ, в том числе у беременных с присоединившейся ПЭ практически отсутствуют. Однако в многочисленных клинических исследованиях, посвященных изучению реологических параметров крови при кардиоваскулярной патологии, в частности при АГ вне беременности было показано, что для данной патологии характерно повышение вязкости крови за счет усиления агрегации форменных элементов крови, в том числе эритроцитов [81, 105].

Наряду с микрореологическими и регуляторными свойствами, эритроциты, в частности их мембрана является универсальным сорбентом, им принадлежит абсолютный приоритет по площади абсорбции среди остальных клеток крови [202]. С целью исследования сорбционной функции эритроцитов на сегодняшний день широкое применение нашли методы определения сорбционной способности эритроцитов и емкости его гликокаликса, основанные на поглощении эритроцитами витальных красителей. В свою очередь степень поглощения эритроцитами красителей

зависит от структурной композиции элементов мембраны, изменение которой может приводить к нарушению общей клеточной проницаемости. Данный метод разработан с целью диагностики эндогенной интоксикации, которая сопровождает многие патологические процессы [143, 185]. На данный момент описаны особенности сорбционной функции эритроцитов при: заболеваниях кожи [68], локальных и системных воспалительных заболеваниях [26], гинекологической патологии [187], кардиоваскулярной патологии, в частности при гипертонической болезни [186] и др. Сведения о сорбционной функции эритроцитов у беременных с ПЭ, при которой так же наблюдается эндотоксикоз [215] единичны, тогда как при других формах АГ, в частности при ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ вовсе отсутствуют. Так, в исследовании Н.В. Кабановой (2008) при изучении особенностей эндогенной интоксикации было установлено, что на фоне повышения маркеров эндотоксикоза у беременных с АГ, обусловленной беременностью ССЭ была выше, причем в большей степени у беременных с высокорениновой АГ по сравнению с беременными без АГ [69]. Позже в работе Т.И. Мирошниченко с соавт. (2014) было показано, что у беременных с гестозом изменения сорбционной способности и емкости гликокаликса зависели от представительности белков мембраны эритроцитов и имели гетерогенный характер. Так, в группе с гестозом легкой степени тяжести изменение в соотношении белков мембран эритроцитов приводили к повышению сорбционной функции эритроцитов, тогда как у пациенток с гестозом средней степени тяжести данные показатели оставались на уровне нормы. В свою очередь, выявленные изменения белкового состава мембраны у беременных с тяжелым гестозом были более выражены, что предопределило снижение сорбционных свойств эритроцитов по сравнению с остальными группами [183].

Таким образом, нарушения в микроциркуляторно-тканевой системе у беременных с различными формами АГ обусловлены не только морфологическими и функциональными изменениями сосудистого

компонента МЦР, но и особенностями реологического поведения эритроцитов, повреждение которых может приводить к нарушению их микрореологических свойств и, как следствие, к локальному сгущению крови на уровне МЦР, превращая его сосудистые элементы в пассивные проводники. Результатом данных изменений может служить перераспределение потока крови в соответствии с теми анатомическими отношениями (преимущественно более крупные микрососуды), которые обеспечивают сопротивление движущейся крови [124]. В связи с этими большая часть крови поступает в эти сосуды, приводя к развитию застоя и стаза крови в них, что сопровождается активацией АВА. При этом основная часть крови движется в обход капиллярной сети МЦР, что приводит к «обкрадыванию» в метаболическом плане окружающие ткани [93].

1.3 Роль эндогенных тиолов (сероводорода, гомоцистеина) и нейропептида катестатина в системе микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами

Гомоцистеин (Гц) и сероводород (H_2S) относятся к большой группе эндогенных тиолов – соединения, содержащих SH-группы, образующихся в цикле метионина, которые обеспечивают окислительно-восстановительный баланс клеток [170]. Предполагается, что эндогенные тиолы определяют нормальное функционирование многих систем, в том числе сердечно-сосудистой, а изменение их концентраций приводит к развитию патологии [274, 339].

Гц – серосодержащая аминокислота, которая не поступает в организм с пищей, но образуется при превращении поступающего с белками метионина в цистеин, и, по сути, является побочным продуктом этой реакции [30]. Уровень Гц может быть повышен за счет дефектного метаболизма метионина, обусловленного генетическими дефектами транскрипции

ферментов, ответственных за метаболизм Гц, или дефицитом кофакторов, участвующих в этих путях, таких как витамины В6, В12 и фолиевая кислота [59, 60]. При физиологически протекающей беременности уровень Гц в крови снижается практически в два раза, причем в первом триместре более чем на 30 %, достигая наименьшего значения в конце второго триместра [220]. Такое снижение может быть связано с увеличением объема циркулирующей крови, ростом почечной фильтрации, гормональными изменениями. Однако высокие значения Гц делают его маркером эндотелиальной дисфункции и прогностически неблагоприятным показателем в отношении акушерских осложнений [73, 118]. Это обусловлено цитотоксическим действием Гц на сосудистый эндотелий. Накопление избытка Гц в крови сопровождается его окислением с последующей интенсификацией оксидативного стресса с последующим образованием большого количества активных форм кислорода [104, 154]. При этом наблюдается повреждение эндотелиоцитов, приводящее к снижению эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окисление ЛПНП, что, в свою очередь, тоже способствует развитию сосудистой патологии [348]. Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, Гц угнетает синтез эндотелием NO и активирует протромботические факторы [293, 348]. Вследствие этого усиливается свертывание крови и нарушается МЦ [54, 192]. Большинство исследований показали, что избыток Гц может увеличивать риск развития ПЭ [39, 60, 160]. Взаимосвязь высокой концентрации Гц в крови беременных и ПЭ выявлена многими исследователями [22, 245]. Вместе с этим в работе Д.А. Хлипуновой (2015) было продемонстрировано, что повышение уровня Гц в крови наблюдалось так же у беременных с ранее существовавшей АГ, в том числе с присоединившейся ПЭ [209]. Несмотря на это, до конца остается не ясно, имеется ли истинная связь между гипергомоцистеинемией и данным осложнением беременности, или же гипергомоцистеинемия отражает риск кардиоваскулярной патологии в целом [163].

H_2S относится к классу газотрансмиттеров – эндогенно синтезирующиеся и высвобождающиеся газообразные молекулы, выполняющие сигнальную функцию в биологической системе [291]. Эндогенно H_2S синтезируется из L-цистеина группой ферментов – цистатионин- β -сиазой (CBS) и цистатионин- γ -лиазой (CSE). Участие CBS в синтезе H_2S связано с конденсацией Гц с цистеином, что приводит к образованию цистатионина и H_2S . CSE катализирует преимущественно превращение цистеина с последующей продукцией H_2S [216]. Тогда как L-цистеин является основным предшественником H_2S в нормальных условиях, Гц становится источником H_2S при гипергомоцистеинемии [262]. Однако оказалось, что при повышении уровня Гц наблюдается снижение биосинтеза H_2S , что сопровождается сердечно-сосудистой патологией, связанной с дисфункцией эндотелия сосудов, возможным механизмом которой является снижение активности фермента CSE [170, 273, 351]. Сероводород-продуцирующие ферменты присутствуют в различных органах и тканях, в связи, с чем его биологическое действие в организме многочисленно. Обнаружено, что эндогенный H_2S является эффективным антиоксидантом, вазорелаксантом, нейромодулятором, участвует в ангиогенезе, восприятии болевой чувствительности и прочем [169, 177, 189, 211].

По мнению большинства авторов, одной из систем, где H_2S принадлежит главная роль, является сердечно-сосудистая, в частности кровеносные сосуды [189, 329]. Подобно другому газотрансмиттеру (NO), H_2S оказывает аналогичное (вазодилататорное) действие на сосудистую стенку [82]. В сердечно-сосудистой системе ключевая роль в продукции H_2S принадлежит CSE, образующегося в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, а также в периадвентициальной жировой ткани [330, 360]. Вазорелаксация опосредована разными механизмами – открытием калиевых каналов, блокадой Ca^{2+} каналов, повышением продукции NO и простагландинов, а также снижением pH [274]. Регулируя тонус сосудов H_2S , оказывает антигипертензивное, вазопротекторное и противосклеротическое

действие [314]. Наряду с регуляцией кровообращения в последнее время обсуждается влияние H_2S на микрореологические свойства компонентов крови, в первую очередь эритроцитов, как более простой модели исследования. Интересно отметить, что в работе А.В. Муравьева (2021) было установлено, что инкубация эритроцитов с донором H_2S гидросульфидом натрия сопровождается приростом их деформируемости и заметным снижением агрегационной способности, что определенно вносит вклад в реологию крови, и, соответственно в систему МЦ [117].

Исследования, посвященные изучению H_2S у беременных женщин немногочисленны, и зачастую носят экспериментальный характер. В экспериментальных исследованиях на грызунах было показано, что доноры H_2S задерживают индуцированные преждевременные роды у грызунов за счет снижения спонтанной сократительной деятельности матки [267, 275]. В работах Ю.Н. Жолобова (2018) и А. О. Назаровой (2021) было установлено, что у беременных женщин с угрожающими преждевременными родами наблюдалось снижение уровня сероводорода, однако пролонгирование беременности при проведении токолитической терапии более 48 часов приводило к усилению продукции данного газотрансмиттера [55, 120].

В доступной литературе, данные о содержании сероводорода в крови беременных женщин с гипертензивными расстройствами, в частности при ПЭ единичны, и зачастую носят разнонаправленный характер. Известно, что при физиологической беременности H_2S принимает участие в регуляции сосудистого русла плаценты [353]. Снижение в эндотелии сосудистой сети плаценты экспрессии сероводород-продуцирующих ферментов CSE и CBS, определяемых ПЦР в реальном времени, способствует нарушению баланса ангиогенных факторов во время беременности, что в свою очередь может привести к нарушению процессов имплантации и развитию в последующем у матери гипертензии [247, 353]. В экспериментальных условиях было показано, что у грызунов с ПЭ наблюдается нарушение баланса ангиогенных факторов – снижение васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и

увеличение fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) [230]. Однако в условиях ангиогенного дисбаланса H_2S и CSE снижают содержание sFlt-1 и растворимого эндоглина (sEng), что приводит к восстановлению сосудистой русла плаценты и препятствует развитию клиники ПЭ [247, 316]. В работе J.S. Possomato-Vieira с соавт. (2021) были продемонстрированы иные изменения в газотрансмиттерной системе у беременных с ПЭ, а так же с гестационной АГ. Авторами было установлено, что увеличение уровня сероводорода у беременных с АГ может носить компенсаторный характер в ответ на снижение уровня нитритов в периферической крови [240].

В последние годы большое внимание уделяется поиску новых маркеров гипертензивных расстройств, в частности ПЭ, одним из которых является нейропептид катестатин.

Катестатин – эндогенный нейропептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, образующийся из гормона-предшественника хромогранина А (ХГА) в мозговом веществе надпочечников. Позже содержание катестатина было обнаружено и в других структурах: нейтрофилы, кардиомиоциты, кератиноциты, а так же в секреторных гранулах нейроэндокринной системы [42, 296, 361].

В экспериментальных исследованиях было показано, что основным физиологическим свойством катестатина является регуляция выброса катехоламинов (норадреналина) за счет аутокринного влияния на хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и адренергических нейронов [346]. Наряду с этим катестатин способен активировать тучные клетки и эндотелиоциты, вырабатывающие вазодилататорные факторы (гистамин и NO соответственно), что делает его одним из мощных регуляторов сосудистого тонуса [41].

В систематическом обзоре А.М. Чаулиной с соавт. (2019) было продемонстрировано участие катестатина в регуляции и нормальном функционировании кардиоваскулярной системы. Проявляя вазодилатирующее, антигипертензивное, кардиозащитное и

антиапоптическое действие, было предположено, что данный нейропептид может участвовать не только в патогенезе АГ, но и выступать в роли маркера сердечно-сосудистых патологией (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда) [72].

Плацента, как эндокринный орган, вырабатывает и выделяет гормоны и активные молекулы, оказывающие непосредственное влияние на течение беременности. Из них прогестерон, эстрогены, плацентарный лактоген, хорионический гонадотропин человека и лептин имеют наибольшее влияние и широко изучены. Напротив, существует мало данных о гормоне ХГА, растворимом белке, секретируемом главным образом хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, хотя, как выяснилось, он также продуцируется плацентой [238]. ХГА сам по себе участвует во многих физиологических процессах: считается, что он играет роль в биогенезе секреторных гранул, поддерживает иммунную активность, служит надежным нейроэндокринным маркером и влияет на течение сердечнососудистых заболеваний, таких как АГ [296]. Однако его роль при беременности и связанных с беременностью осложнений, в частности гипертензивных расстройствах остается неясной.

На сегодняшний день данные об изучении нейропептида катестатина у беременных с гипертензивными расстройствами, в частности при ПЭ единичны и противоречивы. Так, в работе M. Bralewska (2021) было изучено содержание белков ХГА и катестатина, а также экспрессия гена ХГА в плацентах женщин, беременность которых осложнилась ПЭ. Авторы показали высокую экспрессию гена ХГА в плацентах женщин с ПЭ (преимущественно за счет ПЭ с поздним дебютом). В данном исследовании также было отмечено снижение уровня катестатина в образцах плаценты женщин с ПЭ, при этом значения ХГА оставались неизменными [239]. Исследования содержания катестатина в крови у беременных с ПЭ единичны и противоречат друг другу. Так в исследовании N. Tüten (2022) было выявлено повышение катестатина в крови у беременных с ПЭ

независимо от степени ее тяжести по сравнению с нормотензивными женщинами [338]. Результаты другого исследования, в дизайне которого наблюдалось разделение ПЭ на раннюю и позднюю, концентрация катестатина была ниже в обеих группах с ПЭ по сравнению с контрольной группой, однако эти изменения не имели статистически значимых различий [355]. В доступной научной литературе сведения об изучении данного пептида у женщин с другими формами гипертензивных расстройств, в частности, у беременных с уже существующей эссенциальной гипертензией и присоединившейся ПЭ отсутствуют. Однако в многочисленных клинических исследованиях, посвященных изучению катестатина при кардиоваскулярной патологии, в частности при АГ вне беременности было выявлено как повышение, так и снижение его содержания в периферической крови у данной категории пациентов [41, 72, 296].

Таким образом к настоящему времени не вызывает сомнений наличие у беременных с гипертензивными расстройствами нарушений в системе микроциркуляции, которая, согласно современным представлениям состоит не только из сосудов МЦР, но и совокупности клеточных и неклеточного элементов паренхимы и соединительной ткани, волокон нервных окончаний, объединенных в единую систему регуляторными механизмами. Однако из анализа зарубежной и отечественной литературы видно, что сведения о нарушениях МТС у беременных с различными формами гипертензивных расстройств в целом несистематизированы и в ряде случаев противоречивы. Кроме того, в доступной литературе недостаточно изученным остаются вопросы, касающиеся сорбционной функции эритроцитов, параметров микроциркуляции и клеточного метаболизма, уровня сероводорода и катестатина у беременных с различными вариантам АГ, в частности с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ. Все вышеизложенное определило актуальность выбранной темы и дальнейшее комплексное исследование состояния микроциркуляции, что позволит дать более полное представление

о характере микроциркуляторных изменений при гипертензивных расстройствах в период беременности.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Организация и объём исследований

Исследование проводилось на базе акушерской клиники ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, А.И. Малышкина). Обследование проводилось в отделениях патологии беременных и родовых блоках. Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (зав. лабораторией профессор. д.м.н., С.Б. Назаров). Функциональные обследования проводились в кабинете функциональной диагностики на базе консультативно-диагностического отделения (зав. отделением – О. В. Тихомирова).

В исследование вошли 191 женщина в сроке 24 – 40 недель беременности. Из них 137 беременных с различными формами гипертензивных расстройств, которые в зависимости от формы АГ были разделены на группы:

1-я группа – 69 женщин с преэклампсией (код по МКБ-Х О14);

2-я группа – 38 женщин с хронической артериальной гипертензией (код по МКБ-Х О10.0);

3-я группа – 30 женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (код по МКБ-Х О11).

В зависимости от степени тяжести преэклампсии 1-я группа была разделена на две подгруппы:

1а – 35 женщины с умеренной преэклампсией (код по МКБХ О14.0);

2а – 34 женщины с тяжелой преэклампсией (код по МКБ-Х О14.1).

Контрольную группу составили 54 беременные женщины без признаков гипертензивных расстройств.

Критерии включения: беременные женщины со сроком гестации 24 – 40 недель без признаков гипертензивных расстройств (группа контроля) и беременные женщины со сроками беременности 24 – 40 недель с различными формами гипертензивных расстройств.

Критериями невключения явились: вторичная артериальная гипертензия (код по МКБ-Х O10.1, O10.2, O10.3, O10.4, O10.9), многоплодная беременность, анемия средней и тяжелой степени тяжести, сахарный диабет, острые и обострение хронических воспалительных заболевания на момент обследования, прием антикоагулянтов и антиагрегантов.

Все пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021 г.). Диагностика гипертензивных расстройств проводилась согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.). С 2021 г. диагностика гипертензивных расстройств осуществлялась согласно действующим клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.).

Всем беременным при поступлении в стационар выполнялся сбор анамнеза и проводилась выкопировка данных из медицинской документации: индивидуальных карт беременных и родильниц (форма № 111/у) и историй родов (форма № 096/у).

Перед обследованием все женщины давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследований послужила периферическая венозная кровь из локтевой вены, взятая до начала медикаментозного лечения.

2.2. Лабораторные методы исследования

Всем пациенткам проводилось исследование морфофункциональных параметры эритроцитов (расширенная гемограмма, агрегационная способность эритроцитов, сорбционная способность эритроцитов, сорбционная емкость гликокаликса эритроцитов), содержания эндогенных тиолов (гомоцистеина, сероводорода), содержания плазменного уровня катестатина.

Расширенная гемограмма

Анализ количественно-морфометрической характеристики эритроцитов проводился на гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA). Забор крови производился в вакуумные пробирки VACUETTE K3EDTA. Оценивались следующие количественно-морфометрические показатели: RBC (red blood cells – количество эритроцитов, 10^6 /мкл), HGB (содержание гемоглобина, г/дл), HCT (гематокритное число, %), MCV ((mean corpuscular volume – средний объем эритроцита, фл), MCH (mean corpuscular hemoglobin – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, пг), MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration – средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците, г/дл), RDW (ширина распределения эритроцитов по объему, %), HDW (ширина распределения гемоглобина, г/дл), cellular HGB (свободный гемоглобин, г/дл).

Функциональные свойства эритроцитов

Оценка функциональных свойств эритроцитов проводилась на основании исследования спонтанной агрегации эритроцитов, сорбционной способности эритроцитов и сорбционной емкости их гликокаликса. Забор крови для исследования функциональной активности эритроцитов

осуществлялся в вакуумные пробирки VACUETTE, содержащих в качестве антикоагулянта 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении крови и раствора цитрата натрия – 9:1.

Исследование спонтанной агрегационной способности эритроцитов проводилось прямым оптическим методом при помощи светового микроскопа. с последующим вычислением среднего размера агрегата (СРА, отн. ед.), показателя агрегации (ПА, отн. ед.), процента не вовлеченных в агрегат эритроцитов (ПНЭ, %) [109].

Сорбционную способность эритроцитов (ССЭ, %) определяли по степени поглощения витального красителя метиленового синего мембраной эритроцитов. Оптическую плотность супернатанта в опытном образце и контроле, содержащем вместо эритроцитов физиологический раствор, определяли на спектрофотометре Solar PV 1251С (ЗАО "Солар" Беларусь) при длине волны 630 нм по отношению к изотоническому раствору NaCl [4].

Сорбционную емкость гликокаликса эритроцитов (СЕГ, отн. ед.) определяли по степени поглощения альцианового синего. Оптическую плотность надосадочной жидкости измеряли на спектрофотометре Solar PV 1251С (ЗАО "Солар" Беларусь) при длине волны 617 нм [16].

Определение эндогенных тиолов (сероводорода, гомоцистеин) и нейропептида катестатина

Забор крови для исследования содержания сероводорода и катестатина производился в вакуумные пробирки VACUETTE, содержащие активатор формирования сгустка, для исследования гомоцистеин – вакуумные пробирки VACUETTE без добавок.

Содержание сероводорода (H_2S , мкмоль/л) определяли в сыворотке крови по методу Qu K.et al. (2006) на спектрофотометре Solar PV 1251С (Беларусь) [277].

Уровень гомоцистеина определяли в сыворотке крови методом ИФА на анализаторе Immulite 1000 с использованием Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем фирмы Siemens (США), результат выражался мкмоль/л.

Уровень катестатина определялся в плазме крови методом ИФА с на анализаторе Immulite 1000 с использованием Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с помощью набора «RayBiotech» (США).

2.3. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам при поступлении в стационар было выполнено исследование состояния микрососудов и клеточного метаболизма в коже передней поверхности левого предплечья методами лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) на лазерном анализаторе капиллярного кровотока – ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва) с использованием датчика, оснащенного световым зондом для чрезкожных исследований. За 2 часа до начала ЛДФ-исследования исключались: прием пищи и жидкости, курение. Условия для исследования – состояние физического и психического покоя (15 минутный отдыха перед исследованием). Положение обследуемых женщин – лежа на спине с наклоном туловища в левую сторону (профилактика синдрома аортокавальной компрессии), руки вытянуты вдоль туловища [198]. Область исследования – участок кожи на передней поверхности левого предплечья [196]. В дальнейшем активировали на компьютере команду записи, начиналось время регистрации ЛДФ-граммы, длительностью 3 минуты. Обработка полученных результатов проводилась автоматически с помощью программного обеспечения для регистрации и обработки информации аппаратов "ЛАКК" (ООО НПП "ЛАЗМА", версия 3.2.0.439).

Диагностика состояния микроциркуляции осуществлялась в несколько этапов. На первом этапе ЛДФ-диагностики проводился расчет параметров

базального кровотока (показатель микроциркуляции, среднее квадратичное отклонение и коэффициент вариации), которые дают общую оценку состояния МЦ. К ним относятся:

1. Показатель МЦ (ПМ, перф. ед.) – средняя величина потока крови в зондируемой области за определенный промежуток времени. Значения данного параметра находятся в прямой зависимости от количества функционирующих сосудов, совокупности всех эритроцитов и скорости их движения по различным звеньям МЦР зондируемой области. Данная величина представляет большую информацию при анализе базального кровотока и проведении исследований в совокупности с функциональными пробами. Изменений данного показателя (его уменьшение или увеличение) характеризует соответственно снижение или повышения уровня тканевой перфузии [88].

2. Среднеквадратичное отклонение (СКО или σ , перф. ед.) – усредненное значение колебаний тканевой перфузии относительно средней величины потока крови за единицу времени. СКО характеризует вариабельность тканевой перфузии и отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах, что дает информацию о нарушениях процессов регуляции микрососудов [199].

3. Коэффициент вариации (Kv , %) – соотношение между средней величиной вариабельности тканевой перфузии (СКО) и средней величиной ПМ, выражающиеся в процентах и определяемое формулой:

$$Kv = \frac{\text{СКО}}{\text{ПМ}} \times 100\%$$

Величина Kv отражает напряженность функционирования механизмов модуляции периферического кровотока, направленных на поддержание перфузии органов [86].

На втором этапе исследования МЦ при помощи вейвлет-преобразования сигнала проводился анализ амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, отражающих регуляторные механизмы микрокровотока (400). Оценивались величины амплитуд колебаний активных

(эндотелиальные, миогенные, нейрогенные) и пассивных (пульсовые, дыхательные) факторов модуляции кровотока [93]:

1. Эндотелиальные колебания ($A_{\text{э}}$, перф. ед.) обусловлены рилизингом эндотелием вазоактивного вещества – NO. Эндотелиальные колебания имеют диагностическую ценность в оценке дисфункции эндотелия

2. Миогенные колебания ($A_{\text{м}}$, перф. ед.) связаны с локальными пейсмейкерами внутри гладкомышечных клеток за счет концентраций ионов кальция через их мембраны. Данный тип колебаний характеризует мышечный тонус прекапиллярного звена МЦР, регулирующего нутривный кровоток.

3. Нейрогенные колебания ($A_{\text{н}}$, перф. ед.) имеют связь с симпатическими адренергическими влияниями вегетативной нервной системы на мышечный компонент стенки артериол и артериоларных отделов АВА.

4. Сердечные колебания ($A_{\text{с}}$, перф. ед.) связаны с активностью сердца и прохождением пульсовой волны по сосудам. Увеличение пульсовой волны свидетельствует об увеличении притока артериальной крови в МЦР.

5. Дыхательные колебания ($A_{\text{д}}$, перф. ед.) обусловлены изменением variability венозного давления за счет экскурсии грудной клетки и ее присасывающим действием. Диагностическая значимость данного типа колебаний связана с оценкой функционирования веноулярного звена МЦР.

Интегральной характеристикой гемодинамики является индекс эффективности МЦ (ИЭМ, перф. ед.), который определяет соотношение между активными и пассивными колебаниями кровотока в МЦР и определялось по формуле [20]:

$$\text{ИЭМ} = \frac{A_{\text{э}} + A_{\text{м}} + A_{\text{н}}}{A_{\text{с}} + A_{\text{д}}}$$

На основании ЛДФ-исследования с вейвлет-преобразованием автоматически рассчитывался показатель шунтирования (ПШ, перф. ед.),

отражающий долю шунтового кровотока по основным каналам (АВА) в общей гемодинамике зондируемой области [89].

На третьем этапе исследования с целью определения реактивности сосудов МЦ проводилась дыхательная проба. После регистрации базовой ЛДФ-граммы (на 3 минуте исследования), не прекращая записи, по просьбе врача пациентка на высоте глубокого вдоха выполняла задержку дыхания на 15 секунд. После задержки дыхания пациентка делала глубокий выдох и постепенно восстанавливала ритм дыхания. Как правило, глубокий вдох и последующая задержка дыхания обусловлено рефлекторной активацией сосудосуживающих волокон симпатической нервной системы, что приводит к снижению исходного ПМ на ЛДФ-грамме. При помощи анализатора осуществляется автоматическое вычисление индекса дыхательной пробы (ИДП, %), который отражает степень снижения ПМ от исходного его значения. В норме снижение исходного уровня кровотока составляет от 18 до 28%. Чрезмерное снижение исходного уровня кровотока (более 28%) свидетельствует о наклонности сосудов МЦ к спазму за счет влияния симпатических адренергических стимулов. Незначительное снижение ПМ (менее 18% от исходного уровня ПМ) наблюдается при исходной вазоконстрикции, застойных явлениях в МЦ [88, 200].

На конечном этапе исследования по данным средней величины ПМ и АЧС колебаний перфузии были определены основные гемодинамические типы МЦ (нормоциркуляторный, гиперемический, спастический, застойно-стазический), которые являются итоговой оценкой микроциркуляторных нарушений [21, 47].

С помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии исследовали уровень кофакторов, принимающих участие в окислительно-восстановительных процессах биотканей, а именно амплитуду флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и амплитуду окисленной формы флавинадениндинуклеотид (ФАД). Для совокупной оценки состояния окислительно-восстановительного

метаболизма определяли флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК) – соотношение амплитуды флуоресценции НАДН (Анадн) и амплитуды ФАД (Афад), выражающееся в условных единицах (у.е.) и определяемое формулой [97, 226]:

$$\text{ФПК} = \frac{\text{Анадн}}{\text{Афад}}$$

2.4. Статистические методы исследования

Статистический и математический анализ полученных в ходе исследования данных проводился при помощи пакета прикладных программ: “Microsoft Office 2013”, “Statistica for Windows 12.0, StatSoftInc.”, “MedCalc v7.4.4.1”. Применяя критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, проводилась проверка выборки на нормальность распределения величин. Учитывая ненормальность распределения данных исследования, уровень значимости различий в исследуемых группах оценивался непараметрическими методами – U-критерий Манна-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail). При $p < 0,05$ уровень значимости считался статистически значимым. Все данные в исследовании представлены в следующем виде: Me (Q25% – Q75%), где Me – медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей распределения.

Определение факторов риска в исследуемых группах проводилось путем расчета отношения шансов при помощи программы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с указанием 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношения шансов – ОШ, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%).

Для оценки диагностической и дифференциально-диагностической значимости полученных данных применялся ROC-анализ. Оценивались следующие параметры: AUC (area under ROC-curve) – площадь под ROC-

кривой, точность, чувствительность и специфичность. Объем выполненных лабораторных исследований представлен в таблице 1.

Объем проведенных исследований

Таблица 1

Методы исследования	Количество исследований
Количественно-морфометрический анализ эритроцитов	191
Агрегационная способность эритроцитов	141
Сорбционная способность, сорбционная емкость гликокаликса эритроцитов	143
Исследование уровня сероводорода	171
Исследование уровня гомоцистеина	153
Исследование уровня катестатина	88
ЛДФ	178
ЛФС	143
Всего исследований	1208

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1. Особенности возрастного состава, социального положения, перенесенных заболеваний, соматического и акушерско- гинекологического анамнеза беременных с гипертензивными расстройствами

Данные об особенностях возрастного состава и социального положения обследованных женщин представлены в таблице 2. Возраст беременных женщин варьировал от 18 до 45 лет. Средний возраст беременных с ХАГ, независимо от наличия ПЭ был выше по сравнению с группой контроля ($p=0,000$ в обоих случаях) и группой с ПЭ ($p=0,000$), в том числе с умеренной и тяжелой ПЭ ($p=0,000$ в обоих случаях). При этом средний возраст женщин в группах с ХАГ и ХАГ с ПЭ значимо не отличался ($p>0,05$). Среди беременных исследуемых групп, находящихся в возрастном составе до 20 лет, от 31-35 лет различий выявлено не было. В группе с ПЭ, в том числе с умеренной и тяжелой ПЭ значимо чаще встречались женщины в возрасте 26-30 лет по сравнению беременными с ХАГ ($p=0,001$, $p=0,000$ и $p=0,013$ соответственно). Кроме этого, в группе с ПЭ, в том числе при тяжелой ПЭ, значимо чаще встречались женщины в возрасте 21-25 лет по сравнению с ХАГ с ПЭ ($p=0,015$, $p=0,011$). Пациентки с тяжелой ПЭ по сравнению с беременными с ХАГ чаще находились в возрастном диапазоне от 21 до 25 лет ($p=0,037$). Беременные возрастной группы «старше 36 лет» было значимо больше в группах с ХАГ, независимо от наличия ПЭ в сравнении с другими группами исследования ($p<0,05$ во всех случаях).

По уровню образования среди беременных с ХАГ по сравнению с контролем значимо чаще встречались женщины со средним образованием ($p=0,046$).

В зависимости от трудовой характеристики беременные с тяжелой ПЭ значимо чаще были безработными и соответственно реже работающими по сравнению с умеренной ПЭ ($p=0,037$ в обоих случаях).

В группе с ХАГ женщины значимо чаще были курящими по сравнению с группой контроля и с ПЭ ($p=0,048$ и $p=0,044$).

При сравнении данных о месте проживания и семейном положении группы были сопоставимы ($p>0,05$ во всех случаях).

В таблице 3 представлены данные о ранее перенесенных заболеваниях, соматической патологии, оперативных вмешательствах, наследственном и аллергологическом анамнезе у беременных с гипертензивными расстройствами.

Сравнительный анализ данных о перенесенных инфекциях в детском возрасте не выявил значимых различий во всех группах исследования ($p>0,05$ во всех случаях).

При анализе частоты перенесенных инфекционных заболеваний во взрослом возрасте между группой контроля и беременными с гипертензивными расстройствами значимых различий не было выявлено ($p>0,05$ во всех случаях). Беременные с ХАГ по сравнению с женщинами с ПЭ, в том числе с тяжелой ПЭ, значимо чаще имели в анамнезе бронхит ($p=0,035$, $p=0,018$ соответственно).

В контрольной группе экстрагенитальная патология была выявлена у 72,2% беременных. В группах с ХАГ и ХАГ с ПЭ экстрагенитальная патология выявлена в 100% случаев, что значимо чаще по сравнению с группой контроля ($p=0,002$, $p=0,008$). В группе с тяжелой ПЭ (79,4%) частота экстрагенитальной патологии была значимо ниже, чем в группе с ХАГ ($p=0,037$).

При анализе данных о стаже и структуре ранее существовавшей АГ, ее терапии вне беременности у пациенток с ХАГ и ХАГ на фоне ПЭ значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях) (Таблица 3).

Анализ структуры заболеваний мочевыделительной системы показал, что хронический пиелонефрит встречался у 33,3% женщин с ПЭ на фоне ХАГ, что значимо чаще, чем у беременных группы контроля и с ПЭ, где данная патология встречалась у 11,1% и 13,0% женщин соответственно ($p = 0,03$, $p = 0,042$). Наличие хронического пиелонефрита повышало риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ в 3,92 раз (ОШ=3,92, ДИ 1,25-13,25).

Сравнительный анализ частоты встречаемости патологии желудочно-кишечного тракта показал, что у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ значимо чаще наблюдалась желчнокаменная болезнь в сравнении с контрольной группой и с ПЭ ($p = 0,04$, $p = 0,018$ соответственно). Причем наличие желчнокаменной болезни увеличивало риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ в 10,3 раза (ОШ=10,3; ДИ 1,34-256,4).

У беременных с ПЭ (преимущественно за счет умеренной ПЭ) и с ХАГ значимо чаще наблюдалось ожирение по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом у беременных с ХАГ частота данного показателя была значимо выше по сравнению с ПЭ, в том числе с умеренной и тяжелой ПЭ, а также с ХАГ на фоне ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). Дополнительно, у беременных с ХАГ с ПЭ частота встречаемости данной патологии была выше, чем в группе с тяжелой ПЭ ($p = 0,001$). При анализе частоты встречаемости ожирения в зависимости от его степени выявлено, что ожирение 1 и 2 степени чаще наблюдались у женщин с ХАГ по сравнению с группой контроля ($p = 0,007$, $p = 0,000$). Ожирение 2 степени встречалось значимо чаще у женщин с ХАГ по сравнению с ПЭ, в том числе при умеренной и тяжелой ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). При анализе факторов риска было установлено, что ожирение увеличивает риск развития ПЭ в 3,01 раза (ОШ=3,01; ДИ 1,13-8,88).

При изучении семейного анамнеза установлено, что во всех группах с гипертензивными расстройствами значимо чаще отмечалась наследственная предрасположенность к гипертонической болезни по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом, у беременных с ХАГ наследственный анамнез по АГ был отягощен чаще, чем у женщин с тяжелой ПЭ ($p = 0,000$). Наличие в семейном анамнезе гипертонической болезни увеличивает риск развития ПЭ в 7,84 раза (ОШ=7,84; ДИ 2,38-34,8).

Выявлено, что у беременных с ХАГ, независимо от наличия ПЭ чаще в анамнезе наблюдались оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, чем у беременных с ПЭ, в том числе с умеренной ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях), при этом у женщин с ХАГ с ПЭ частота данного показателя была выше, чем у женщин с тяжелой ПЭ ($p = 0,000$).

Характер менструальной функции и особенности акушерско-гинекологического анамнеза у беременных с гипертензивными расстройствами представлены в таблице 4.

Анализ данных о характере менструальной функции в исследуемых группах установил, что у женщин с ХАГ значимо чаще менструация имела обильный характер по сравнению с женщинами с ХАГ с ПЭ ($p = 0,038$).

При изучении данных акушерско-гинекологического анамнеза в исследуемых группах было выявлено, что у беременных с ХАГ с ПЭ значимо чаще в структуре гинекологической патологии встречалась миома матки по сравнению с женщинами с ПЭ, в том числе с умеренной ПЭ ($p = 0,03$ в обоих случаях). У беременных с ХАГ значимо чаще в анамнезе наблюдались преждевременные роды по сравнению с женщинами с ПЭ (преимущественно за счет беременных с умеренной ПЭ) ($p = 0,041$, $p = 0,038$).

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез значимо чаще имели беременные с ХАГ (преимущественно за счет медицинского аборта) в сравнении с группой контроля и с ПЭ ($p = 0,035$, $p = 0,019$).

При изучении особенностей репродуктивного анамнеза было выявлено, что женщины в группе с ХАГ значимо чаще были повторнобеременными и

соответственно реже первобеременными по сравнению с контрольной группой и с ПЭ, независимо от степени ее тяжести ($p < 0,05$ во всех случаях). В группе с ПЭ на фоне ХАГ количество первобеременных было также значимо меньше по сравнению с группой с ПЭ, независимо от степени ее тяжести ($p = 0,007$, $p = 0,023$, $p = 0,018$ соответственно).

При изучении паритета родов установлено, что в контрольной группе и группах с ПЭ количество первородящих женщин было значимо больше, чем в группе с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). В свою очередь, в группе с ХАГ женщины чаще были повторнородящими относительно контрольной группы и групп с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). В группе с ПЭ на фоне ХАГ количество первородящих женщин было значимо меньше, чем в группе контроля и в группе с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ) ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом количество повторнородящих в данной группе было больше по сравнению с группой с ПЭ, в том числе при тяжелой ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Установлено, что у женщин с ХАГ, независимо от наличия ПЭ значимо чаще наблюдались гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях по сравнению с контрольной группой и с ПЭ, независимо от степени ее тяжести ($p = 0,000$ во всех случаях).

3.2. Особенности течения и исходов беременности у женщин с гипертензивными расстройствами

Данные об особенностях течения беременности у женщин с гипертензивными расстройствами представлены в таблице 5.

Во всех обследованных группах женщины состояли на учете в женской консультации. В большинстве случаев наблюдалась ранняя постановка на учет (до 12 недель беременности) и регулярная посещаемость беременными амбулаторно-поликлинического звена ($p > 0,05$ во всех случаях).

При постановке в женскую консультацию на учет индекс массы тела (ИМТ) во всех группах с гипертензивными расстройствами был значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом у женщин с ХАГ ИМТ был значимо выше по сравнению с беременными с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Прибавка в весе в течение беременности была наименьшей в группе с ХАГ и значимо отличалась от группы контроля и ПЭ (преимущественно за счет умеренной ПЭ) ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ прибавка в весе также была наименьшей, однако, значимо отличалась только от группы с ПЭ, в том числе от умеренной ПЭ ($p = 0,024$, $p = 0,009$).

При постановке на учет в женскую консультацию у беременных с ПЭ (преимущественно за счет умеренной ПЭ), с ХАГ, независимо от присоединения ПЭ уровень систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднего АД (срАД) был значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин из группы с ХАГ, в том числе с ПЭ, данные показатели были выше относительно беременных с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях), и значимо не различались между собой ($p < 0,05$ во всех случаях).

При сравнительной оценке данных об особенностях течения и осложнениях беременности было выявлено, что у женщин с тяжелой ПЭ в первом триместре беременности значимо чаще встречалась угроза прерывания по сравнению с умеренной ПЭ ($p = 0,039$). ОРВИ в первом триместре значимо чаще наблюдалось у женщин с умеренной ПЭ по сравнению с контролем ($p = 0,03$).

По данным ультразвукового исследования в группах с ПЭ, в независимости от степени ее тяжести и наличия ХАГ значимо чаще в третьем триместре беременности диагностировались плацентарная недостаточность (ПН) и задержка роста плода (ЗРП) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом в группе с ПЭ, в том числе при умеренной и ПЭ, частота развития ПН была выше, чем в группе с ХАГ ($p = 0,008$, $p = 0,01$).

ЗРП значимо чаще встречалась в группе с ПЭ, в том числе при тяжелой ПЭ и при присоединении ее к ХАГ, по сравнению с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Анализ факторов риска установил, что развитие ПЭ у беременных увеличивает риск развития ПН в 8,91 раза (ОШ=8,91; ДИ 3,07-31,8), ЗРП в 9,73 раза (ОШ=9,73; ДИ 2,45-64,7). Присоединение ПЭ к ранее существовавшей АГ увеличивает риск данных осложнений беременности в 5,23 раза (ОШ=5,23; ДИ 1,47-21,5) и в 10,7 раза (ОШ=10,7; ДИ 2,34-78,6) соответственно.

При анализе уровня АД на амбулаторном этапе установлено, что во всех группах с гипертензивными расстройствами минимальное и максимально САД, ДАД и срАД были значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$ во всех случаях). У беременных с ХАГ, независимо от наличия ПЭ минимальное САД, ДАД и срАД было выше, чем в группе с ПЭ, в том числе с умеренной и тяжелой ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом, у беременных с ХАГ с ПЭ значение минимального САД было выше относительно данного показателя у женщин с ХАГ ($p = 0,000$). Значения максимального САД, ДАД и срАД у женщин с ХАГ и ХАГ с ПЭ были значимо выше по сравнению с женщинами с умеренной ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). Значения максимального срАД в группе с ХАГ было значимо выше, чем при тяжелой ПЭ и ($p = 0,001$).

Срок дебюта ПЭ в группе с тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ был значимо меньше относительно группы с умеренной ПЭ ($p = 0,002$, $p = 0,015$ соответственно). Беременные с ХАГ с присоединившейся ПЭ значимо чаще имели раннее и соответственно реже позднее начало ПЭ по сравнению с группой с умеренной ПЭ ($p = 0,01$ в обоих случаях).

В группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ средняя степень тяжести ПЭ была выявлена у 11 женщин (36,7%), тяжелая – у 19 женщин (63,3%).

Сравнительная характеристика течения основного заболевания и данных инструментальных методов исследования у беременных с гипертензивными расстройствами представлена в таблице 6.

Во всех группах с гипертензивными расстройствами средний срок госпитализации в стационар был меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом в группах с тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ срок госпитализации был наименьшим по сравнению с группой с умеренной ПЭ и с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Лечение в условиях палаты интенсивной терапии значимо чаще наблюдалось у беременных с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ) и ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с умеренной ПЭ и с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Количество койко-дней с момента госпитализации в стационар до родоразрешения у беременных с ПЭ, в том числе при тяжелой ПЭ и присоединении ее к ХАГ было наименьшим, чем в группе контроля ($p = 0,000$ во всех случаях). Вместе с этим, женщины с умеренной ПЭ, с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ находились в стационаре дольше, чем женщины с тяжелой ПЭ ($p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,017$).

При госпитализации в стационар во всех группах с гипертензивными расстройствами уровни САД, ДАД и срАД были значимо выше по сравнению с контрольной группы ($p = 0,000$ во всех случаях). При этом у беременных с ПЭ, независимо от наличия ХАГ значения данных показателей были выше по сравнению с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Уровень САД, ДАД и срАД у беременных с ХАГ с ПЭ был значимо выше относительно беременных с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). При сравнительном анализе данных показателей между ПЭ разной степени ее тяжести выявлено, что при тяжелой ПЭ уровни САД и срАД были значимо выше по сравнению с умеренной ПЭ ($p = 0,000$). Тяжелая АГ (САД ≥ 160 мм рт.ст. и/или диастолического ≥ 110 мм рт. ст.) значимо чаще наблюдалась в группе с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ по сравнению с ХАГ ($p = 0,000$ в обоих случаях). При наблюдении в условиях стационара уровни максимальных значений САД, ДАД и срАД у беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ были значимо выше по сравнению с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Дополнительно, значение

максимального САД у женщин с ХАГ с ПЭ было выше, чем у беременных с умеренной ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Частота неврологической симптоматики у беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ встречалась значимо чаще, чем у беременных с умеренной ПЭ и ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Уровень протеинурии в разовой порции мочи при госпитализации в стационар, в том числе максимальные ее значения в стационаре, у женщин с тяжелой ПЭ были значимо выше, чем у беременных с умеренной ПЭ и с ХАГ с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Анализ данных инструментальных методов исследования выявил, что у женщин с ХАГ по данным ультразвукового исследования значимо чаще встречалось многоводие по сравнению с ПЭ ($p = 0,041$). ЗРП по данным ультразвукового исследования диагностировался чаще в группах с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ, чем в группе контроля ($p = 0,000$ во всех случаях). При этом в группе женщин с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, частота данного осложнения была выше, чем в группе с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии значимо чаще наблюдалось во всех группах с АГ по сравнению с контролем ($p = 0,000$ во всех случаях). Наряду с этим, в группах с ПЭ (умеренной и тяжелой) и ХАГ с ПЭ нарушение гемодинамики было значимо чаще, чем в группе с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Анализ проводимой гипотензивной терапии в условиях стационара показал, что комбинированную терапию значимо чаще и соответственно реже монотерапию получали беременные с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с беременными с ПЭ, в том числе с умеренной ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). Среди гипотензивных препаратов чаще всего назначался альфа2-адреномиметик (допегит) и блокатор кальциевых каналов (нефидипин). В качестве комбинированной терапии чаще применялось сочетание нескольких препаратов (из группы альфа2-адреномиметиков и блокаторов кальциевых

каналов). Женщины с ХАГ с присоединившейся ПЭ значимо чаще получали блокаторы кальциевых каналов по сравнению с группой с умеренной ПЭ и ХАГ ($p=0,013$, $p=0,002$). Также, пациентки данной группы значимо чаще получали бета1-адреноблокаторы по сравнению с ПЭ, независимо от степени ее тяжести ($p<0,05$ во всех случаях). Магнезиальную терапию получали все беременные с тяжелой ПЭ, в том числе с ранее существовавшей ХАГ.

Данные об исходах беременности у женщин с гипертензивными расстройствами представлены в таблице 7.

При сравнительном анализе данных об исходах беременности выявлено, что во всех группах с АГ (за исключением группы с ХАГ) срок беременности на момент родоразрешения был меньше, чем в группе контроля ($p=0,000$ во всех случаях). При чем в группе с тяжелой ПЭ, в том числе с ПЭ на фоне ХАГ срок родоразрешения был значимо меньше по сравнению с группой с умеренной ПЭ и с ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях). Дополнительно, у женщин с умеренной ПЭ данный показатель был меньше, чем в группе с ХАГ ($p=0,000$).

Частота преждевременных родов была значимо выше в группе с ПЭ, в независимости от степени ее тяжести и наличия ХАГ по сравнению с контрольной группой и с ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях). У женщин с ХАГ с ПЭ частота преждевременных родов была выше, чем у женщин с умеренной ПЭ ($p=0,015$) и ниже по сравнению с тяжелой ПЭ ($p=0,006$).

У беременных с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ) и ХАГ с присоединившейся ПЭ значимо чаще происходили роды в сроке 28-33,6 недель по сравнению с группой контроля и с ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях). У беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ частота преждевременных родов в данном сроке была выше относительно группы с умеренной ПЭ ($p<0,05$ во всех случаях). Наряду с этим, частота родов в сроке 34-36,6 недель была значимо выше в группах с ПЭ, в том числе при умеренной и тяжелой ПЭ, а так же при ПЭ на фоне ХАГ по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$ во всех случаях). У беременных с ПЭ

(преимущественно за счет тяжелой ПЭ), в том числе при наличии ХАГ частота данного показателя была выше, чем в группе с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Анализ факторов риска установил, что наличие ПЭ, в том числе присоединение ее к ХАГ увеличивало риск преждевременных родов в 101,9 раза (ОШ=101,9; ДИ 18,0-2198) и 18,6 (ОШ=18,6; ДИ 5,38-78,1) соответственно.

Выявлено, что женщины с ПЭ (преимущественно при тяжелой ПЭ) значимо чаще родоразreshались путем операции кесарево сечения по сравнению с контрольной группой и женщинами с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом наличие ПЭ (преимущественно тяжелой ПЭ) повышает риск оперативного родоразрешения в 2,61 раз (ОШ= 2,61; ДИ 1,11-6,35).

В структуре осложнений и особых мероприятий при самопроизвольных родах выявлено, что у беременных с тяжелой ПЭ несвоевременное излитие околоплодных вод встречалось реже, чем в группе контроля ($p = 0,04$). Перинеотомия и перинеорафия у беременных с ПЭ встречалась значимо реже относительно контрольной группы ($p = 0,011$).

В структуре показаний к оперативному родоразрешению у пациенток с ПЭ (преимущественно при тяжелой ПЭ) значимо чаще отмечалась неэффективность проводимой терапии гипертензивного расстройства в сравнении с группой с ХАГ ($p = 0,000$ в обоих случаях). Дополнительно, у беременных с тяжелой ПЭ частота данного показателя была выше, чем в группе с умеренной ПЭ и ХАГ с ПЭ ($p = 0,009$, $p = 0,000$ соответственно). Вместе с этим, у женщин с ПЭ, независимо от степени ее тяжести среди показаний к оперативному родоразрешению чаще отмечалось внутриутробное страдание плода по сравнению с контрольной группой ($p = 0,026$). Развитие ПЭ увеличивало риск возникновения внутриутробного страдания плода в 8,86 раз (ОШ=8,86; ДИ 1,41-200,1). Рубец на матке значимо чаще являлся причиной оперативного родоразрешения у беременных контрольной группы и группы с ХАГ по сравнению с

беременными с ПЭ, независимо от степени ее тяжести ($p < 0,05$ во всех случаях).

Данные о состоянии детей, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами, представлены в таблице 8.

В ходе анализа состояния родившихся детей установлено, что во всех группах с АГ преобладала доля живорожденных детей. При этом частота мертворождений в группе с ПЭ составила – 1,44%, при умеренной ПЭ – 2,90%, при ХАГ с присоединившейся ПЭ – 3,33%, что значимо не различалось между собой и с другими обследованными группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

В группах с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ зафиксировано наибольшее количество недоношенных детей по сравнению с контрольной группой и с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). При чем доля недоношенных детей была больше в группе с тяжелой ПЭ, в том числе при ХАГ с ПЭ по сравнению с умеренной ПЭ ($p = 0,000$ и $p = 0,015$). Количество недоношенных детей, рожденных от матерей с тяжелой ПЭ было больше, чем в группе с ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,006$). Установлено, что наличие ПЭ повышает риск рождения недоношенных детей в 93,6 раза (ОШ=93,6; ДИ 16,5-2016), а при присоединении ПЭ к ХАГ – в 17,8 раза (ОШ=17,8; ДИ 5,10-74,7).

При исследовании массо-ростовых параметров новорожденных выявлено, что масса доношенных детей, родившихся от матерей с ПЭ (преимущественно при умеренной ПЭ), в том числе на фоне ХАГ, была значима меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,000$, $p = 0,001$, $p = 0,01$ соответственно). Рост доношенных детей в группе с ПЭ, в том числе при умеренной степени ее тяжести, был меньше, чем в группе контроля ($p = 0,003$ и $p = 0,006$). Массо-ростовые показатели у недоношенных детей, рожденных от матерей с АГ значимо не различались ($p > 0,05$ во всех случаях).

При анализе состояния доношенных новорожденных по шкале Апгар выявлено, что оценка на первой и пятой минуте жизни новорожденного была

значимо ниже в группе с ПЭ (преимущественно за счет умеренной ПЭ) и ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях). Среди недоношенных детей от матерей с ХАГ с ПЭ оценка по Апгар на первой и пятой минуте была меньше, чем в группе с ХАГ ($p = 0,002$ в обоих случаях).

Количество детей, родившихся в состоянии асфиксии, было выше в группе с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ), в том числе при наличии ХАГ по сравнению с группой контроля и с ХАГ ($p = 0,000$ во всех случаях). У беременных с тяжелой ПЭ частота рождения детей с асфиксией была значимо выше, чем в группе с ПЭ средней степени тяжести ($p = 0,003$). Наличие ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ увеличивает риск рождения детей в состоянии асфиксии в 24,8 и 15,28 раза соответственно.

Структура перинатально патологии новорожденных в исследуемых группах представлена в таблице 9.

В ходе сравнительного анализа данных о частоте встречаемости перинатальной патологии у новорожденных в раннем неонатальном периоде выявлено, что у детей во всех группах с АГ перинатальная патология наблюдалась чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). При чем в группе с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ), независимо от наличия ХАГ, частота данного показателя была выше, чем в группе с ХАГ ($p = 0,000$ во всех случаях). В группе женщин с тяжелой ПЭ частота встречаемости перинатальной патологии была выше, чем в группе беременных с умеренной ПЭ ($p = 0,000$). При анализе факторов риска выявлено, что наличие ПЭ у беременных увеличивает риск перинатальной патологии у их детей в 13,4 раза (ОШ=13,4; ДИ 5,71-33,1), при ПЭ на фоне ХАГ увеличивает риск перинатальной патологии в 7,47 раза (ОШ=7,47; ДИ 2,27-29,5).

Количество маловесных и/или малых к сроку гестации новорожденных было выше в группе с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ) и с ПЭ на фоне ХАГ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,004$, $p = 0,000$, $p = 0,003$

соответственно). Наряду с этим в группе с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ значения данного показателя были выше, чем в группе с ХАГ ($p=0,000$ в обоих случаях). Дополнительно установлено, что наличие ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ увеличивает риск рождения малых/маловесных к сроку гестации детей в 6,04 раза (ОШ=6,04; ДИ 1,80-27,1) и 15,3 раза (ОШ=15,3; ДИ 2,28-358,9) соответственно.

В условиях отделения детской реанимации значимо чаще наблюдались и лечились дети из группы с умеренной и тяжелой ПЭ, а так же с ХАГ, по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$ во всех случаях). Новорожденные из группы с ПЭ и с ПЭ на фоне ХАГ значимо чаще поступали в отделение реанимации по сравнению с детьми из группы с ХАГ ($p=0,000$ в обоих случаях). Количество детей, поступивших в детское реанимационное отделение было значимо больше в группе с тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной ПЭ ($p=0,003$).

Анализ частоты дыхательных расстройств у новорожденных детей показал, что респираторный дистресс-синдром в группах с ПЭ (преимущественно при тяжелой ПЭ), в том числе при наличии ХАГ был выше, чем у детей от матерей контрольной группы и с ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях). В структуре дыхательных расстройств врожденная пневмония значимо чаще диагностировалась в группах с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ, по сравнению с группой контроля и с ХАГ ($p=0,000$ во всех случаях). При этом развитие ПЭ, в том числе при наличии ХАГ, увеличивало риск врожденной пневмонии у новорожденных детей – в 24,6 раза (ОШ=24,6; ДИ 6,42-161,3) и в 17,2 раза (ОШ=17,2; ДИ 3,90-122,8) соответственно.

Среди детей, родившихся от матерей с ПЭ (умеренной и тяжелой ПЭ), в том числе при наличии ХАГ, значимо чаще наблюдалось перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза (церебральная ишемия) по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$ во всех случаях). При этом частота развития данного осложнения в раннем неонатальном периоде у

детей от матерей с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ была выше, чем в группе с ХАГ ($p=0,000$ в обоих случаях). В группе с тяжелой ПЭ частота данного показателя была выше по сравнению с умеренной ПЭ ($p=0,000$). Возникновение ПЭ, в том числе при наличии ХАГ, увеличивает риск развития перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза у новорожденных в 23,2 раза (ОШ= 23,2; ДИ 6,06-152,3) и в 13,2 раза (ОШ=13,2; ДИ 2,97-94,8) соответственно.

Среди инфекционных осложнений неонатального периода, значимо чаще отмечались инфекции без четких очагов локализации у детей от матерей с ПЭ, в независимости от степени ее тяжести и наличия ХАГ по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$ во всех случаях). При тяжелой ПЭ, частота данного показателя была выше, чем при умеренной ПЭ и ХАГ ($p=0,000$, $p=0,001$). Развитие ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ увеличивает риск инфекционных осложнений в 20,1 и 16,0 раза соответственно.

Среди прочих заболеваний перинатального периода у детей, родившихся от женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, значимо чаще наблюдалась неонатальная желтуха по сравнению с контролем ($p=0,008$, $p=0,015$). Наличие открытых фетальных коммуникаций у новорожденных значимо чаще наблюдалось в группе с ПЭ, независимо от степени тяжести и наличия ХАГ ($p<0,005$ во всех случаях).

В неонатальном периоде умерло 5 детей: 3 ребенка (4,40%) в группе с ПЭ и 2 ребенка (6,90%) в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ. В группе с ПЭ все дети умерли по причине тяжелой врожденной пневмонии. Причиной смерти одного ребенка из группы с ХАГ с ПЭ явилась тяжелая врожденная пневмония, второго ребенка – перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза (субарахноидальное кровоизлияние).

Таким образом, гипертензивные расстройства у беременных, в частности ПЭ, независимо от наличия ХАГ, оказывают негативное влияние, как на течение, так и на исходы беременности. В ходе анализа клинической

характеристики обследованных были выявлены факторы риска развития гипертензивных расстройств, осложнений беременности и перинатальной патологии у их детей (Таблица 10).

Таблица 2

Социальный статус беременных с гипертензивными расстройствами

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Средний возраст, лет	29,5 (25,0;34,0)	28,0 (25,0;34,0)	30,0 (26,0;34,0)	27,0 (24,0;34,0)	36,0 (31,0;40,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	37,0 (34,0;39,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000
Возраст 20 лет и моложе	2 (3,70%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)
Возраст 21-25 лет	13 (24,1%)	17 (24,6%) p6=0,015	7 (20,0%)	10 (29,4%) p5=0,037 p6=0,011	3 (7,9%)	0 (0%) p1=0,023
Возраст 26-30 лет	17 (31,5%)	22 (31,9%) p5=0,001	12 (34,3%) p5=0,000	10 (29,4%) p5=0,013	2 (5,3%) p1=0,003	5 (16,7%)
Возраст 31-35 лет	14 (25,9%)	20 (29,0%)	10 (28,6%)	10 (29,4%)	17 (44,7%)	8 (26,7%)
Возраст 36 лети более	8 (14,8%)	9 (13,0%)	6 (17,1%)	3 (8,8%)	16 (42,1%) p1=0,007 p2=0,000 p3=0,037 p4=0,000	17 (56,7%) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,001 p4=0,000

Продолжение таблицы 2

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Место проживания						
Городские жители	46 (85,2%)	58 (84,1%)	31 (88,6%)	27 (79,4%)	26 (68,4%)	26 (86,7%)
Сельские жители	8 (14,8%)	11 (15,9%)	4 (11,4%)	7 (20,6%)	12 (31,6%)	4 (13,3%)
Образование						
Начальное образование	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)	1 (3,3%)
Среднее образование	23 (42,6%)	39 (56,5%)	18 (51,4%)	21 (61,8%)	25 (65,8%) p1=0,046	17 (56,7%)
Высшее образование	30 (55,6%)	30 (43,5%)	17 (48,6%)	13 (38,2%)	12 (31,6%) p1=0,038	12 (40,0%)
Семейное положение						
Зарегистрированный брак	48 (88,9%)	51 (73,9%)	27 (77,1%)	24 (70,6%)	30 (78,9%)	21 (70,0%)
Незарегистрированный брак	6 (11,1%)	18 (26,1%)	8 (22,9%)	10 (29,4%)	7 (18,4%)	9 (30,0%)
Трудовая характеристика						
Работает	42 (77,8%)	53 (76,8%)	31 (88,6%)	22 (64,75%) p3=0,037	33 (86,8%)	24 (80,0%)

Окончание таблицы 2

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Не работает	12 (22,2%)	16 (23,8%)	4 (11,4%)	12 (35,3%) p3=0,037	5 (13,2%)	6 (20,0%)
Привычные интоксикации						
Табакокурение	2 (3,70%)	3 (4,30%)	1 (2,85%)	2 (5,90%)	7 (18,4%) p1=0,048 p2=0,044	3 (10,0%)

Примечание для таблиц 2 – 10: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией; p4 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией; p5 – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ; p6 – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ с ПЭ.

Таблица 3

Особенности перенесенных заболеваний, экстрагенитальной патологии, наследственной предрасположенности, аллергологического анамнеза и оперативных вмешательств у беременных с гипертензивными расстройствами

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Перенесенные детские инфекции						
Корь	3 (5,60%)	1 (6,90%)	0 (0%)	1 (2,90%)	3 (7,90%)	2 (6,7%)
Краснуха	6 (11,1%)	9 (13,0%)	6 (17,1%)	3 (8,80%)	8 (21,1%)	3 (10,0%)
Ветряная оспа	40 (74,1%)	48 (69,6%)	25 (71,4%)	23 (67,6%)	27 (71,1%)	16 (53,3%)

Продолжение таблицы 3

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Паротит	0 (0%)	1 (1,40%)	0 (0%)	1 (2,90%)	0 (0%)	2 (6,70%)
Скарлатина	1 (1,9%)	1 (1,40%)	0 (0%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)
Коклюш	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,60%)	0 (0%)
Перенесенные инфекционные заболевания						
ОРВИ	51 (94,4%)	66 (95,7%)	32 (91,4%)	34 (100%)	38 (100%)	29 (96,7%)
Грипп	38 (70,4%)	44 (63,8%)	23 (65,7%)	21 (61,8%)	29 (76,3%)	18 (60,0%)
Ангина	24 (44,4%)	34 (49,3%)	17 (48,6%)	17 (50,0%)	23 (60,5%)	15 (50,0%)
Пневмония	3 (5,60%)	8 (11,6%)	4 (11,4%)	4 (11,8%)	8 (21,1%)	4 (13,3%)
Бронхит	9 (16,7%)	10 (14,5%)	5 (14,3%)	5 (14,7%)	13 (34,2%) p2=0,035 p4=0,018	6 (20,0%)
Вирусные гепатиты	0 (0%)	1 (1,40%)	0 (0%)	1 (2,90%)	2 (5,30%)	1 (3,30%)
Отит	3 (5,60%)	4 (5,80%)	3 (8,6%)	1 (2,90%)	3 (7,90%)	2 (6,70%)
Цистит	8 (14,8%)	8 (11,6%)	2 (5,7%)	6 (17,6%)	5 (13,2%)	6 (20,0%)
Новая коронавирусная инфекция	1 (1,9%)	1 (1,40%)	0 (0%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 3

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Экстрагенитальная патология						
Отсутствие экстрагенитальной патологии	15 (27,8%)	11 (15,9%)	4 (11,4%)	7 (20,6%)	0 (0%) p1=0,002	0 (0%) p1=0,008
Наличие экстрагенитальной патологии	39 (72,2%)	58 (84,1%)	31 (88,6%)	27 (79,4%)	38 (100%) p1=0,002 p4=0,037	30 (100%) p1=0,008
Сердечно-сосудистые заболевания						
ГБ I стадии	-	-	-	-	31 (81,6%)	24 (80,0%)
ГБ II стадии	-	-	-	-	7 (18,4%)	6 (20,0%)
ГБ III стадии	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)
АГ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	38 (100%)	30 (100,0%)
АГ I степени	-	-	-	-	24 (63,2%)	13 (43,3%)
АГ II степени	-	-	-	-	12 (31,6%)	10 (33,3%)
АГ III степени	-	-	-	-	2 (5,30%)	7 (23,3%)
Стаж АГ, лет	-	-	-	-	5,0 (2,0;10,0)	5,0 (3,0;10,5)

Продолжение таблицы 3

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	3 (5,60%)	5 (7,20%)	2 (5,70%)	3 (8,80%)	5 (13,2%)	4 (13,3%)
Прием гипотензивных препаратов до беременности	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (39,5%)	10 (33,3%)
Заболевания мочевыделительной системы						
Мочекаменная болезнь	1 (1,90%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	4 (10,5%)	3 (10,0%)
Хронический пиелонефрит	6 (11,1%)	9 (13,0%)	5 (14,3%)	4 (11,8%)	11 (28,9%)	10 (33,3%) p1=0,03 p2=0,042 3,92 (1,25-13,2)
ОШ (95% ДИ)						
Хронический цистит	1 (1,90%)	3 (4,30%)	1 (2,90%)	2 (5,90%)	0 (0%)	0 (0%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта						
Хронический гастрит и/или гастроуденит	16 (29,6%)	16 (23,2%)	6 (17,1%)	10 (29,4%)	8 (21,1%)	7 (23,3%)
Язвенная болезнь желудка	2 (3,70%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (10,0%)

Продолжение таблицы 3

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Желчнокаменная болезнь ОШ (95% ДИ)	0 (0%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	1 (2,60%)	5 (16,7%) p1=0,04 p2=0,018 10,3 (1,34-256,4)
Хронический холецистит	0 (0%)	1 (1,40%)	0 (0%)	1 (2,90%)	1 (2,60%)	1 (3,30%)
Ожирение						
Всего ожирение ОШ (95% ДИ)	6 (11,1%)	19 (27,5%) p1=0,04 3,01 (1,13-8,88)	12 (34,3%) p1=0,017	7 (20,6%)	27 (71,1%) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,003 p4=0,000 p5=0,001	9 (30,0%) p1=0,032
Ожирение 1 степени	5 (9,30%)	14 (20,3%)	9 (25,7%)	5 (14,7%)	13 (34,2%) p1=0,007	4 (13,3%)
Ожирение 2 степени	0 (0%)	3 (4,30%)	2 (5,70%)	1 (2,90%)	11 (28,9%) p1=0,000 p2=0,001 p3=0,018 p4=0,005	4 (13,3%)
Ожирение 3 степени	1 (1,90%)	2 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	3 (7,90%)	1 (3,30%)
Заболевания органов дыхания						
Хронический бронхит	1 (1,90%)	2 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,60%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 3

Бронхиальная астма	1 (1,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Заболевания органов зрения						
Миопия	12 (22,2%)	22 (31,9%)	12 (34,3%)	10 (29,4%)	9 (23,7%)	12 (40,0%)
Эндокринная патология						
Заболевания щитовидной железы	3 (5,60%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,60%)	1 (3,30%)
Заболевания ЛОР органов						
Хронический тонзилит	1 (1,90%)	2 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,60%)	2 (6,70%)
Хронический ринит	1 (1,90%)	2 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,60%)	1 (3,30%)
Неврологические заболевания						
Остеохондроз	0 (0%)	3 (4,30%)	1 (2,90%)	2 (5,90%)	1 (2,60%)	0 (0%)
Эпилепсия	0 (0%)	3 (4,30%)	3 (8,60%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Наследственный анамнез						
Гипертоническая болезнь ОШ (95% ДИ)	3 (5,60%)	22 (31,9%) p1=0,000 7,84 (2,38-34,8)	14 (40,0%) p1=0,000	8 (23,5%) p1=0,033	21 (55,3%) p1=0,000 p4=0,000	9 (30,0%) p1=0,007
Преэклампсия у матери	1 (1,90%)	2 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	2 (5,30%)	2 (6,70%)
Сахарный диабет	8 (14,8%)	12 (17,4%)	7 (20,0%)	5 (14,7%)	8 (21,2%)	2 (6,70%)
Онкология	7 (13,0%)	4 (5,80%)	2 (5,70%)	2 (5,90%)	4 (10,5%)	1 (3,30%)

Окончание таблицы 3.

Аллергологический анамнез						
Отягощен	7 (13,0%)	5 (7,20%)	2 (5,70%)	3 (8,80%)	7 (18,4%)	5 (16,7%)
Операции в анамнезе						
Операции на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе	28 (51,9%)	26 (37,7%)	13 (37,1%)	13 (38,2%)	24 (63,2%) p2=0,019 p3=0,000	20 (66,7%) p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000

Таблица 4

Характер менструальной функции и особенности акушерско-гинекологического анамнеза

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Характер менструальной функции и возраст начала половой жизни						
Менархе, лет	14,0 (13,0;14,0)	13,0 (12,0;14,0)	13,0 (12,0;14,0)	13,0 (12,0;14,0)	13,0 (12,0;14,0)	13,5 (12,0;14,0)
Нарушения менструального цикла	4 (7,40%)	8 (11,6%)	5 (14,3%)	3 (8,80%)	7 (18,4%)	4 (13,3%)
Длительность менструального цикла, дней	28,0 (28,0;30,0)	28,0 (28,0;30,0)	28,0 (28,0;30,0)	28,0 (28,0;28,0)	28,0 (28,0;30,0)	28,0 (28,0;28,0)
Длительность менструации, дней	5,0 (5,0;6,0)	5,0 (4,0;6,0)	5,0 (4,0;6,0)	5,0 (4,0;5,0)	5,0 (4,0;5,0)	5,0 (5,0;6,0)
Скудная менструация	3 (5,60%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,30%)
Умеренная менструация	41 (75,9%)	58 (84,1%)	29 (82,9%)	29 (85,3%)	27 (71,1%)	27 (90,0%)

Продолжение таблицы 4

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Обильная менструация	10 (18,5%)	10 (14,5%)	5 (14,3%)	5 (14,7%)	11 (28,9%)	2 (6,70%) p5=0,038
Болезненная менструация	19 (35,2%)	30 (43,5%)	16 (45,7%)	14 (41,2%)	18 (47,4%)	9 (30,0%)
Начало половой жизни, лет	18,0 (17,0;19,0)	18,0 (16,0;19,0)	18,0 (17,0;18,0)	17,0 (16,0;19,0)	18,0 (16,0;19,0)	18,0 (17,0;19,0)
Гинекологические заболевания						
Наличие гинекологической патологии	44 (81,5%)	48 (69,6%)	24 (68,6%)	24 (70,6%)	28 (73,7)	25 (83,3%)
Вульвовагинит	27 (50,0%)	31 (44,9%)	14 (40,0%)	17 (50,0%)	14 (36,8%)	16 (53,3%)
Неопухулевые заболевания шейки матки	23 (42,6%)	24 (34,8%)	12 (34,3%)	12 (35,9%)	16 (42,1%)	9 (30,0%)
Эндометрит	7 (13,0%)	4 (5,80%)	2 (5,70%)	2 (5,90%)	4 (10,5%)	2 (6,70%)
Аднексит	10 (18,5%)	10 (14,5%)	5 (14,3%)	5 (14,7%)	11 (28,9%)	3 (10,0%)
Миома матки	7 (13,0%)	2 (2,90%)	0 (0%)	2 (5,9%)	5 (13,2%)	7 (30,0%) p2=0,03 p3=0,03
Первичное бесплодие	2 (3,70%)	10 (14,5%)	5 (14,3%)	5 (14,7%)	4 (10,5%)	2 (6,70%)
Вторичное бесплодие	4 (7,40%)	6 (8,70%)	2 (5,70%)	4 (11,8%)	4 (10,5%)	6 (20,0%)

Продолжение таблицы 4

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Репродуктивный анамнез						
Перво- беременные	20 (37,0%)	32 (46,4%)	16 (45,7%)	16 (47,1%)	4 (10,5%) p1=0,007 p2=0,000 p3=0,001 p4=0,001	5 (16,7%) p2=0,007 p3=0,023 p4=0,018
Повторно- беременные	34 (63,0%)	37 (53,6%)	19 (54,3%)	18 (52,9%)	34 (89,5%) p1=0,007 p2=0,007 p3=0,007 p4=0,001	25 (83,3%) p2=0,007 p3=0,023 p4=0,018
Первородящие	24 (44,4%)	41 (59,4%)	20 (57,1%)	21 (61,8%)	6 (15,8%) p1=0,006 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	9 (30,0%) p1=0,006 p2=0,012 p4=0,021
Повторно- родящие	30 (55,6%)	28 (40,6%)	15 (42,9%)	13 (38,2%)	32 (84,2%) p1=0,006 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	21 (70,0%) p2=0,012 p4=0,021
Преждевременны е роды в анамнезе	4 (7,40%)	4 (5,80%)	0 (0%)	4 (11,8%)	8 (21,2%) p2=0,041 p3=0,038	3 (10,0%)

Продолжение таблицы 4

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Рубец на матке после операции кесарево сечение	16 (29,6%)	13 (18,8%)	5 (14,3%)	8 (23,5%)	13 (34,2%)	9 (30,3%)
ЭКО при настоящей беременности	2 (3,70%)	3 (4,30%)	0 (0%)	3 (8,80%)	4 (10,5%)	3 (10,0%)
Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Внематочная беременность	1 (1,90%)	2 (2,90%)	2 (5,70%)	0 (0%)	2 (5,30%)	4 (13,3%)
Медицинский аборт Всего:	13 (24,1%)	16 (23,2%)	8 (22,9%)	8 (23,5%)	18 (47,4%) p1=0,035 p2=0,019	8 (26,7%)
1 медицинский аборт	10 (18,5%)	12 (17,4%)	7 (20,0%)	5 (14,7%)	11 (28,9%)	3 (10,0%)
2 медицинских аборта	2 (3,70%)	2 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	2 (5,30%)	4 (13,3%)
3 и более медицинских аборта	1 (1,90%)	2 (2,90%)	0 (0%)	2 (5,90%)	5 (13,2%)	1 (3,30%)
Погибшая беременность	9 (16,7%)	5 (7,20%)	2 (5,70%)	3 (8,80%)	6 (15,8%)	6 (20,0%)
Выкидыш	6 (11,1%)	7 (10,1%)	5 (14,3%)	2 (5,90%)	7 (18,4%)	3 (10,0%)
Перинатальные потери	0 (0%)	1 (1,40%)	0 (0%)	1 (2,90%)	4 (10,5%)	0 (0%)

Окончание таблицы 4

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях	1 (1,90%)	2 (2,90%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	13 (34,2%) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	10 (33,3%) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000

Таблица 5

Особенности течения настоящей беременности у беременных с гипертензивными расстройствами

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Постановка на учет и посещаемость женской консультации						
Срок беременности при взятии на учет, недель	9,0 (8,0;11,0)	9,0 (8,0;11,0)	9,0 (8,0;11,0)	9,0 (8,0;11,0)	9,5 (8,0;12,0)	9,0 (8,0;11,0)
Ранняя постановка на учет (до 12 недель беременности)	45 (83,3%)	56 (81,2%)	28 (80,0%)	28 (82,4%)	28 (73,7%)	24 (80,0%)
Регулярное посещение женской консультации	53 (98,1%)	67 (97,1%)	35 (100,0%)	32 (94,1%)	36 (94,7%)	26 (86,7%)

Продолжение таблицы 5

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Исходное артериальное давление и прибавка массы тела при беременности						
Индекс массы тела при постановке на учет, кг/м ²	22,3 (20,4;24,7)	25,1 (21,7;30,2) p1=0,002	24,2 (21,7;32,5) p1=0,009	26,4 (21,2;29,6) p1=0,017	33,1 (28,7;37,6) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000 p6=0,003	27,8 (23,7;31,6) p1=0,000
Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Прибавка в весе за беременность, кг	10,5 (8,0;14,0)	11,0 (8,1;14,6)	11,0 (10,0;14,2)	9,5 (7,50;15,0)	7,85 (6,0;12,0) p1=0,007 p2=0,002 p3=0,001	8,0 (6,0;12,0) p2=0,024 p3=0,009
САД при постановке на учет, мм рт. ст.	110,0 (105,0;120,0)	120,0 (110,0;121,0) p1=0,006	120,0 (110,0;126,0) p1=0,004	116,0 (110,0;120,0)	131,0 (120,0;145,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	120,0 (120,0;140,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,014 p4=0,000
ДАД при постановке на учет, мм рт. ст.	70,0 (60,0;72,0)	75,0 (70,0;80,0) p1=0,000	80,0 (70,0;80,0) p1=0,000	71,0 (70,0;80,0) p1=0,002	87,0 (70,0;94,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,001 p4=0,000	80,0 (70,0;90,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,024 p4=0,000

Продолжение таблицы 5

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
СрАД, мм рт. ст.	83,3 (78,3;86,6)	90,0 (83,3;93,3) p1=0,000	93,3 (83,3;96,0) p1=0,000	86,6 (83,3;93,3) p1=0,004	102,2 (90,0;110,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	93,3 (86,6;106,6) p1=0,000 p2=0,001 p3=0,000 p4=0,000
Течение беременности на амбулаторном этапе						
Рвота беременных	7 (13,0%)	7 (10,1%)	2 (5,70%)	5 (14,7%)	3 (7,90%)	2 (6,70%)
Отеки, вызванные беременностью	7 (13,0%)	45 (65,2%) p1=0,000	23 (65,7%) p1=0,000	22 (64,7%) p1=0,000	20 (52,6%) p1=0,002	21 (70,0%) p1=0,000
Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Угроза прерывания I триместр	10 (18,5%)	11 (15,9%)	2 (5,70%)	9 (26,5%) p3=0,039	8 (21,1%)	4 (13,3%)
Угроза прерывания II триместр	17 (31,5%)	13 (18,8%)	6 (17,1%)	7 (20,6%)	7 (18,4%)	5 (16,7%)
Угроза прерывания III триместр	5 (9,30%)	3 (4,30%)	1 (2,90%)	2 (5,90%)	0 (0%)	1 (3,30%)
ОРВИ в I триместре	2 (3,70%)	9 (13,0%)	7 (20,0%) p1=0,03	2 (5,90%)	4 (10,5%)	2 (6,70%)
ОРВИ во II триместре	9 (16,7%)	9 (13,0%)	4 (11,4%)	5 (14,7%)	4 (10,5%)	3 (10,0%)

Продолжение таблицы 5

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
ОРВИ в III триместре	7 (13,0%)	11 (15,9%)	6 (17,1%)	5 (14,7%)	4 (10,5%)	2 (6,70%)
Анемия I триместр	4 (7,40%)	5 (7,20%)	1 (2,90%)	4 (11,8%)	2 (5,30%)	0 (0%)
Анемия II триместр	21 (38,9%)	13 (18,8%) p1=0,023	3 (8,60%) p1=0,002	10 (29,4%)	7 (18,4%)	4 (13,3%) p1=0,023
Анемия III триместр	23 (42,6%)	9 (13,0%) p1=0,000	4 (11,4%) p1=0,002	5 (14,7%) p1=0,008	11 (28,9%)	6 (20,0%)
Плацентарная недостаточность во втором триместре	1 (1,90%)	7 (10,1%)	2 (5,70%)	5 (14,7%)	0 (0%)	2 (6,70%)
Плацентарная недостаточность в III триместре ОШ (ДИ 95%)	4 (7,40%)	29 (42,0%) p1=0,000 p5=0,008 8,91 (3,07-31,8)	16 (45,7%) p1=0,000 p5=0,01	13 (38,2%) p1=0,001	6 (15,8%)	9 (30,3%) p1=0,017 5,23 (1,47-21,5)
ЗРП во II триместре	0 (0%)	7 (10,1%)	2 (5,70%)	5 (14,7%)	0 (0%)	0 (0%)
ЗРП в III триместре ОШ (ДИ 95%)	2 (3,70%)	19 (27,5%) p1=0,000 p5=0,000 9,73 (2,45-64,7)	8 (22,9%) p1=0,014	11 (32,4%) p1=0,000 p5=0,018	3 (7,90%)	9 (30,3%) p1=0,002 p5=0,039 10,7 (2,34-78,6)
Многоводие	2 (3,70%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	2 (5,30%)	1 (3,30%)

Продолжение таблицы 5

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Маловодие	1 (1,90%)	4 (5,90%)	1 (2,90%)	3 (8,80%)	0 (0%)	2 (6,70%)
Значения артериального давления в течение беременности и гипотензивная терапия на амбулаторном этапе						
Минимальное САД, мм рт. ст.	100,0 (98,0;110,0)	110,0 (105,0;120,0) p1=0,000	110,0 (105,0;120,0) p1=0,000	110,0 (105,0;116,0) p1=0,000	115,0 (115,0;115,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,007 p4=0,000	120,0 (110,0;125,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,005 p4=0,001 p5=0,000
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	60 (60,0;67,0)	70,0 (62,0;80,0) p1=0,000	70,0 (60,0;80,0) p1=0,000	70,0 (62,0;76,0) p1=0,000	80,0 (70,0;80,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,002 p4=0,000	79,0 (70,0;80,0) p1=0,000 p2=0,000 p4=0,014
Минимальное Ср.АД, мм рт. ст.	75,0 (73,3;79,6)	83,6 (80,0;90,0) p1=0,000	85,0 (76,6;90,0) p1=0,000	83,0 (80,0;88,3) p1=0,000	91,8 (85,0;97,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	90,8 (83,3;94,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,012 p4=0,003
Максимальное САД, мм рт. ст.	120,0 (118,0;120,0)	150,0 (140,0;160,0) p1=0,000	150,0 (140,0;160,0) p1=0,000	151,0 (140,0;160,0) p1=0,000	158,5 (148,0;160,0) p1=0,000 p2=0,000	155,0 (140,0;180,0) p1=0,000 p2=0,000
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	74,0 (70,0;80,0)	97,0 (90,0;100,0) p1=0,000	97,0 (90,0;100,0) p1=0,000	98,0 (90,0;100,0) p1=0,000	100,0 (90,0;100,0) p1=0,000 p2=0,000	100,0 (90,0;100,0) p1=0,000 p2=0,000

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Максимальное Ср.АД, мм рт. ст.	90,0 (84,0;93,3)	113,3 (109,3;120,0) p1=0,000	113,3 (110,0;120,0) p1=0,000	113,3 (107,0;120,0) p1=0,000	114,8 (110,1;120,0) p1=0,000 p2=0,000 p4=0,001	120,0 (106,6;126,6) p1=0,000 p2=0,000
Прием гипотензивных препаратов	-	48 (69,6%)	28 (80,0%)	20 (58,8%)	33 (86,8%) p4=0,014	28 (93,3%) p2=0,014 p4=0,014
Преэклампсия						
Срок развития преэклампсии, недель	-	35,0 (32,6;36,4)	36,0 (34,4;37,2)	34,2 (31,5;35,4) p3=0,002	-	33,5 (30,6;36,0) p3=0,015
Ранняя преэклампсия (дебют до 34 недель)	-	21 (30,4%)	7 (20,0%)	14 (41,2%)	-	16 (53,3%) p3=0,01
Поздняя преэклампсия (дебют после 34 недель)	-	48 (69,6%)	28 (80,0%) p6=0,01	20 (58,8%)	-	14 (46,7%)

Таблица 6

Характеристика течения основного заболевания и данных инструментальных методов исследования у беременных с гипертензивными расстройствами в стационаре

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Срок госпитализации в стационар	38,0 (37,1;38,5)	35,0 (32,6;36,4) p1=0,000	36,0 (34,4;37,2) p1=0,000	34,2 (31,5;35,4) p1=0,000 p3=0,002 p5=0,013	36,6 (32,0;38,0) p1=0,003	33,5 (30,6;36,0) p1=0,000 p3=0,015 p5=0,04
Лечение в условиях ПИТ	0 (0%)	49 (71,0%) p1=0,000	20 (57,1%) p1=0,000	34 (100,0%) p1=0,000 p3=0,000	7 (18,4%) p1=0,000 p2=0,000 p4=0,000	25 (83,3%) p1=0,000 p3=0,041 p5=0,000
Количество койко-дней в стационаре, дней	7,0 (4,0;10,0)	3,0 (1,0;7,0) p1=0,000	6,0 (3,0;11,0)	1,0 (1,0;4,0) p1=0,000 p3=0,000	5,0 (3,0;7,0) p4=0,000	4,0 (1,5;7,5) p1=0,017 p4=0,011
САД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	120,0 (110;125,0)	155,0 (140,0;162,0) p1=0,000 p5=0,004	145,0 (140,0;150,0) p1=0,000	163,0 (157,0;173,0) p1=0,000 p3=0,000 p5=0,000	140,0 (140,0;150,0) p1=0,000	162,0 (150,0;175,0) p1=0,000 p2=0,005 p3=0,000 p5=0,000
ДАД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	75,0 (70,0;80,0)	95,0 (90,0;102,0) p1=0,000	95,0 (90,0;100,0) p1=0,000	100,0 (90,0;105,0) p1=0,000	90,0 (88,0;100,0) p1=0,000 p2=0,04 p3=0,015	100,0 (90,0;110,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,023 P5=0,005

Продолжение таблицы 6

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Ср. АД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	88,3 (83,0;95,0)	113,3 (108,3;121,6) p1=0,000 p5=0,007	111,6 (106,6;116,6) p1=0,000 p5=0,000	119,0 (113,3;126,0) p1=0,000 p3=0,000 p5=0,000	109,0 (103,3;115,0) p1=0,000	120,8 (113,3;130,6) p1=0,000 p2=0,015 p3=0,000 p5=0,000
Тяжелая артериальная гипертензия	-	26 (37,7%)	0 (0%)	26 (76,5%) p2=0,000 p5=0,000	5 (13,2%) p2=0,011	19 (63,3%) p2=0,032 p3=0,000 p5=0,011
Наличие отеков при поступлении	12 (22,6%)	55 (79,7%) p1=0,000	28 (80,0%) p1=0,000	27 (79,4%) p1=0,000	26 (68,4%) p1=0,000	24 (80,0%) p1=0,000
Неврологические симптомы	-	11 (20,3%)	0 (0%)	11 (32,4%) p3=0,002 p5=0,001	0 (0%)	12 (40,0%) p3=0,006 p5=0,001
Олигоурия	-	5 (7,20%)	0 (0%)	4 (11,8%)	-	2 (6,70%)
Уровень протеинурии в стационаре						
Уровень протеинурия в разовой порции мочи, г/л	-	1,32 (0,58;3,30)	0,66 (0,33;1,65)	3,30 (1,32;6,60) p3=0,000	-	0,99 (0,30;3,30) p4=0,007

Продолжение таблицы 6

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Уровень максимальной протеинурии в разовой порции мочи при поступлении в стационар, г/л	-	2,64 (1,30;6,60)	1,32 (0,66;3,30)	4,95 (2,64;7,59) p3=0,000	-	1,65 (0,33;3,38) p4=0,007
Уровень протеинурии в суточной порции мочи в стационаре, г/л	-	1,84 (0,67;3,67)	1,35 (0,38;2,50)	2,31 (1,15;4,67)	-	0,69 (0,08;3,12)
Уровень артериального давления в стационаре						
Минимальное САД в стационаре, мм рт. ст.,	102,0 (95,0;110,0)	120,0 (120,0;130,0) p1=0,000	120,0 (120,0;127,0) p1=0,000	122,5 (117,5;133,5) p1=0,000	120,0 (114,0;128,0) p1=0,000	120,0 (117,0;129,0) p1=0,000
Минимальное ДАД в стационаре, мм рт. ст.	70,0 (60,0;74,0)	80,0 (70,0;85,0) p1=0,000	80,0 (70,0;82,0) p1=0,000	80,0 (70,0;87,5) p1=0,000	80,0 (70,0;89,0) p1=0,000	80,0 (70,0;80,0) p1=0,000
Минимальное Ср. АД в стационаре, мм рт. ст.	79,8 (73,3;85,0)	93,3 (86,6;100,6) p1=0,000	93,3 (86,6;98,6) p1=0,000	93,3 (86,6;102,5) p1=0,000	93,3 (86,6;101,6) p1=0,000	93,3 (85,8;97,5) p1=0,000
Максимальное САД в стационаре, мм рт. ст.	120,0 (117,5;125,0)	150,0 (149,0;161,0) p1=0,000 p5=0,000	150,0 (150,0;155,0) p1=0,000 p5=0,001	155,0 (149,0;170,0) p1=0,000 p5=0,000	145,0 (140,0;150,0) p1=0,000	156,0 (150,0;165,0) p1=0,000 p3=0,046 p5=0,000

Продолжение таблицы 6

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Максимальное ДАД в стационаре, мм рт.ст.	80,0 (71,0;80,0)	100,0 (93,0;103,5) p1=0,000	100,0 (95,0;105,0) p1=0,000	100,0 (90,0;100,0) p1=0,000	90,0 (90,0;97,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,002	100,0 (90,0;110,0) p1=0,000 p5=0,000
Максимальное Ср. АД в стационаре, мм рт.ст.	93,3 (86,6;96,5)	116,6 (11,6;123,3) p1=0,000	116,6 (113,3;123,0) p1=0,000	116,6 (110,0;125,0) p1=0,000	110,0 (103,3;112,0) p1=0,000 p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	118,3 (111,6;126,6) p1=0,000 p5=0,000
Данные инструментальных методов исследования						
Многоводие	5 (9,30%)	4 (5,80%)	2 (5,70%)	2 (5,90%)	8 (21,1%) p2=0,041	4 (13,3%)
Маловодие	3 (5,60%)	11 (15,9%)	6 (17,1%)	5 (14,7%)	0 (0%)	5 (16,7%)
ЗРП по данным УЗИ	2 (3,70%)	30 (43,5%) p1=0,000	12 (34,3%) p1=0,000	18 (52,9%) p1=0,000	5 (13,2%) p2=0,001 p4=0,000	10 (33,3%) p1=0,000

Продолжение таблицы 6

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным доплерографии	4 (11,1%) n=36	49 (72,1%) n=68 p1=0,000	22 (64,7%) n=34 p1=0,000	27 (79,4%) n=34 p1=0,000	12 (38,7%) n=31 p1=0,000 p2=0,000 p3=0,014 p4=0,001	22 (73,3%) n=30 p1=0,000 p2=0,001
Гипотензивная терапия и профилактика РДС плода в стационаре						
Монотерапия	0 (0%)	35 (50,7%) p1=0,000	21 (60,0%) p1=0,000	14 (41,2%) p1=0,000	25 (65,8%) p1=0,000	8 (26,7%) p1=0,001 p2=0,043 p3=0,013 p5=0,002
Прием двух и более препаратов	0 (0%)	34 (49,3%) p1=0,000	14 (40,0%) p1=0,000	20 (58,8%) p1=0,000	13 (34,2%) p1=0,000	22 (73,3%) p1=0,000 p2=0,043 p3=0,013 p5=0,002
Альфа2-адреномиметики	-	68 (98,6%)	35 (100,0%)	33 (97,1%)	38 (100,0%)	29 (96,7%)
Блокаторы кальциевых каналов	-	36 (52,2%)	14 (40,0%)	22 (64,7%)	13 (34,2%)	22 (73,3%) p3=0,013 p5=0,002

Окончание таблицы 6.

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Бета1-адреноблокаторы	-	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	6 (15,8%) p2=0,015	7 (23,3%) p2=0,001 p3=0,03 p4=0,033

Таблица 7

Исходы беременности у женщин с гипертензивными расстройствами

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Срок родоразрешения, недель	39,5 (38,4;40,3)	35,6 (33,5;37,4) p1=0,000	37,4 (35,4;38,4) p1=0,000	34,3 (32,2;36,0) p1=0,000 p3=0,000	38,5 (38,0;39,2) p2=0,000 p3=0,000 p4=0,000	35,2 (31,6;37,2) p1=0,000 p3=0,008 p5=0,000
Своевременные роды	54 (100,0%)	23 (33,3%) p1=0,000	22 (62,9%) p1=0,000	1 (2,90%) p1=0,000 p3=0,000	34 (89,5%) p2=0,000 p3=0,014 p4=0,000	9 (30,0%) p1=0,000 p3=0,015 p4=0,006 p5=0,000

Продолжение таблицы 7

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Преждевременные роды ОШ (95% ДИ)	0 (0%)	46 (66,7%) p1=0,000 101,9 (18,0-2198,0)	13 (37,1%) p1=0,000	33 (97,1%) p1=0,000 p3=0,000	4 (10,5%) p2=0,000 p3=0,014 p4=0,000	21 (70,0%) p1=0,000 p3=0,015 p4=0,006 p5=0,000 18,6 (5,38-78,1)
Роды в 24-27,6 недели	0 (0%)	3 (4,30%)	0 (0%)	3 (8,80%)	0 (0%)	3 (10,0%)
Роды в сроке 28- 33,6 недели ОШ (95% ДИ)	0 (0%)	13 (18,8%) p1=0,004 12,1 (2,01-268,5)	2 (5,70%)	11 (32,4%) p1=0,000 p3=0,009 p5=0,001	0 (0%) p2=0,026	8 (26,7%) p1=0,001 p3=0,044 p5=0,009 13 (1,90-308,2)
Роды в сроке 34- 36,6 недели ОШ (95% ДИ)	0 (0%)	30 (43,5%) p1=0,000 p5=0,000 39,8 (7,02-855)	11 (31,4%) p1=0,000	19 (55,9%) p1=0,000 p5=0,000	4 (10,5%)	10 (33,3%) p1=0,000 p5=0,044 4,15 (1,17-17,1)
Роды через естественные родовые пути	18 (33,3%)	11 (15,9%) p1=0,041	10 (28,6%)	0 (0%) p1=0,000	11 (28,9%) p4=0,002	5 (16,7%)

Продолжение таблицы 7

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Кесарево сечение ОШ (95% ДИ)	36 (66,7%)	58 (84,1%) p1=0,041 2,61 (1,11-6,35)	25 (71,4%)	34 (100,0%) p1=0,000	27 (71,1%) p4=0,002	25 (83,3%)
Осложнения и особые мероприятия при родах через естественные родовые пути						
Несвоевременное излитие о/вод	13 (24,1%)	9 (13,0%)	7 (20,0%)	2 (5,90%) p1=0,04	7 (18,4%)	2 (6,70%)
Патология последового периода	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,60%)	1 (3,30%)
Раннее послеродовое кровотечение	1 (1,90%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Амниотомия	6 (11,1%)	4 (5,80%)	4 (11,4%)	0 (0%)	1 (2,60%)	2 (6,70%)
Преиндукция родов	5 (9,30%)	6 (8,70%)	6 (17,1%)	0 (0%)	2 (5,30%)	2 (6,70%)
Эпидуральная анестезия	3 (5,60%)	3 (4,30%)	3 (8,60%)	0 (0%)	1 (2,60%)	1 (3,30%)
Показатель	Контрольная группа	ПЭ	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ	ХАГ	ХАГ с ПЭ
Перинеотомия, перинеорафия	8 (14,8%)	1 (1,40%) p1=0,011	1 (2,90%)	0 (0%)	1 (2,70%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 7

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Показания к оперативным родам						
Неэффективность проводимой гипотензивной терапии	-	27 (39,1%) p5=0,000	2 (5,70%)	25 (73,5%) p3=0,009 p5=0,000 p6=0,000	2 (5,30%)	6 (20,0%)
Утяжеление ПЭ	-	11 (15,9%)	11 (31,4%)	-	-	6 (20,0%)
Дистресс плода в родах	7 (13,0%)	3 (4,30%)	3 (8,60%)	0 (0%)	1 (2,60%)	0 (0%)
Внутриутробное страдание плода ОШ (95% ДИ)	0 (0%)	10 (14,5%) p1=0,026 8,86 (1,41-200,1)	5 (14,3%)	5 (14,7%)	0 (0%)	4 (13,3%)
Декомпенсированная ПН	0 (0%)	3 (4,30%)	1 (2,90%)	2 (5,90%)	0 (0%)	2 (6,70%)
Рубец на матке после операции кесарево сечение	16 (29,6%) p2=0,000 p3=0,000 p4=0,002	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (28,9%) p2=0,000 p3=0,009 p4=0,04	4 (13,3%)
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	3 (5,60%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (10,5%)	1 (3,30%)

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Экстрагенитальные заболевания	2 (3,70%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	5 (13,2%)	0 (0%)
Клинический/анатомический узкий таз	1 (1,90%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	2 (5,30%)	0 (0%)
Неправильное положение плода	1 (1,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,30%)	0 (0%)
Преждевременная отслойка плаценты	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,90%)	0 (0%)	1 (3,30%)
Симфизит	1 (1,90%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Аномалия родовой деятельности матки	2 (3,70%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Деформация костей таза	1 (1,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Отсутствие готовности организма к родам и тенденция к перенашиванию беременности	2 (3,70%)	1 (1,40%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 8

Состояние детей, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Всего детей	54 (100,0%)	69 (100,0%)	35 (100,0%)	34 (100,0%)	38 (100,0%)	30 (100,0%)
Живорожденные	54 (100,0%)	68 (98,6%)	34 (97,1%)	34 (100,0%)	38 (100,0%)	29 (96,7%)
Мертворожденные	0 (0%)	1 (1,44%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,33%)
Доношенные	54 (100,0%)	24 (35,3%) p1=0,000	23 (65,7%) p1=0,000	1 (2,90%) p1=0,000 p3=0,000	34 (89,5%) p2=0,000 p3=0,014 p4=0,000	9 (30,0%) p1=0,000 p3=0,015 p4=0,006 p5=0,000
Недоношенные	0 (0%)	44 (64,7%) p1=0,000 p5=0,000 93,6 (16,5-2016)	11 (32,4%) p1=0,000 p5=0,014	33 (97,1%) p1=0,000 p3=0,000 p5=0,000 p6=0,006	4 (10,5%)	20 (69,0%) p1=0,000 p3=0,015 p5=0,000 17,8 (5,10-74,7)
Показатели массы и роста новорожденных						
Масса доношенных, г	3400 (3170;3650)	3010 (2880;3135) p1=0,000	3020 (2880;3140) p1=0,001	2300 (2300,0;2300,0) n=1	3260 (3064;3590)	3050 (2550;3150) p1=0,01
Рост доношенных, г	52 (50;53)	50 (48;51,5) p1=0,003	50 (48;52) p1=0,006	45 (45;45) n=1	51 (50;53)	51 (49;52)
Масса недоношенных, г	-	1931 (1310;2230)	1677 (1250;2065)	1977 (1479;2340)	2350 (1915;2715)	1810 (1050;2350)

Продолжение таблицы 8

Показатель	Контрольная группа	ПЭ	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ	ХАГ	ХАГ с ПЭ
Рост недоношенных, г	-	42 (35;46)	39,5 (34;44)	43 (40;46)	45,5 (43;48,5)	45 (36;47)
Состояния детей при рождении						
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни у доношенных, баллы	8,0 (8,0;8,0)	7,0 (7,0;8,0) p1=0,007	7,0 (7,0;8,0) p1=0,011	7,0 (7,0;7,0) n=1	8,0 (7,0;8,0)	8,0 (7,0;8,0) p1=0,03
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни у доношенных, баллы	9,0 (9,0;9,0)	8,0 (8,0;9,0) p1=0,007	8,0 (8,0;9,0) p1=0,011	8,0 (8,0;8,0) n=1	9,0 (8,0;9,0)	9,0 (8,0;9,0) p1=0,03
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни у недоношенных, баллы	-	6,0 (5,0;7,0)	6,0 (5,0;6,0)	6,0 (5,0;7,0)	7,0 (5,5;7,0)	6,0 (5,0;7,0) p5=0,002
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни у недоношенных, баллы	-	7,0 (6,0;8,0)	7,0 (6,0;7,0)	7,0 (6,5;8,0)	8,0 (7,0;8,0)	7,0 (6,0;8,0) p5=0,002
Оценка по шкале Сильверман, баллы	-	0 (0;4,0)	0 (0;1,0)	0 (0;4,0)	0 (0;0)	0 (0;4,0)

Окончание таблицы 8

Показатель	Контрольная группа	ПЭ	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ	ХАГ	ХАГ с ПЭ
Асфиксия при рождении ОШ (95% ДИ)	0 (0%)	22 (32,4%) p1=0,000 p5=0,000 24,8 (4,34-537,6)	5 (14,7%)	17 (50,0%) p1=0,000 p3=0,003 p5=0,000	1 (2,60%)	9 (31,0%) p1=0,000 p5=0,003 15,28 (2,28-358,9)
Умеренная асфиксия	0 (0%)	19 (27,5%) p1=0,000 p5=0,001	5 (14,7%)	14 (41,2%) p1=0,000 p5=0,001	1 (2,60%)	7 (24,1%) p1=0,000 p5=0,019
Тяжелая асфиксия	0 (0%)	3 (4,30%)	0 (0%)	3 (8,80%)	0 (0%)	2 (6,90%)

Таблица 9

Структура перинатальной патологии у детей, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=68	Умеренная ПЭ n=34	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=29
Здоровый новорожденный	42 (77,8%)	14 (20,3%) p1=0,000	13 (38,2%) p1=0,000	1 (2,90%) p1=0,000 p5=0,000	21 (55,3%) p1=0,039 p2=0,000	4 (13,8%) p1=0,000 p5=0,000

Продолжение таблицы 9

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=68	Умеренная ПЭ n=34	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=29
Наличие перинатальной патологии в неонатальном периоде ОШ (95% ДИ)	12 (22,2%)	54 (79,4%) p1=0,000 p5=0,000 13,4 (5,71-33,1)	21 (61,8%) p1=0,000	33 (97,1%) p1=0,000 p3=0,000 p5=0,000	17 (44,7%) p1=0,039	25 (86,2%) p1=0,000 p5=0,000 7,47 (2,27-29,5)
Малый/Маловесный к сроку гестации ОШ (95% ДИ)	3 (5,60%)	18 (26,5%) p1=0,004 p5=0,000 6,04 (1,80-27,1)	6 (17,6%)	12 (35,3%) p1=0,000 p5=0,000	1 (2,60%)	9 (31,0%) p1=0,003 p5=0,000 15,3 (2,28-358,9)
Наблюдение и лечение в условиях детского отделения	54 (100,0%)	35 (51,5%) p1=0,000	24 (70,6%) p1=0,000	11 (32,4%) p1=0,000 p3=0,003	36 (94,7%) p2=0,000 p3=0,013 P4=0,000	16 (55,2%) p1=0,000 p5=0,000
Наблюдение и лечение в условиях детского реанимационного отделения	0 (0%)	33 (48,5%) p1=0,000 p5=0,000	10 (29,4%) p1=0,000 p5=0,013	23 (67,6%) p1=0,000 p3=0,003 p5=0,000	2 (5,30%)	13 (44,8%) p1=0,000 P5=0,000
Дыхательные нарушения, специфичные для перинатального периода						
Респираторный дистресс-синдром новорожденных	0 (0%)	14 (20,6%) p1=0,002 p5=0,000	3 (3,80%)	11 (32,4%) p1=0,000 p5=0,000	1 (2,60%)	9 (31,0%) p1=0,000 p5=0,000

Продолжение таблицы 9

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=68	Умеренная ПЭ n=34	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=29
Прочие заболевания и осложнения						
Неонатальная желтуха	3 (5,60%)	13 (19,1%) p1=0,008	6 (17,6%)	7 (20,6%)	7 (18,4%)	8 (27,6%) p1=0,015
Гемолитическая болезнь новорожденных	0 (0%)	1 (1,50%)	1 (2,90%)	0 (0%)	2 (5,30%)	0 (0%)
Легочное кровотечение	0 (0%)	3 (4,40%)	0 (0%)	3 (8,80%)	0 (0%)	0 (0%)
Желудочно-кишечное кровотечение	0 (0%)	1 (1,50%)	0 (0%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)
Врожденные пороки мочевыделительной системы	0 (0%)	1 (2,90%)	1 (2,90%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,40%)
Открытые фетальные коммуникации	1 (1,90%)	12 (17,6%) p1=0,007	6 (17,6%) p1=0,024	6 (17,6%) p1=0,024	2 (5,30%)	7 (24,1%) p1=0,004
Исходы для детей						
Выписано домой	48 (88,9%)	22 (32,4%) p1=0,000	18 (52,9%) p1=0,000	4 (11,8%) p1=0,001	29 (76,3%)	7 (24,1%) p1=0,000

Окончание таблицы 9.

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=68	Умеренная ПЭ n=34	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=29
Переведены в ОПНД	6 (11,1%)	43 (63,2%) p1=0,000 p5=0,000	15 (44,1%) p1=0,001 p4=0,002	28 (82,4%) p1=0,000 p5=0,000	9 (23,7%)	20 (69,0%) p1=0,000 p5=0,005
Умерло в неонатальном периоде	0 (0%)	3 (4,40%)	1 (2,90%)	2 (5,90%)	0 (0%)	2 (6,90%)

Таблица 10.

Факторы риска гипертензивных расстройств, осложнений беременности и перинатальной патологии у их детей

Фактор риска ОШ (95% ДИ)	ПЭ	ХАГ с присоединившейся ПЭ
Факторы риска развития гипертензивных расстройств		
Ожирение	ОШ=3,01; ДИ 1,13-8,88	-
Отягощенный наследственный анамнез	ОШ=7,84; ДИ 2,38-34,8	-
Хронический пиелонефрит	-	ОШ=3,92; ДИ 1,25-13,2
Желчнокаменная болезнь	-	ОШ=10,3; ДИ 1,34-256,4
Факторы риска осложнений беременности		
Плацентарная недостаточность	ОШ=8,91; ДИ 3,07-31,8	ОШ=5,23; ДИ 1,47-21,5
Задержка роста плода	ОШ=9,73; ДИ 2,45-64,7	ОШ=10,7; ДИ 2,34-78,6
Преждевременные роды	ОШ=101,9; ДИ 18,0-2198	ОШ=18,6; ДИ 5,38-78,1
Оперативное родоразрешение	ОШ=2,61; ДИ 1,11-6,35	-

Факторы риска перинатальной патологии		
Перинатальная патология	ОШ=13,4; ДИ 5,71-33,1	ОШ=7,47; ДИ 2,27-29,5
Асфиксия при рождении	ОШ=24,8; ДИ 4,34-537,6	ОШ=15,28; ДИ 2,28-358,9
Малый/маловесный к сроку гестации	ОШ=6,04; ДИ 1,80-27,1	ОШ=15,3; ДИ 2,28-358,9
Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза (церебральная ишемия)	ОШ=23,2; ДИ 6,06-152,3	ОШ=13,2; ДИ 2,97-94-8
Врожденная пневмония	ОШ=24,6; ДИ 6,42-161,3	ОШ=17,2; ДИ 3,90-122,8
Инфекционные осложнения, специфичные для неонатального периода	ОШ=20,1; ДИ 5,21-131,6	ОШ=16,0; ДИ 3,61-115,3

Глава 4. АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ, СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОГЕННЫХ ТИОЛОВ И КАТЕСТАТИНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

4.1. Особенности морфофункциональных свойств эритроцитов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

В патогенезе расстройств МЦ при АГ особое место занимают реологические свойства крови, обусловленные по большей мере эритроцитарным звеном, поэтому проведение сравнительного анализа их морфометрических и функциональных изменений у беременных с гипертензивными расстройствами представляет несомненный интерес.

Данные о морфометрической характеристике эритроцитов в периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами представлены в таблице 11.

Таблица 11

Морфометрическая характеристика эритроцитов у беременных с
гипертензивными расстройствами

Показатель	Контрольная группа n=54	ПЭ n=69	Умеренная ПЭ n=35	Тяжелая ПЭ n=34	ХАГ n=38	ХАГ с ПЭ n=30
Число эритроцитов (RBC), 10^6 /мкл	3,88 (3,66;4,19)	3,85 (3,54;4,08)	3,91 (3,73;4,02)	3,78 (3,47;4,12)	4,0 (3,59;4,14)	3,87 (3,65;4,01)
Содержание гемоглобина (HGB), г/дл	11,4 (10,6;12,2)	11,3 (10,5;12,2)	11,6 (10,8;12,3)	11,2 (10,4;12,0)	11,7 (10,6;12,5)	12,0 (10,9;12,3)
Гематокритное число (HCT), %	32,2 (30,4;34,3)	31,2 (29,6;33,2)	31,4 (30,3;33,6)	30,8 (29,4;33,1)	32,1 (30,1;34,5)	32,2 (30,6;33,9)

Средний объем эритроцитов (MCV), фл	85,1 (79,2;87,5)	82,4 (79,0;86,2)	83,4 (79,1;85,9)	82,2 (79,0;86,9)	84,9 (78,4;88,8)	83,7 (81,6;86,4)
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), пг	30,1 (28,5;31,5)	30,2 (27,9;32,2)	30,1 (27,8;32,2)	30,6 (28,1;32,1)	30,3 (28,1;32,9)	31,2 (29,2;32,1)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	35,4 (34,4;36,5)	36,3 (34,9;37,3) p1=0,012	36,2 (34,8;37,4) p1=0,034	36,5 (35,2;37,2) p1=0,044	36,1 (34,4;37,2)	36,2 (35,5;37,5) p1=0,021
Ширина распределения эритроцитов (RDW), %	13,9 (13,5;14,6)	14,5 (13,9;15,1) p1=0,027	14,5 (13,9;14,9)	14,7 (13,7;16,2) p1=0,037	14,1 (13,5;14,6)	14,0 (13,1;14,5) p2=0,030 p4=0,029
Ширина распределения гемоглобина (HDW), г/дл	2,93 (2,77;3,28)	3,10 (2,90;3,36)	3,10 (2,90;3,36)	3,07 (2,87;3,48)	2,95 (2,86;3,17)	3,06 (2,95;3,58)
Cellular HGB, г/дл	11,0 (10,3;11,9)	10,9 (10,2;11,8)	10,9 (10,5;11,9)	10,7 (10,1;11,5)	10,9 (10,5;12,2)	11,2 (10,5;12,2)

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией.

В ходе сравнительного анализа гистограмм были выявлены значимые изменения объемных параметров эритроцитов (MCHC, RDW) у беременных с различными формами АГ.

Установлено, что средняя концентрация гемоглобина (MCHC) в одном эритроците была значимо выше в группе женщин с ПЭ, в том числе при умеренной и тяжелой ПЭ, а так же при ПЭ на фоне ХАГ, по сравнению с данным показателем у женщин группы контроля (p=0,012, p=0,034, p=0,044 и p=0,021 соответственно). При сравнении данного показателя между группами женщин с разными формами гипертензивных расстройств, значимых различий выявлено не было (p>0,05). Показатель гетерогенности эритроцитов по объему (RDW)

оказался наибольшим у женщин с ПЭ, в основном за счет беременных с тяжелой ПЭ, по сравнению с группой контроля ($p=0,027$ и $p=0,030$ соответственно) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p=0,037$ и $p=0,029$ соответственно).

Функциональная характеристика эритроцитарного звена оценивалась на основании показателей агрегационной и сорбционной способности эритроцитов, результаты которых представлены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12

Показатели агрегационной способности эритроцитов у беременных с гипертензивными расстройствами

Группы женщин	Показатель		
	Средний размер агрегата (CPA), отн. ед.	Показатель агрегации (ПА), отн. ед.	Процент неагригированных эритроцитов (ПНА), %
Контрольная группа n=39	6,45 (5,73;7,0)	2,44 (2,12;3,04)	30,1 (20,7;35,9)
ПЭ n=44	7,11 (5,98;8,51) p1=0,01	3,04 (2,52;3,74) p1=0,001	21,8 (15,9;28,2) p1=0,002
Умеренная ПЭ n=23	7,02 (5,98;8,42) p1=0,042	3,28 (2,60;3,83) p1=0,001	19,4 (15,8;25,1) p1=0,001
Тяжелая ПЭ n=21	7,11 (5,98;8,60) p1=0,028	2,93 (2,31;3,62) p1=0,036	22,5 (16,3;32,4) p1=0,046
ХАГ n=36	7,47 (5,90;8,36) p1=0,003	3,32 (2,62;3,89) p1=0,000	19,3 (15,7;24,6) p1=0,000
ХАГ с ПЭ n=22	7,46 (6,41;8,54) p1=0,002	3,32 (2,65;3,87) p1=0,000	20,0 (15,2;25,3) p1=0,000

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией.

Анализ агрегационной способности эритроцитов показал, что во всех группах с АГ отмечено значимое повышение агрегационной активности эритроцитов, которое проявлялось значимым увеличением среднего размера

агрегата (CPA) эритроцитов: при ПЭ на 9,77%, в том числе при умеренной и тяжелой ПЭ на 6,98% и 10,2% соответственно ($p=0,01$, $p=0,042$, $p=0,028$ соответственно). У женщин с ХАГ (на 15,8%) и ХАГ с присоединившейся ПЭ (на 15,7%) также было повышено значение данного показателя по сравнению с группой контроля ($p=0,003$, $p=0,002$ соответственно).

Аналогичный вектор изменений наблюдался при анализе показателя агрегации (ПА) эритроцитов, величина которого была статистически выше в группе с ПЭ (на 24,2%), в том числе при умеренной (на 29,5%) и тяжелой ПЭ (на 20,5%), а так же у женщин с ХАГ (на 35,3%) и ХАГ с присоединившейся ПЭ (36,1%) по сравнению контролем ($p<0,05$ во всех случаях). При этом процент неагрегированных эритроцитов (ПНЭ) у женщин с ПЭ был меньше на 27,2%, в том числе у женщин с умеренной ПЭ на 32,9% и тяжелой ПЭ на 25,3%, у женщин с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ на 35,9% и 33,6% по сравнению контрольной группой ($p<0,05$ во всех случаях).

Проведена оценка сорбционной способности эритроцитов и сорбционной емкости их гликокаликса, результаты которой представлена в таблице 13.

Таблица 13

Показатели сорбционной способности эритроцитов у беременных с гипертензивными расстройствами

Группы женщин	Показатель	
	Сорбционная емкость эритроцитов (СЕЭ), %	Сорбционная емкость гликокаликса (СЕГ), отн.ед
Контрольная группа n=43	55,0 (49,0;61,0)	19,0 (15,0;22,0)
ПЭ n=46	58,0 (51,0;61,0)	22,0 (18,0;28,0) $p1=0,008$
Умеренная ПЭ n=22	57,0 (54,0;61,0)	22,5 (19,0;28,0) $p1=0,036$

Тяжелая ПЭ n=24	58,0 (51,0;64,0)	23,0 (19,0;28,0) p1=0,017
ХАГ n=32	58,0 (51,5;66,0)	23,5 (20,0;26,5) p1=0,001
ХАГ с ПЭ n=22	55,0 (50,0;62,0)	23,0 (18,0;26,0) p1=0,04

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой.

Как видно из таблицы 4.3. показатель сорбционной емкости эритроцитов (СЕЭ) у беременных группы контроля и с гипертензивными расстройствами значимо не различался ($p > 0,05$ во всех случаях). В свою очередь сорбционная емкость гликокаликса (СЕГ) эритроцитов у женщин с ПЭ была увеличена на 15,8%, в том числе при умеренной (на 15,8%) и тяжелой ПЭ (на 21,1%) по сравнению с группой контроля ($p = 0,008$, $p = 0,036$, $p = 0,017$ соответственно). У беременных с ранее существовавшей АГ, независимо от присоединения ПЭ, показатель СЕГ имел аналогичную направленность изменений (увеличение на 23,7% и 21,1% соответственно) по сравнению с контрольной группы ($p = 0,000$ и $p = 0,028$ соответственно).

Корреляционный анализ клинических данных, морфометрических и функциональных характеристик эритроцитов не выявил значимых корреляционных связей в исследуемых группах.

Таким образом, у женщин с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ, выявлено увеличение в периферической крови средней концентрации гемоглобина в одном эритроците. Наряду с этим, только у женщин с ПЭ, преимущественно за счет беременных с тяжелой ПЭ, выявлено увеличение степени гетерогенности эритроцитов. Установлено, что для всех форм гипертензивных расстройств характерны функциональные нарушения эритроцитарного звена, выражающиеся усилением агрегационной способности эритроцитов за счет увеличения среднего размера агрегата и показателя агрегации эритроцитов, и соответственно снижением количества не вовлеченных в агрегат

эритроцитов. У женщин с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, наряду с усилением агрегационной способности эритроцитов выявлено увеличивается сорбционная емкость их гликокаликса.

4.2. Содержание эндогенных тиолов (гомоцистеина, сероводорода) и нейропептида катестатина у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Проведен анализ содержания эндогенных тиолов, в частности гомоцистеина и сероводорода в периферической крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами содержания (Таблица 14 и 15)

Таблица 14

Содержание гомоцистеина у беременных с гипертензивными расстройствами

Группы женщин	Гомоцистеин, мкмоль/л
Контрольная группа n=49	4,92 (4,31;6,75)
ПЭ n=46	8,22 (6,71;11,7) p1=0,000
Умеренная ПЭ n=21	8,14 (6,13;10,3) p1=0,000
Тяжелая ПЭ n=25	8,35 (7,0;12,4) p1=0,000
ХАГ n=38	6,82 (5,05;9,10) p1=0,001 p2=0,005 p4=0,01
ХАГ с ПЭ n=21	8,20 (5,07;12,3) p1=0,000

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией.

Сравнительный анализ данных о содержании гомоцистеина у обследованных женщин показал, что во всех группах с АГ отмечалось значимое увеличение уровня гомоцистеина по сравнению с женщинами из группы контроля ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно) (таблица 14).

В свою очередь, у беременных с ПЭ, в том числе у беременных с тяжелой ПЭ, уровень гомоцистеина был значимо выше по сравнению с группой с ХАГ ($p=0,005$, $p=0,01$ соответственно). Пациентки с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ранее существовавшей гипертензии, по уровню гомоцистеина значимо не различались ($p>0,05$).

Данные исследования содержания сероводорода у беременных с гипертензивными расстройствами представлены в таблице 15.

Таблица 15

Содержание сероводорода у беременных с гипертензивными расстройствами

Группы женщин	Сероводород, мкмоль/л
Контрольная группа n=48	70,0 (53,0;87,0)
ПЭ n=61	50,5 (37,0;74,0) p1=0,01
Умеренная ПЭ n=30	54,0 (37,0;80,0) p1=0,04
Тяжелая ПЭ n=31	46,0 (38,0;69,0) p1=0,004
ХАГ n=34	64,5 (48,0;75,0) p4=0,04
ХАГ с ПЭ n=25	60,0 (48,0;74,0)

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией.

У беременных с ПЭ, в том числе с умеренной и тяжелой ПЭ, содержание сероводорода было снижено на 22,9% и 34,3% соответственно по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,04$ и $p=0,004$ соответственно). В свою очередь,

у беременных с тяжелой ПЭ по сравнению с группой с ХАГ, содержание сероводорода было снижено на 28,0% ($p=0,004$).

Беременные с ПЭ разной степени тяжести по содержанию сероводорода в венозной крови значимо не отличались ($p>0,05$).

В группах с ХАГ, в том числе при наличии ПЭ, уровень сероводорода значимо не отличался между собой и в сравнении с группой контроля ($p>0,05$ во всех случаях).

Проведена оценка содержания нейропептида катестатина в плазме крови у беременных контрольной группы и беременных с разными формами гипертензивных расстройств (таблица 16).

Таблица 16

Уровень катестатина у беременных с гипертензивными расстройствами

Группы женщина	Катестатин, нг/мл
Контрольная группа n=16	11,4 (10,6;12,34)
ПЭ n=37	8,76 (8,16;9,57) p1=0,000
Умеренная ПЭ n=18	9,58 (9,12;9,94) p1=0,000
Тяжелая ПЭ n=19	8,17 (7,42;8,46) p1=0,000 p3=0,000
ХАГ n=17	9,72 (9,36;9,82) p1=0,000 p2=0,004 p4=0,000
ХАГ с ПЭ n=18	9,36 (9,06;9,60) p1=0,000 p2=0,025 p4=0,000 p5=0,019

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией; p4 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией; p5 – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ;

В результате сравнительного анализа данных, представленных в таблице 13, были выявлены статистически значимые изменения содержания катестатина в плазме крови у беременных с разными формами гипертензивных расстройств.

Установлено, что во всех группах с гипертензивными расстройствами содержание катестатина в плазме крови был значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$ во всех случаях).

В группе беременных с тяжелой ПЭ уровень плазменного катестатина был значимо ниже, чем в группе с умеренной ПЭ ($p=0,000$).

Уровень катестатина в венозной крови у беременных с ХАГ, независимо от наличия ПЭ был значимо выше по сравнению с беременными с ПЭ ($p=0,004$, $p=0,025$), в том числе с тяжелой ПЭ ($p=0,000$ в обоих случаях).

У беременных с ХАГ с присоединившейся ПЭ, значения данного показателя было значимо ниже по сравнению женщинами с ХАГ ($p=0,0019$).

В ходе корреляционного анализа клинических проявлений умеренной ПЭ и содержанием сероводорода выявлена обратная корреляционная связь между уровнем Ср. АД при поступлении в стационар и содержанием сероводорода ($r=-0,46$; $p=0,01$) (Рисунок 1).

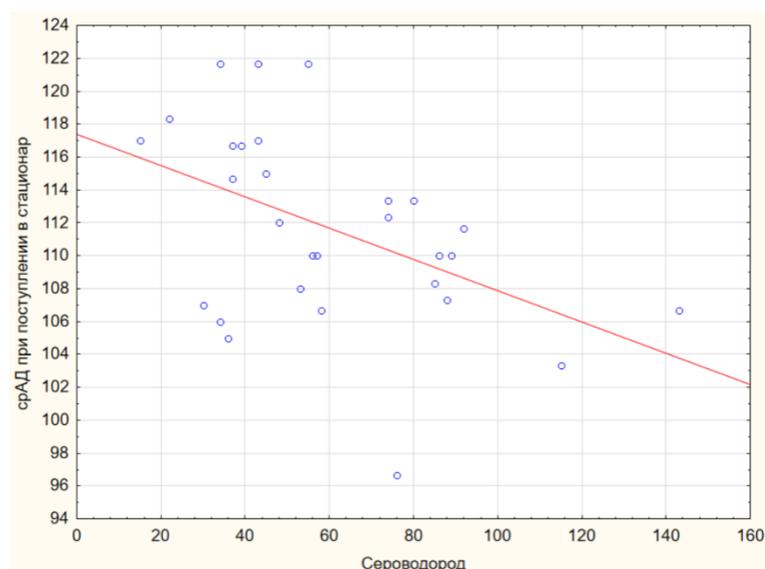


Рисунок 1. Корреляционная связь между уровнем среднего артериального давления и содержанием сероводорода у беременных с умеренной ПЭ.

У беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, выявлена обратная корреляционная связь между значениями систолического АД при поступлении в стационар и уровнями катестатина в плазме крови ($r=-0,37$; $p=0,021$) (Рисунок 2).

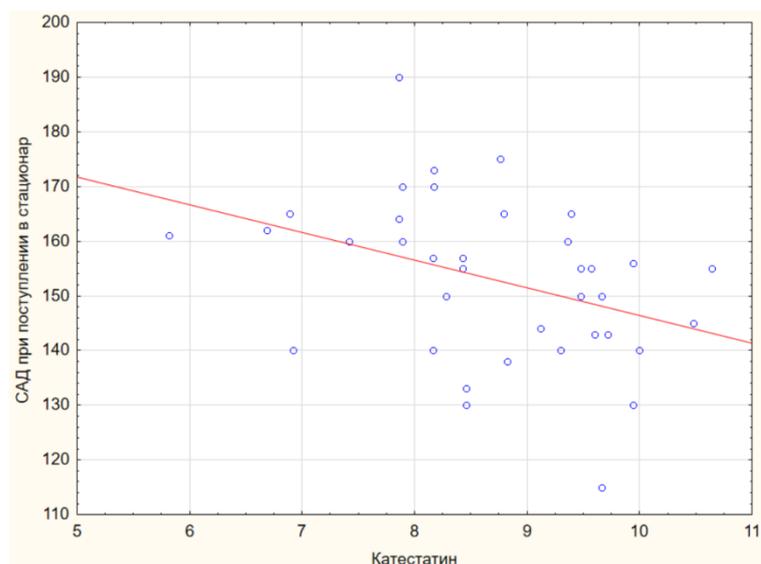


Рисунок 2. Корреляционная связь между уровнем систолического артериального давления и содержанием катестатина у беременных с ПЭ.

Корреляционный анализ между показателями морфофункциональной характеристики эритроцитов, содержанием эндогенных тиолов и уровнем катестатина не выявил значимых корреляционных связей.

Проведенный ROC-анализ позволил выявить дополнительные диагностические критерии ПЭ. Наибольшую диагностическую значимость имело содержание нейропептида катестатина в плазме крови. Площадь под кривой при этом составила 0,982 ($AUC=0,982$). Пороговое значение содержания катестатина составило 9,7 нг/мл. При этом чувствительность составила – 87,3% и специфичностью – 100%. При значениях данного показателя менее 9,7 нг/мл диагностируют ПЭ, в том числе у женщин с имеющейся ХАГ; при значениях показателя более или равно 9,7 нг/мл – отсутствие ПЭ (рисунок 3).

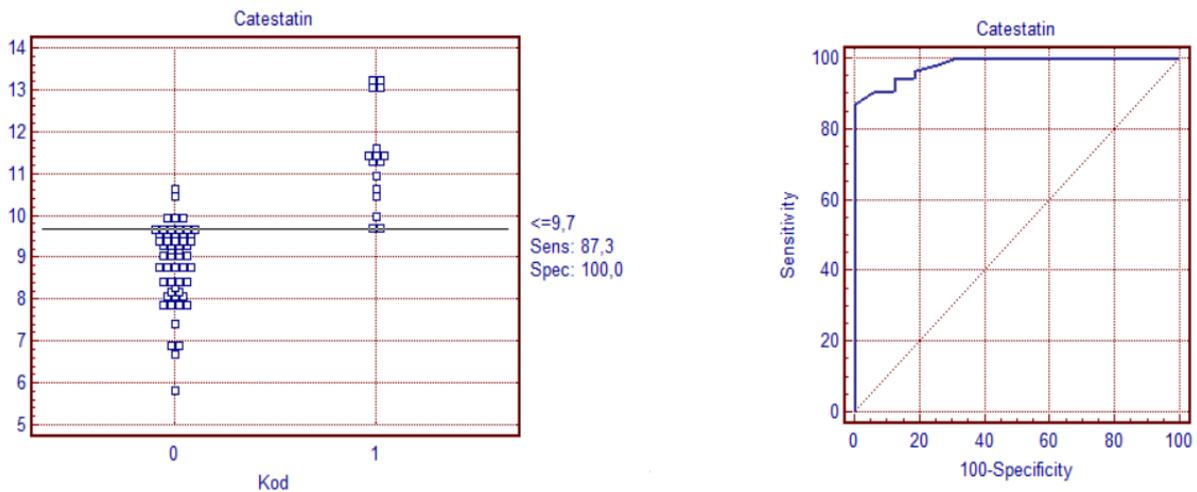


Рисунок 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателей катестатина у женщин контрольной группы (1) и беременных с ПЭ, в том числе с наличием ХАГ (0).

Наряду с содержанием катестатина, наибольшую значимость в диагностике ПЭ продемонстрировал уровень сероводорода. Площадь по кривой составила – 0,634 (AUC=0,634). Пороговое значение уровня сероводорода составило 58,0 мкмоль/л. При этом чувствительность и специфичность составили – 68% и 61,3% соответственно. При значении сероводорода менее 58,0 мкмоль/л диагностируют ПЭ, при значении данного показателя более или равно 58,0 мкмоль/л – отсутствие ПЭ (рисунок 4).

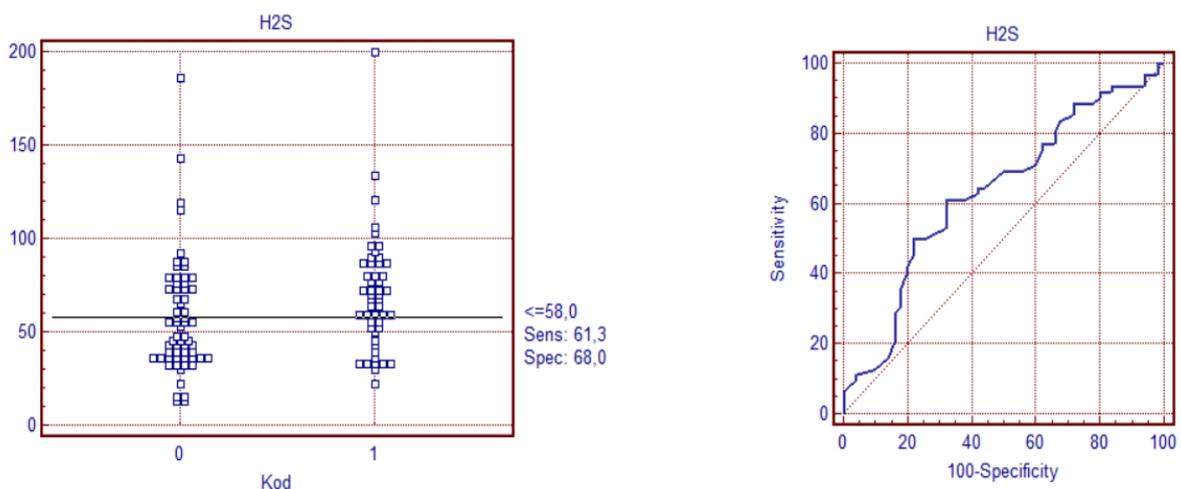


Рисунок 4. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателей сероводорода у женщин контрольной группы (1) и беременных с ПЭ (0).

Полученные в ходе ROC-анализа данные о значимых диагностических критериях ПЭ на основании содержания катестатина и сероводорода представлены в таблице 17.

Таблица 17

Значимость содержания катестатина у сероводорода в диагностике и дифференциальной диагностике преэклампсии

Показатель	Пограничное значение показателя	Площадь под кривой (AUC)	Уровень чувствительности	Уровень специфичности
Диагностические критерии преэклампсии				
Катестатин	<9,7 нг/мл – ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ; ≥9,7 нг/мл – отсутствие ПЭ.	0,982	87,3%	100%
Сероводород	<58,0 мкмоль/л – ПЭ; ≥58,0 мкмоль/л – отсутствие ПЭ.	0,634	68,0%	61,3%

Таким образом, в ходе анализа полученных данных было установлено, что во всех группах с АГ отмечается увеличение содержания гомоцистеина в периферической крови. В свою очередь, у женщин с ПЭ на фоне увеличения уровня гомоцистеина отмечено снижение содержания сероводорода. Установлено, что у женщин с гипертензивными расстройствами выявлено снижение в плазме крови уровня нейропептида катестатина, содержание которого у женщин с ПЭ был наименьшим, за счет группы с тяжелой ПЭ. Диагностическим критерием ПЭ является показатель катестатина и сероводорода.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Проведено исследование состояния микроциркуляции и ее регуляции у беременных с гипертензивными расстройствами при помощи метода ЛДФ. На начальном этапе исследования проведена оценка параметров базального кровотока в микроциркуляторном русле у беременных с гипертензивными расстройствами, результаты которых представлены в таблице 18.

Таблица 18.

Параметры базального кровотока в МЦ русле у беременных
гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Показатели	Контрольная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
ПМ, перф. ед.	6,59 (5,80;8,50)	4,40 (2,93;10,2) p1=0,028	8,15 (4,29;10,7) p1=0,000	3,48 (2,57;4,40) p1=0,000 p3=0,003	9,53 (6,36;11,3) p1=0,001 p2=0,003 p4=0,000	3,63 (2,95;9,63) p1=0,014 p3=0,033 p5=0,004
СКО, перф. ед.	0,94 (0,63;1,23)	0,85 (0,51;1,27)	0,83 (0,51;1,14)	1,01 (0,51;1,43)	1,09 (0,73;1,71)	0,91 (0,48;1,30)
Кv, %	14,2 (8,78;18,3)	12,2 (5,85;40,2)	8,54 (4,71;15,1)	30,5 (9,56;60,9) p1=0,04 p3=0,002	11,7 (7,90;19,8) p4=0,024	13,7 (9,03;38,4) p4=0,034

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией; p4 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией; p5 – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ.

Анализ параметров базального кровотока у женщин с гипертензивными расстройствами показал, что показатель микроциркуляции (ПМ) в группе с ПЭ (преимущественно за счет беременных с тяжелой ПЭ), а так же в группе с ПЭ на фоне ранее существующей АГ был значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,0028$, $p=0,000$, $p=0,014$ соответственно). Наряду с этим, у беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ данный показатель был ниже по сравнению с умеренной ПЭ и с ХАГ ($p=0,003$ и $p=0,033$). ПМ у беременных с умеренной ПЭ и ХАГ был максимальным и значимо выше по сравнению с другими группами исследования ($p<0,05$ во всех случаях). Дополнительно в группе с тяжелой ПЭ было выявлено увеличение коэффициента вариации (Kv) по сравнению с женщинами группы контроля, с умеренной ПЭ и с ХАГ, независимо от наличия ПЭ ($p<0,05$ во всех случаях).

Функциональное состояние микроциркуляторного звена оценивали на основании амплитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний перфузии, отражающего вклад и эффективность активных (эндотелиальных, нейрогенных, миогенных колебаний) и пассивных (респираторных, сердечных колебаний) факторов модуляции кровотока (таблица 19).

Таблица 19

Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в микроциркуляторном русле у беременных гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Показатели	Контрольная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
Аэ, перф. ед.	0,32 (0,22;0,47)	0 (0;0;0,21) $p1=0,000$	0 (0;0,23) $p1=0,000$	0 (0;0,18) $p1=0,000$	0 (0;0,13) $p1=0,000$	0,025 (0;0,32) $p1=0,000$
Ан, перф. ед.	0,35 (0,25;0,54)	0,18 (0,02;0,38) $p1=0,000$	0,16 (0;0,34) $p1=0,001$	0,18 (0,05;0,42) $p1=0,001$	0,12 (0;0,31) $p1=0,004$	0,19 (0,04;0,43) $p1=0,000$

Показатели	Контрольная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
А _м , перф. ед.	0,46 (0,26;0,64)	0,29 (0,14;0,56) p1=0,01	0,24 (0,16;0,52) p1=0,013	0,34 (0,12;0,56) p1=0,01	0,37 (0,18;0,66)	0,36 (0,11;0,54)
А _д , перф. ед.	0,19 (0,15;0,26)	0,21 (0,11;0,35)	0,21 (0,11;0,31)	0,21 (0,12;0,38)	0,27 (0,15;0,69) p1=0,025 p2=0,034 p1=0,042 p3=0,04	0,16 (0,11;0,24) p5=0,02
А _с , перф. ед.	0,46 (0,28;0,68)	0,46 (0,25;0,65)	0,42 (0,19;0,70)	0,52 (0,26;0,60)	0,73 (0,43;0,95) p1=0,002 p2=0,001 p3=0,006 p4=0,01	0,40 (0,16;0,78) p5=0,02
ПШ, перф. ед.	0,59 (0;0,96)	0,95 (0,39;1,21) p1=0,009	0,94 (0;1,25) p1=0,043	0,95 (0,65;1,17) p1=0,011	0,84 (0;1,11)	0,91 (0,47;1,13) p1=0,016
ИЭМ, перф. ед.	2,91 (1,88;4,21)	1,81 (1,23;3,30) p1=0,003	1,72 (1,41;3,30) p1=0,01	1,84 (1,23;3,10) p1=0,014	2,11 (1,43;3,32)	2,42 (1,23;4,58)

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией; p4 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией; p5 – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ.

В ходе исследования структуры ритмов колебаний кровотока установлено, что во всех группах с АГ отмечается угнетение активных, тонус формирующих механизмов регуляции кровотока за счет колебаний в эндотелиальном (Аэ) и нейрогенном спектре (Ан), амплитуды которых были значимо ниже, в группе контроля (p=0,000 во всех случаях). Значения амплитуды эндотелиальных (Аэ) и нейрогенных (Ан) колебаний у женщин с разными формами АГ не имели межгрупповых отличий (p>0,05 во всех случаях). Амплитуда миогенных

колебаний была значимо ниже только в группе с ПЭ, в том числе при умеренной и тяжелой ПЭ, по сравнению со значениями данного показателя у беременных без АГ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Анализ вклада пассивных механизмов регуляции в общую мощность спектра показал, что только у беременных с ХАГ амплитуды респираторных (А_д) и сердечных (А_с) колебаний были значимо выше по сравнению с другими группами исследования ($p < 0,05$ во всех случаях).

Интегральной характеристикой соотношения активных и пассивных механизмов регуляции микрокровотока является индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), значение которого было статистически значимо ниже у женщин с ПЭ, в том числе с умеренной и тяжелой ПЭ, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$, $p = 0,01$, $p = 0,014$ соответственно).

В группах с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ была выявлена активация шунтового кровотока, о чем свидетельствует показатель шунтирования (ПШ), значения которого были значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$ во всех случаях) и не различались между группами с различными формами АГ ($p > 0,05$ во всех случаях).

На следующем этапе исследования микроциркуляции, с целью оценки реактивности микрососудов и степени вовлечения их в реакцию, была проведена проба с задержкой дыхания, результаты которой представлены на рисунке 6.

Представленные на рисунке 5 данные показывают, что в контрольной группе частота встречаемости нормального снижения исходного уровня перфузии составила – 25,9% случаев, что было выше, чем в группах с различными формами АГ, однако значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Частота встречаемости недостаточной и чрезмерной реакции исходного уровня тканевой перфузии у нормотензивных женщин составила – 46,3% и 27,8% соответственно.

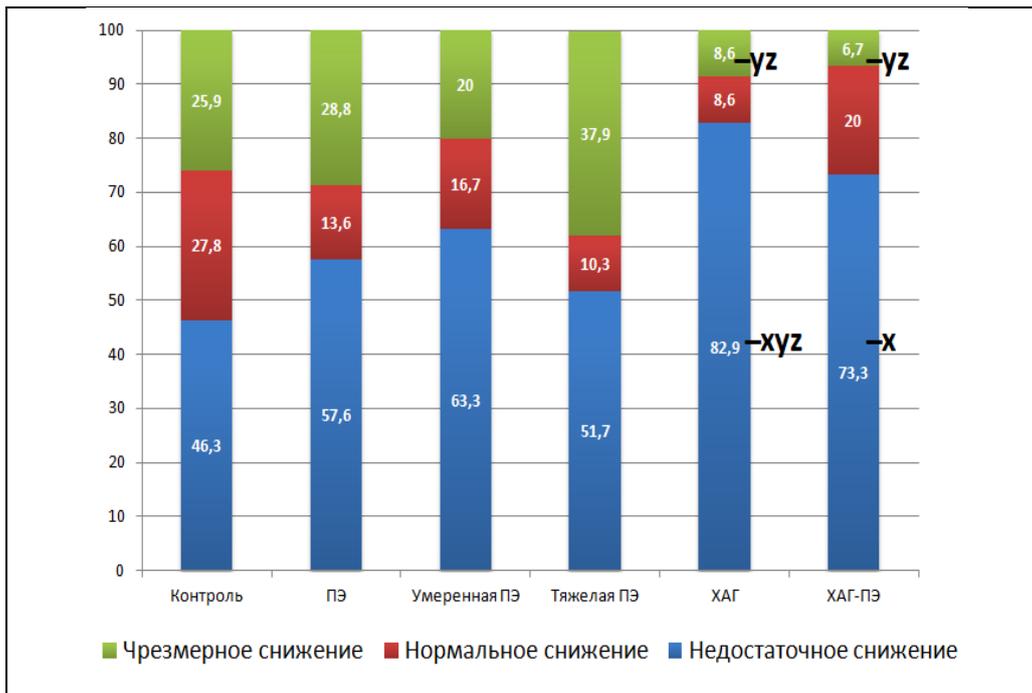


Рисунок 5. Частота встречаемости вариантов снижения перфузии при дыхательной пробе у беременных с гипертензивными расстройствами. Примечание: x – уровень значимости различий по сравнению с группой контроля; y – уровень значимости различий по сравнению с ПЭ; z – уровень значимости различий по сравнению с тяжелой ПЭ.

Превалирующим вариантом реакции тканевой перфузии у беременных с гипертензивными расстройствами явилось недостаточное снижение исходного ПМ в ответ на задержку дыхания. При этом частота встречаемости данного варианта реакции тканевой перфузии у беременных с ХАГ (82,9%) и ХАГ с присоединившейся ПЭ (73,3%) была значимо выше, чем в группе контроля ($p=0,000$, $p=0,028$). Частота встречаемости недостаточной реакции тканевой перфузии у беременных с ХАГ была выше, чем в группе с ПЭ (57,6%), в том числе с тяжелой ПЭ (51,7%) ($p=0,019$, $p=0,015$).

У беременных с ПЭ, в том числе при тяжелой ПЭ значимо чаще отмечалось чрезмерное снижение ПМ (28,8% и 37,9% соответственно) по сравнению с группой с ХАГ и ХАГ с ПЭ, где частота встречаемости данной реакции составила – 8,6% и 6,7% ($p<0,05$ во всех случаях).

Комплексная оценка параметров базального кровотока и амплитудно-частотного спектра позволила выявить у беременных с гипертензивными

расстройствами гемодинамические типы микроциркуляции, частота встречаемости которых представлена в таблице 20 и рисунке 6.

Таблица 20

Структура гемодинамических типов микроциркуляции у беременных женщин с различными формами гипертензивных нарушений

Показатели	Контрольная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
Нормоциркуляторный тип	59,3% (n=32)	6,80% (n=4) p1=0,000	13,3% (n=4) p1=0,000	0% (n=0) p1=0,000	14,3% (n=5) p1=0,000	6,70% (n=2) p1=0,000
Гиперемический тип	40,7% (n=22)	39,0% (n=23)	56,7% (n=17) p4=0,01	20,7% (n=6)	71,4% (n=25) p1=0,01 p2=0,005 p4=0,01	36,7% (n=11) p5=0,01
Спастический тип	0% (n=0)	40,7% (n=24) p1=0,000 p5=0,002	23,3% (n=7) p1=0,015	58,6% (n=17) p1=0,000 p3=0,009	8,60% (n=3) p2=0,002 p4=0,000	36,7% (n=11) p1=0,000 p5=0,013
Застойно-стазический тип	0% (n=0)	13,6% (n=8) p1=0,038	6,70% (n=2)	20,7% (n=6) p1=0,011	5,70% (n=2)	20,0% (n=6) p1=0,015

Примечание: p1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости различий по сравнению с группой с преэклампсией; p3 – уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной преэклампсией; p4 – уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой преэклампсией; p5 – уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ.

Как видно из таблицы 19 у большинства беременных контрольной группы наблюдался нормоциркуляторный тип микроциркуляции (МЦ) – 59,3%, вклад гиперемического типа составил 40,7%.

В группе с ПЭ частота нормоциркуляторного типа микроциркуляции составила – 6,80% случаев, что значимо реже по сравнению с контролем (p=0,000). В структуре гемодинамических типов МЦ у беременных с ПЭ на долю спастического и застойно-стазического типа пришлось – 40,7% и 13,6% случаев, что значимо больше по сравнению с контролем, где данные типы выявлены не были (p=0,000, p=0,038). Гиперемический тип МЦ у беременных с ПЭ встречался

в 39,0% случаев. Учитывая степень тяжести ПЭ, наблюдалось перераспределении типов МЦ. Так, у беременных с умеренной ПЭ нормоциркуляторный тип встречался в 13,3% случаев, что значительно реже по сравнению с группой контроля ($p=0,000$). На долю гиперемического типа МЦ пришлось –56,7% случаев, что было значительно чаще, чем в группе с тяжелой ПЭ, где данный тип МЦ был выявлен у 20,7% женщин ($p=0,01$). Спастический тип МЦ в группе с умеренной ПЭ составили – 23,3%, что значительно чаще по сравнению с контрольной группой ($p=0,013$). На долю застойно-стазического типа пришлось – 6,70% случаев. В группе с тяжелой ПЭ нормоциркуляторный тип МЦ отсутствовал. Среди типов МЦ в группе с тяжелой ПЭ значительно чаще встречались спастический (у 58,6%) и застойно-стазический (у 20,7%) типы, чем в группе контроля ($p=0,000$ и $p=0,011$). Вместе с этим спастический тип МЦ в данной группе встречался чаще, чем в группе с умеренной ПЭ и ХАГ ($p=0,009$ и $p=0,000$ соответственно).

У 14,3% беременных с ХАГ имел место нормоциркуляторный тип МЦ, что значительно реже, чем в группе контроля ($p=0,000$). В структуре гемодинамических типов МЦ в группе с ХАГ преобладал гиперемический тип МЦ, частота которого составила – 71,4% случаев, что выше по сравнению с контрольной группой и группой с ПЭ, в том числе при тяжелой ПЭ ($p<0,05$ во всех случаях). На долю спастического и застойно-стазического типа пришлось – 8,60% и 5,70% случаев.

При присоединении ПЭ к ХАГ наблюдалось перераспределение типов МЦ. Реже всего в структуре гемодинамических типов встречался нормоциркуляторный тип МЦ (6,70%) по сравнению с контролем ($p=0,000$) и гиперемический тип МЦ по сравнению с ХАГ ($p=0,01$). Спастический тип МЦ наблюдался у 36,7% женщин, что значительно чаще, чем в контрольной группе и группе с ХАГ ($p=0,000$, $p=0,013$). У 20,0% беременных с ХАГ с присоединившейся ПЭ наблюдался застойно-стазический тип МЦ, что значительно чаще относительно группы контроля ($p=0,015$).

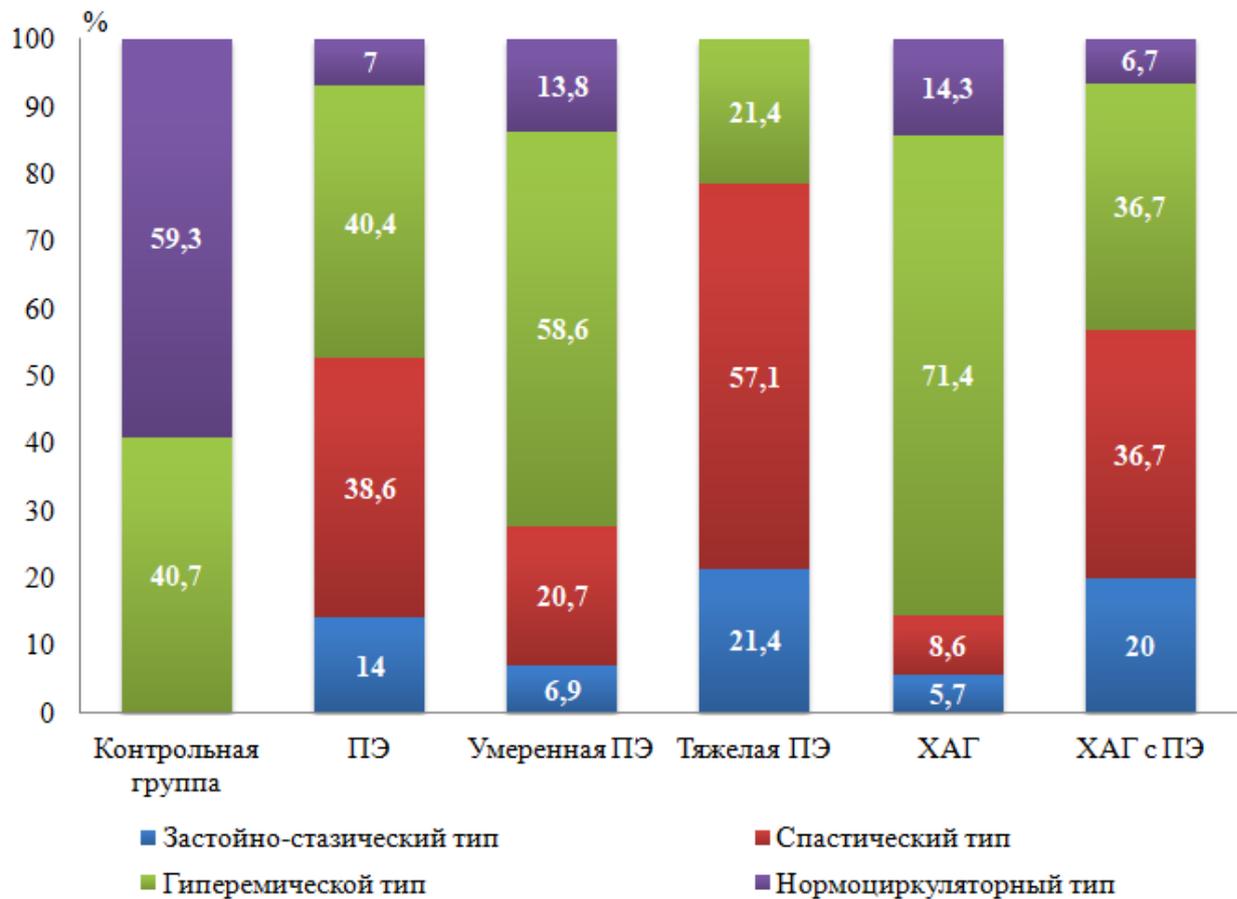


Рисунок 6. Частота встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ.

Система микроциркуляции в организме играет важную роль в снабжении клеток и тканей кислородом, который является источником энергии, необходимой для поддержания клеточного гомеостаза [88]. С целью оценки окислительно-восстановительного метаболизма кислорода в дыхательной цепи митохондрий методом лазерной флуоресцентной спектроскопии исследован флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК, у.е.), значения которого представлены на рисунке 7.

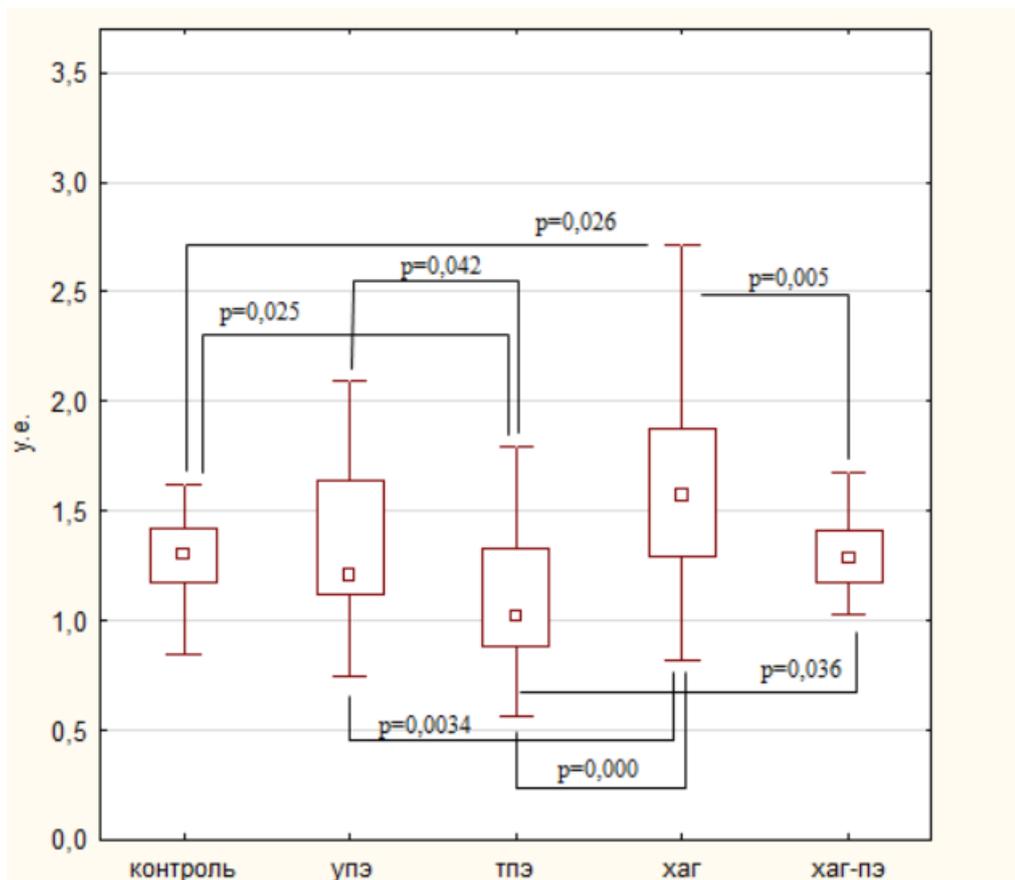


Рисунок 7. Флуоресцентный показатель функционального потребления кислорода у беременных с гипертензивными расстройствами

При анализе клеточного метаболизма было выявлено, что у беременных с тяжелой ПЭ значения показателя ФПК были значимо ниже, чем в группе контроля, с умеренной ПЭ и с ХАГ, вне зависимости от наличия ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях). В свою очередь в группе с ХАГ значения данного показателя были максимальными и значимо выше по сравнению с другими группами исследования ($p < 0,05$ во всех случаях).

В ходе корреляционного анализа клинических проявлений гипертензивных расстройств и данными лазерной доплеровской флоуметрии было выявлено, что у беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести ПМ имеет обратную корреляционную связь с уровнем САД при поступлении в стационар ($r = -0,35$, $p = 0,008$) (Рисунок 8).

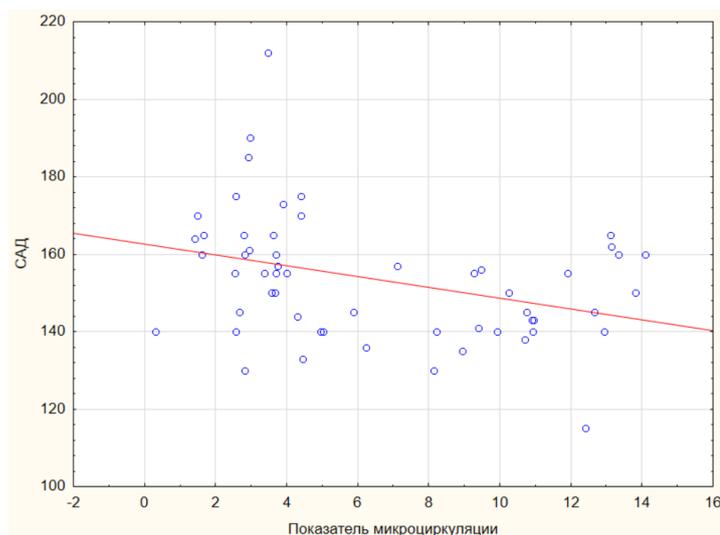


Рисунок 8. Корреляционная связь между ПМ и систолическим артериальным давлением у беременных с ПЭ

В ходе корреляционного анализа между клиническими проявлениями гипертензивных расстройств и показателями клеточного метаболизма значимых корреляционных связей выявлено не было.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость повышения флуоресцентного показателя потребления кислорода от уровня тканевой перфузии у женщин с ПЭ, независимо от степени ее тяжести ($r=0,47$, $p=0,000$), а так же у беременных с ХАГ ($r=0,55$, $p=0,002$) (Рисунок 9).

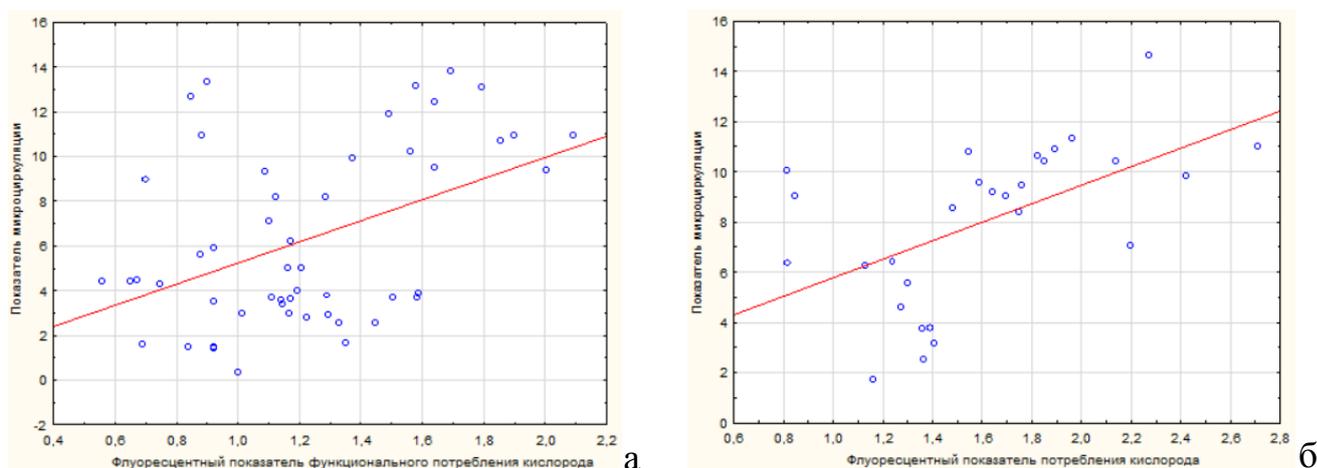


Рисунок 9. Корреляционная связь между ПМ и ФПК у беременных с ПЭ, независимо от степени тяжести (а) и у беременных с ХАГ (б).

В ходе корреляционного анализа между параметрами функционального состояния эритроцитов, уровня катестатина и показателями функциональных методов исследования были выявлены значимые корреляционные связи. Так, уровень плазменного катестатина в венозной крови при ПЭ, независимо от степени ее тяжести, имел положительную корреляционную связь с уровнем тканевой перфузии ($r=0,38$, $p=0,02$) (рисунок 10).

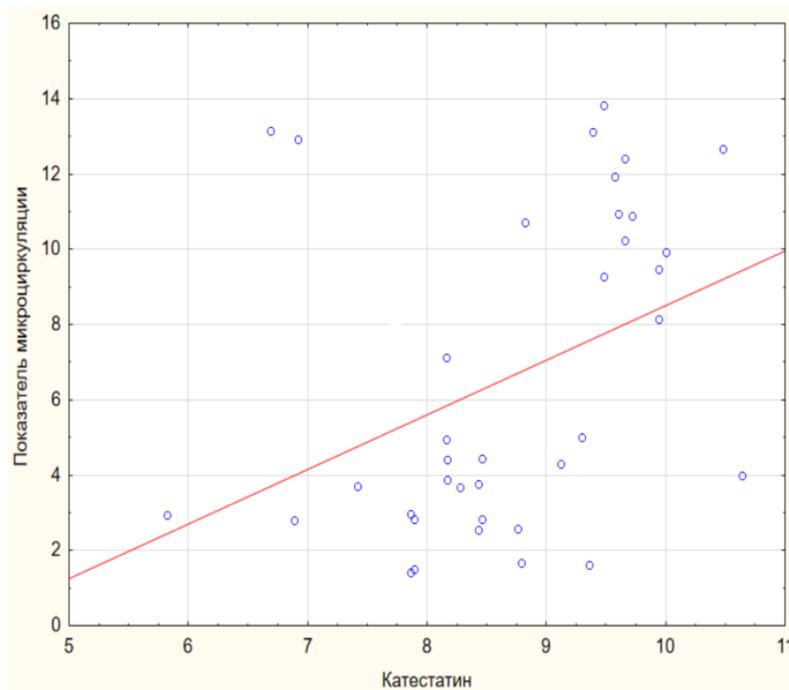


Рисунок 10. Корреляционная связь между показателем микроциркуляции и уровнем катестатина у беременных с ПЭ, независимо от степени тяжести.

У женщин с ПЭ, в независимости от степени ее тяжести и наличия ХАГ была выявлена обратная зависимость между флуоресцентным показателем потребления кислорода и средним размером агрегата эритроцитов ($r=-0,43$, $p=0,009$ и $r=-0,44$, $p=0,02$ соответственно) (рисунок 11).

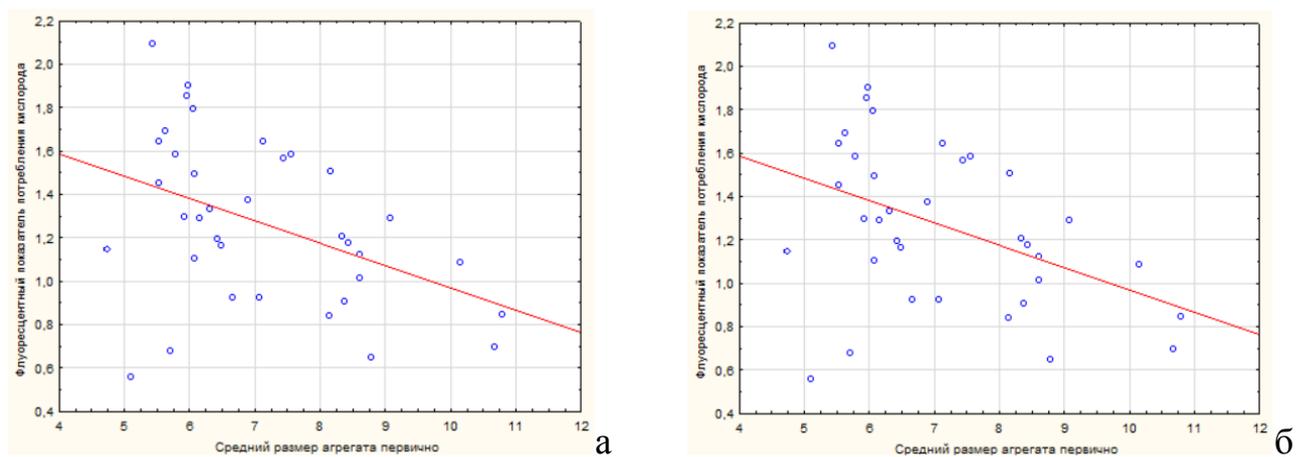


Рисунок 11. Корреляционная связь между ФПК и СРА эритроцитов у беременных ПЭ, независимо от степени тяжести (а) и у беременных с ХАГ (б).

Анализ данных об исходах беременностей у женщин с ПЭ была установлена высокая частота перинатальной патологии в данной группе, среди которой преобладало перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза (церебральная ишемия). Нами проведен анализ клинических данных и результатов инструментальных методов исследования между группой женщин с ПЭ, дети которых родились с церебральной ишемией (основная группа) и группой женщин, дети которых не имели признаков патологии ЦНС в неонатальном периоде (контрольная группа).

Выявлено, что в основной группе уровень среднего АД при поступлении в стационар составил $-118,0$ ($108,6;12,6$) мм рт. ст., что значимо выше по сравнению с группой контроля, где значения данного показателя были $-95,0$ ($93,6;106,3$) ($p=0,001$).

Анализ состояния микроциркуляции методом ЛДФ при поступлении в стационар у беременных основной группы показал снижение уровня тканевой перфузии за счет значимого уменьшения показателя микроциркуляции, который составил $-2,94$ ($2,55;10,9$) пф. ед. по сравнению с группой контроля $-10,7$ ($3,45;11,3$) пф. ед. ($p=0,02$).

В ходе дискриминантного анализа полученных данных о показателе микроциркуляции, а также дополнительных клинических данных – уровня среднего артериального давления при поступлении в стационар был разработан

способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. У беременных женщин с преэклампсией в сроке гестации 30 – 40 недель при госпитализации в стационар до начала терапии определяют уровень среднего артериального давления и показатель микроциркуляции методом ЛДФ, и вычисляют прогностический индекс D по формуле:

$$D = 21,9266 - 0,2279 \times A1 + 0,3977 \times A2$$

где: 21,9266 – CONSTANT, A1 – уровень среднего артериального давления в мм рт. ст., A2 – показатель микроциркуляции в перфузионных единицах. При значении прогностического индекса D менее 0 прогнозируют развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. При D более 0 прогнозируют отсутствие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. Точность составила – 93,8%, чувствительность – 96,7%, специфичность – 97,9%. По заявленному способу получен патент на изобретение «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией» (№ 2777225).

Проведенный ROC-анализ, полученных данных позволил выявить дополнительный дифференциально-диагностический критерий степени тяжести ПЭ. При этом наибольшую значимость показал ПМ, определенный методом ЛДФ. Площадь под кривой составила – 0,721 (AUC=0,721). Пограничное значение для ПМ составило 4,4 перф. ед. Чувствительность при этом составила 75,0%, специфичность – 72,4%. При значении ПМ менее 4,4 перф. ед. диагностируют тяжелую ПЭ, при значении данного показателя более или равно 4,4 перф. ед. – умеренную ПЭ (рисунок 12, таблица 21).

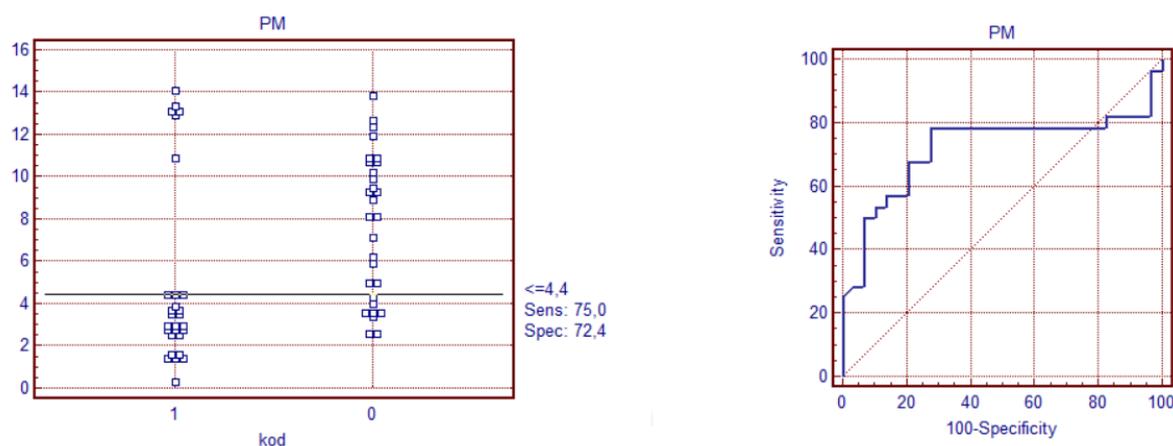


Рисунок 12. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя микроциркуляции у женщин с умеренной (0) и тяжелой (1) ПЭ.

Таблица 21

Значимость микроциркуляции и клеточного метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике преэклампсии

Показатель	Пограничное значение показателя	Площадь под кривой (AUC)	Уровень чувствительности и	Уровень специфичности
Дифференциально-диагностический критерий тяжелой преэклампсии				
Показатель микроциркуляции	<4,4 перф. ед. – тяжелая ПЭ; $\geq 4,4$ перф. ед. – умеренная ПЭ	0,721	75,0%	72,4%

Таким образом, по данным ЛДФ-исследования у беременных с тяжелой ПЭ и с ХАГ с ПЭ состояние микроциркуляции характеризовалось снижением уровня тканевой перфузии, тогда как у женщин с умеренной ПЭ и ХАГ уровень тканевой перфузии имел обратную направленность изменений (ее повышение). Увеличение показателя Kv у беременных с тяжелой ПЭ свидетельствует об усилении напряженности механизмов модуляции кровотока с целью поддержания перфузии органов. По данным АЧС было выявлено, что при всех формах гипертензивных расстройств наблюдается повышение сосудистого тонуса за счет снижения вклада активных механизмов регуляции – эндотелиального и нейрогенного;

дополнительно у беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести – снижение миогенного активного механизма регуляции тонуса. В свою очередь, у беременных с ХАГ данные изменения сопровождаются компенсаторным увеличением вклада пассивных факторов модуляции кровотока – респираторного и сердечного. Выявленные изменения в совокупности приводят к активации шунтового кровотока и снижению эффективности микроциркуляции, преимущественно при ПЭ. При гипертензивных расстройствах отмечается снижение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа микроциркуляции и преобладание патологических, выраженность которых зависит от степени тяжести ПЭ и присоединения ее к ХАГ.

Результаты дыхательной пробы у беременных с гипертензивными расстройствами указывают на снижение частоты встречаемости нормальной реакции МЦР и преобладание недостаточной реактивности в ответ на задержку дыхания, что свидетельствует о наклонности сосудов микроциркуляции к спазму.

По данным ЛФС установлено нарушение клеточного метаболизма за счет снижения показателя потребления кислорода только у беременных с тяжелой ПЭ относительно остальных групп исследования.

Дополнительным дифференциально-диагностическим критерием степени тяжести ПЭ служит показатель микроциркуляции, определенный методом ЛДФ.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На протяжении многих лет гипертензивные расстройства при беременности по-прежнему остаются важной медицинской и социальной проблемой для системы здравоохранения в силу высокой распространенности, сложности этиологии и патогенеза, недостаточной эффективности лечения и профилактики данных осложнений беременности [14]. АГ при беременности занимает лидирующее место среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, и не имеет тенденции к снижению [23, 217, 306]. Это обусловлено тем, что АГ является не только заболеванием, но и фактором риска в последующем целого спектра заболеваний, оказывающих негативное влияние на отдаленный прогноз и качество жизни женщины, а так же на развитие ее ребенка [113, 279, 357].

Несмотря на многочисленность научных исследований, посвященных изучению возможных причин и патофизиологических механизмов развития гипертензивных расстройств в период беременности, единой концепции развития данных осложнений не существует [164, 347]. Установлено, что на фоне гипертензивных расстройств наблюдаются изменения в микроциркуляторно-тканевой системе, от морфофункциональной устойчивости которой зависит единство кровоснабжения, метаболизма и поддержание гомеостаза органов и тканей [45, 286]. В современных исследованиях описываются изменения лишь отдельных компоненты микроциркуляторно-тканевой системы, причем данные о направленности этих изменений немногочисленны и противоречивы, что определяет актуальность комплексного исследования системы микроциркуляции и необходимости поиска новых диагностических и дифференциально-диагностических критериев данных осложнений беременности, прогностических критериев перинатальной патологии.

Всего было обследовано 137 женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в сроках 24 – 40 недель беременности. Из них 38 женщин с

ХАГ (код по МКБ-Х О10.0), 30 женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х О11), 69 женщин с ПЭ (код по МКБ-Х О14). Беременные из группы с ПЭ были разделены на две подгруппы в зависимости от степени тяжести заболевания: 35 женщин с умеренной ПЭ (код по МКБХ О14.0) и 34 женщины с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х О14.1). Группу контроля составили 54 женщины без признаков гипертензивных расстройств.

Возрастной интервал обследованных женщины составил – от 18 до 45 лет. Средний возраст женщин с ХАГ, независимо от наличия ПЭ был выше среднего возраста беременных из других групп исследования, преимущественно за счет возрастной группы «36 лет и старше». Согласно данным литературы, чем старше женщина, тем выше вероятность развития во время беременности ПЭ [78, 234, 297], причем с каждым годом риск данного осложнения увеличивается на 4% [350].

Среди беременных с ХАГ чаще встречались женщины со средним уровнем образования по сравнению с контрольной группой. Кроме этого пациентки данной группы чаще были курящими по сравнению с группой контроля и с ПЭ. В свою очередь пациентки с тяжелой ПЭ чаще были безработными и соответственно реже имели рабочую профессию по сравнению с женщинами с умеренной ПЭ, что согласуется с данными литературы

В нашем исследовании было установлено, что у беременных женщины с ХАГ, независимо от наличия ПЭ, чаще встречалась экстрагенитальная патология по сравнению с женщинами без АГ. Согласно данным научных исследований, экстрагенитальная патология служит неблагоприятным фоном, который осложняет не только течение беременности, но и ухудшает ее прогноз и исход [74]. Анализируя данные о перенесенных заболеваниях и структуры соматической патологии, была выявлена высокая встречаемость среди экстрагенитальной патологии хронического пиелонефрита и желчнокаменной болезни у беременных с ПЭ на фоне ХАГ по сравнению с женщинами группы контроля и с ПЭ. При чем наличие данных заболеваний у беременных с ранее существовавшей АГ повышало риск развития у них ПЭ в 3,92 раза и в 10,3 раза АГ (ОШ=3,92; ДИ

1,25-13,2 и ОШ=10,3; ДИ 1,34-256,4 соответственно). Полученные нами данные, относительно высокой частоты встречаемости хронического пиелонефрита согласуются с результатами ранее проведенных исследований, которые указывают на существенный вклад патологии мочевыделительной системы в развитии ПЭ [92, 347]. Приведенные данные в доступной литературе свидетельствуют о том, что действие уремических токсинов и инфекционных возбудителей на фоне воспалительных заболеваний мочевыводящих путей запускают системный воспалительный ответ и оксидативный стресс. Выделяемые при этом цитокины и оксиданты способствуют деструкции эндотелиальных клеток, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции и эндотелиозу – грозному осложнению, характерному для ПЭ [133, 289].

В ходе анализа полученных данных выявлено, что во всех группах с АГ индекс массы тела был выше, чем у нормотензивных женщин. Однако только у женщин с ПЭ (преимущественно за счет женщин с умеренной ПЭ) и ХАГ нами была зафиксирована высокая частота встречаемости ожирения по сравнению с женщинами без АГ, причем пациентки с ХАГ чаще других групп страдали данной патологией. Установлено, что наличие ожирения на момент постановки беременной на учет в женскую консультацию увеличивало риск развития ПЭ в 3,01 раза (ОШ=3,01; ДИ 1,13-8,88). Полученные результаты согласуются с данными других экспертов, относящих ожирение к факторам риска гипертензивных расстройств, в частности ПЭ [37, 340, 350]. Рядом исследователей отмечено, что в развитии и исходах ПЭ немаловажная роль принадлежит ожирению. Это взаимосвязь обусловлена избыточной продукцией жировой тканью различных биологически активных веществ (провоспалительных медиаторов, компонентов системы комплимента, лептина, резистина, адипонектина), оказывающих негативное влияние на инвазию цитротрофобласта, а также участвующих в формировании системного воспалительного ответа и дисфункции сосудистого эндотелия [214, 138].

Беременные с гипертензивными расстройствами относительно женщин без АГ значимо чаще имелиотягощенный семейный анамнез по гипертонической

болезни, причем в группе с ХАГ частота семейного анамнеза по АГ была выше, чем в группе с тяжелой ПЭ. В нашей работе выявлено, что наличие отягощенного анамнеза по АГ у беременных является фактором риска развития ПЭ (ОШ=7,84; ДИ 2,38-34,8), что согласуется с данными литературы [46, 191].

Анализ анамнестических данных показал, что у беременных с ХАГ, в том числе при наличии ПЭ частота оперативного вмешательства на органы брюшной полости и малого таза была выше, чем у пациенток с ПЭ. Данные различия, вероятно, связаны с преобладанием в данных группах женщин старшего репродуктивного возраста. Согласно данным литературы, за последнее десятилетие отмечается рост возрастных беременных, и как следствие роста частоты репродуктивных и соматических заболеваний, которые вносят отдельный вклад в увеличение числа осложнений в период беременности и родов [32, 146].

Анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза выявил, что у беременных с ПЭ на фоне ХАГ значимо чаще встречалась доброкачественная опухоль матки (миома матки) относительно беременных с ПЭ (в том числе с умеренной ПЭ) что, по всей видимости, также связано с возрастным составом пациенток данной группы. Приводятся данные, что у женщин позднего репродуктивного возраста повышается частота гинекологических заболеваний, в том числе миомы матки [112, 197]. По нашим результатам, пациентки с ХАГ чаще в анамнезе имели медицинский аборт и преждевременные роды. Наряду с этим анамнез беременных с ХАГ, независимо от наличия ПЭ был отягощен гипертензивными расстройствами, осложняющие течение предыдущих беременностей.

В ходе анализа паритета беременностей обследованных нами пациенток установлено, что беременные с умеренной и тяжелой ПЭ чаще были первобеременными и первородящими. Согласно данным крупного проспективного исследования (2009), риск развития ПЭ у первородящих женщин с первой беременностью увеличивается в 4 раза [270].

У большей части обследованных нами женщин наблюдалась ранняя постановка на учет (до 12 недель) и регулярная посещаемость женской

консультации. Однако поздняя постановка на учет имела место у 18,8% беременных с ПЭ разной степени тяжести и у 20,0% женщин с ПЭ на фоне ХАГ, что возможно явилось причиной несвоевременного обнаружения факторов риска ПЭ, и как следствие позднего начала лечебно-профилактических мероприятий.

При постановке на учет и в ходе динамического наблюдения на амбулаторно-поликлиническом этапе женщины с гипертензивными расстройствами имели более высокие уровни систолического, диастолического и среднего АД по сравнению с женщинами без АГ, причем в группах с ХАГ, независимо от наличия ПЭ данные показатели АД были максимальными. При госпитализации и наблюдении в динамике пациенток в условиях стационара показатели АД были максимальными в группе с ПЭ, в том числе при ПЭ на фоне ХАГ относительно контрольной группы и группы с ХАГ. Сравнительный анализ уровня протеинурии в разовой порции мочи установил, что потеря белка у женщин с тяжелой ПЭ была наибольшей, чем в группе беременных с ПЭ на фоне ХАГ.

Ретроспективный анализ особенностей течения и осложнений беременности показал, что угроза прерывания в первом триместре чаще встречалась у беременных с тяжелой ПЭ по сравнению с пациентками с умеренной ПЭ. В свою очередь среди беременных с умеренной ПЭ заболеваемость ОРЗ в первом триместре была значимо выше, чем у женщины с не осложненной беременностью. В настоящее время общеизвестно, что острый инфекционный процесс во время беременности ассоциирован с формированием в последующем ПЭ, что может быть обусловлено развитием системного воспалительного ответа и дисфункции эндотелия [2, 71].

Согласно результатам ультразвукового исследования у женщин с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ чаще в третьем триместре беременности диагностировались плацентарная недостаточность и задержка роста плода по сравнению с группой контроля. По данным нашего исследования было установлено, что развитие ПЭ в период беременности повышает риск развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода в 8,91 раза

(ОШ=8,91; ДИ 3,07-31,8) и в 9,73 (ОШ=9,73; ДИ 2,45-64,7) соответственно. У женщин с ПЭ на фоне ХАГ повышает риски данных осложнений беременности в 5,23 раза (ОШ=5,23; ДИ 1,47-21,5) и 10,7 раза (ОШ=10,7; ДИ 2,34-78,6) соответственно.

В ходе оценки состояния плода на стационарном этапе было выявлено, что частота нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерографии была выше у женщин, беременность которых протекала на фоне АГ, чем у нормотензивных женщин. По данным ультразвукового исследования задержка роста плода чаще диагностировалась у беременных с ПЭ разной степени тяжести, в том числе при ее присоединении к ХАГ по сравнению с контрольной группой. Многочисленными исследованиями доказано, что плацентарная недостаточность при ПЭ связана со снижением перфузионно-диффузионных процессов в плаценте вследствие нарушения инвазии ворсин хориона и ремоделирования спиральных артерий плаценты [11, 171]. Впоследствии возникает ишемия плацентарной ткани с развитием оксидативного стресса, дисфункции эндотелия и иммунопатологической реакции системного характера [2, 152, 249, 271, 321]. Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном комплексе приводят в конечном итоге к нарушению роста и развития плода, становятся причиной высокой перинатальной смертности [49, 228].

Анализируя данные об исходах беременностей обследованных женщин, было установлено, что у большинства женщин из группы с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ, беременность завершилась преждевременными родами (преимущественно за счет родов в сроках 28-36,6 недель). Полученные нами данные установили, что развитие ПЭ в период беременности повышало риск преждевременных родов в 101,9 раза (ОШ=101,9; ДИ 18,0-2198,0), а при развитии ПЭ у беременных с ХАГ в 18,6 раза (ОШ=18,6; ДИ 5,38-78,1) соответственно. Достоверно чаще женщины с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ) (ОШ=2,61; ДИ 1,11-6,35) родоразрешались оперативным путем по сравнению с группой контроля и беременными с ХАГ. В структуре показаний к оперативному родоразрешению у

пациенток с ПЭ преобладали неэффективность проводимой гипотензивной терапии, утяжеления ПЭ и внутриутробное страдание плода. Полученные нами результаты согласуются с данными других научных исследований [56, 64, 208].

Согласно мнению большинства исследователей, гипертензивные расстройства, возникшие в период беременности, оказывают негативное влияние на состояние здоровья, течение неонатального периода их новорожденных детей, и, соответственно увеличивает частоту перинатальной заболеваемости и смертности [147, 278, 306, 322]. Это утверждение нашло подтверждение и в нашем исследовании. Так, в ходе оценки состояния детей от матерей с гипертензивными расстройствами установлено, что у женщин, беременность которых осложнилась ПЭ, причем независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ, чаще дети рождались недоношенными по сравнению с контрольной группой. Наряду с этим у женщин с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ частота рождения недоношенных детей была выше по сравнению с женщинами из группы с умеренной ПЭ и с ХАГ

Установлено, что развитие ПЭ во время беременности повышало риск рождения недоношенных детей в 93,6 раза (ОШ=93,6; ДИ 16,5-2016), а присоединение ее к ХАГ – в 17,8 раза (ОШ=17,8; ДИ 5,10-74,7) соответственно. Большинство новорожденных из группы с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ), независимо от наличия ХАГ по сравнению с контрольной группой и с ХАГ были рождены в состоянии асфиксии (преимущественно умеренной асфиксии). Наличие ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ повышало риск рождения детей в состоянии асфиксии в 24,8 и 15,2 раза соответственно. Ввиду тяжести состояния, дети, родившиеся от матерей с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ чаще нуждались в лечении и наблюдении в условиях детского реанимационного отделения по сравнению с детьми из группы контроля и с ХАГ. В свою очередь дети, родившиеся у матерей с тяжелой ПЭ чаще наблюдались в реанимационном отделении по сравнению с группой с умеренной ПЭ.

Количество детей с перинатальной патологией было больше во всех группах АГ и преобладало у беременных с ПЭ (преимущественно с тяжелой ПЭ), независимо от наличия ХАГ по сравнению с контрольной группой и с ХАГ. У беременных с тяжелой ПЭ частота возникновения перинатальной патологии у их детей была значимо выше, чем у женщин с умеренной ПЭ. Наличие ПЭ увеличивало риск перинатальной патологии у их детей в 13,4 раза (ОШ=13,4; ДИ 5,71-33,1), присоединение ее к ХАГ – в 7,47 раза (ОШ=7,47; ДИ 2,27-29,5).

Анализируя структуру перинатальной патологии среди детей, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась гипертензивными расстройствами было выявлено, что развитие ПЭ в период беременности, в том числе на фоне ХАГ повышало риск ЗРП в 6,04 раза (ОШ=6,04; ДИ 1,80-27,1) и в 15,3 раза (ОШ=15,3; ДИ 2,28-358,9) соответственно, перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза в 23,2 (ОШ=23,2; ДИ 6,06-152,3) и 13,2 раз (ОШ=13,2; ДИ 2,97-94,8), инфекций неонатального периода в 20,1 (ОШ=20,1; ДИ 5,21-131,6) и 16,0 раз (ОШ=16,0; ДИ 3,61-115,3), врожденной пневмонии в 24,6 (ОШ=24,6; ДИ 6,42-161,3) и 17,2 раз (ОШ=17,2; ДИ 3,90-122,8). Дополнительно у женщин с ПЭ, в том числе при наличии ХАГ в структуре перинатальной патологии значимо чаще у их детей диагностировалась неонатальная желтуха и открытые фетальные коммуникации по сравнению с беременными без АГ. С целью дальнейшего лечения дети матерей с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ чаще переводились в другой стационар по сравнению с детьми группы контроля и с ХАГ

Таким образом, развитие ПЭ во время беременности, в том числе у беременных с ранее существовавшей АГ ассоциируется с рисками преждевременных родов (ОШ – 101,9 и 18,6), и, соответственно рождением недоношенных детей (ОШ – 93,6 и 17,8 раза). А так же высоким риском перинатальной патологии у их новорожденных (ОШ – 13,4 и 7,47 раза): асфиксии при рождении (ОШ – 24,8 и 15,2 раза), ЗРП (ОШ – 6,04 и 15,3 раза), перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (ОШ – 23,2

и 13,2 раза), врожденной пневмонии (ОШ – 24,6 и 17,2 раза) и инфекционных осложнений, специфичных для неонатального периода (ОШ – 20,1 и 16,0 раза).

Согласно современным представлениям микроциркуляторно-тканевая система является одним из органов-мишеней при гипертензивных расстройствах в период беременности. Особенностью системы МЦ является ее динамическая, функциональная и пространственная гетерогенность. Учитывая многообразие и многоуровневость ее регуляторных механизмов, система МЦ одна из первых вовлекается в патологический процесс, что определяет важность исследования ее состояния в практической медицине [88]. Нами была проведена комплексная оценка состояния микроциркуляторно-тканевой системы у беременных с различными формами АГ.

С целью исследования эритроцитарного компонента микроциркуляторной системы были изучены морфофункциональные свойства красных клеток крови. Согласно данным литературы, исследования эритроцитарного звена микроциркуляции проводились в основном у беременных с ПЭ разной степени тяжести [51, 168, 190]. При этом данные об изучении морфофункционального состояния эритроцитов у беременных с ХАГ, в том числе при присоединении ПЭ отсутствуют.

Анализ количественно-морфометрических показателей эритроцитов позволил установить, что у беременных с ПЭ, в том числе с умеренной и тяжелой, а так же на фоне ХАГ, наблюдается увеличение средней концентрации гемоглобина в одном эритроците по сравнению с контрольной группой. Результаты нашего исследования подтверждаются данными литературы, указывающие на повышение данного показателя у беременных с ПЭ [190, 255]. Согласно данным литературы вероятной причиной данных изменений у беременных с ПЭ может служить инициация оксидативного стресса и повышение активности ПОЛ, продукты которого оказывают повреждающее действие на липидный бислой мембран эритроцитов, нарушая тем самым их морфофункциональные свойства [95, 107, 130, 185]. В работе М.А.Р. de Freitas с соавт. (2018) было показано, что наряду с продуктами ПОЛ на мембрану

эритроцитов оказывает влияние вязкость цитоплазмы, зависящая от средней концентрации гемоглобина в эритроците, величина которой отражает в конечном итоге закономерность вязкоупругости красных клеток крови. В ходе корреляционного анализа средней концентрации гемоглобина с параметрами осмотической стабильности эритроцитов, авторы пришли к выводу, что низкие значения данного показателя связаны с наибольшей осмотической стабильностью эритроцитов у беременных с ПЭ, что свидетельствовало о компенсаторном механизме, обеспечивающем сохранность эритроцитов [231]. На основании этого, можно предположить, что выявленное нами увеличение средней концентрации гемоглобина в эритроците у беременных с ПЭ, в том числе у беременных на фоне ХАГ, возможно, связано со срывом адаптационных механизмов за счет повреждающего действия продуктов ПОЛ на мембраны красных кровяных клеток. В свою очередь повышение средней концентрации гемоглобина в эритроците у беременных с ПЭ по всей видимости может привести к увеличению вязкости их цитоплазмы, и, соответственно к нарушению осмотической стабильности красных клеток крови. Наряду с этим внимания заслуживает, обнаруженное в нашем исследовании увеличение ширины распределения эритроцитов (степени анизацитоза) по объему у беременных с ПЭ, преимущественно за счет тяжелой ПЭ, по сравнению с группой контроля и с ХАГ с присоединившейся ПЭ. Полученные нами результаты совпадают с данными ранее проведенных исследований, указывающих на повышение степени анизацитоза эритроцитов у беременных с изолированной ПЭ, причем в ряде работ установлена связь между выраженностью изменений данного показателя со степенью тяжести ПЭ [206, 229]. Согласно современным представлениям увеличение степени анизацитоза у беременных с ПЭ, возможно, является следствием повышения эритропоэтической активности в результате воздействия на эритроциты системной воспалительной реакции и гипоксии, характерных для данного патологического процесса. Таким образом, в периферическом кровотоке увеличивается популяция незрелых клеток (ретикулоцитов) эритроцитарного звена, отличающихся от эритроцитов большим размером [209, 328].

Сравнительный анализ данных исследования функциональных свойств эритроцитов установил, что во всех группах с гипертензивными расстройствами были повышены средний размер агрегата, показатель агрегации, и соответственно снижен процент не вовлеченных в агрегат эритроцитов. Выявленные нами изменения свидетельствуют об усилении агрегационной способности эритроцитов у беременных с ПЭ, независимо от ранее существовавшей АГ. Известно, что функциональное состояние эритроцитов в большей степени сопряжено с их морфологическими изменениями, выраженность которых нарастает в условиях патологии [116, 122]. Известно, что АГ, в том числе специфичная для беременности (преэклампсия), патогенетически обусловлена каскадом событий (эндотелиальная дисфункция, активация перекисного окисления липидов и системной воспалительной реакции), которые могут оказывать повреждающее действие на различные компоненты клеточной мембраны эритроцитов [81, 88, 130, 164]. Принимая во внимания эти обстоятельства, усиление агрегационной способности эритроцитов у беременных с гипертензивными расстройствами, по всей видимости, связано с модификацией структуры мембраны эритроцитов за счет дезорганизации белково-липидных взаимодействий, и, в первую очередь снижения гликопротеинов, определяющих отрицательный заряд мембраны и силу отталкивания между клетками [203, 183]. На фоне этого наступает снижение плотности отрицательных зарядов на поверхности мембран эритроцитов, способствующих поддержанию их в агрегированном состоянии [288, 310, 337]. Другими возможными причинами усиления агрегационной способности эритроцитов могут служить повышение содержания в крови биологически активных веществ, выступающих в роли агонистов к мембранно-рецепторным и пострецепторным структурам эритроцитов, воздействие на которые опосредуется стимуляцией или ингибированием сигнальных путей внутри эритроцитов [185, 281].

При изучении сорбционной функции эритроцитов нами было установлено, что для беременных с гипертензивными расстройствами по сравнению с

контрольной группой характерно повышение сорбционной емкости их гликокаликса по отношению к витальному красителю – альциановому синему.

Согласно данным литературы, сорбционная емкость гликокаликса эритроцитов пропорциональна содержанию белков и углеводов в примембранном слое клетки, отражает состояние архитектоники клеточной поверхности. Возможно, деструкция и дезорганизация данных элементов изменяет сорбционные свойства гликокаликса клеток, что выражается усилением их окрашивания красителем и нарушением функциональных и физиологических свойств эритроцитов [40, 43]. Выявленные нами изменения сорбционной емкости гликокаликса близки с данными других исследований, указывающих на повышение данного параметра в условиях патологии разного генеза, в том числе при АГ, специфичной для беременности [183, 185]. Наряду с этим усиление агрегационной способности эритроцитов у женщин с гипертензивными расстройствами связано со снижением электроотрицательных свойств гликопротеинов примембранного слоя. А выявленное нами повышение сорбционной функции эритроцитов, по всей видимости, подтверждает данную гипотезу.

Таким образом, для беременных с ПЭ, независимо от наличия ХАГ характерны морфометрические изменения эритроцитов. В свою очередь нарушение функциональных свойств эритроцитов – для всех форм гипертензивных расстройств.

Несмотря на целый каскад событий в цепи патогенеза гипертензивных расстройств, особую роль в этом занимает морфофункциональное состояние эндотелия, повреждение которого приводит к его дисфункции [96, 174, 207]. Считается, что дисфункция эндотелиальной выстилки является одной из причин микроциркуляторных расстройств гемодинамики в жизненно важных органах, приводящая к полиорганной недостаточности, а у беременных женщин еще и к развитию нарушений в фетоплацентарном комплексе [80, 98, 241, 260]. В основе сосудисто-эндотелиальной дисфункции лежит изменение синтеза эндотелиальных факторов и дискоординация эндотелий-зависимых реакций, что приводит к

нарушению вазомоторных, гемореологических и коагуляционных свойств эндотелия [44, 75, 127, 227,].

В рамках нашей работы было выполнено исследование содержания эндогенных тиолов в периферической крови у беременных с различными формами АГ, которые согласно современным представлениям определяют нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы, в частности кровеносных сосудов, а изменение их содержания ассоциировано с развитием патологии [118, 189, 351].

Одним из таких эндогенных тиолов является серосодержащая аминокислота, продукт превращения метионина в цистеин – гомоцистеин, нарушение метаболизма которого приводит к развитию гипергомоцистеинемии [30]. Известно, что в организме высокие концентрации гомоцистеина окисляясь, образуют свободные радикалы, оказывающее токсическое действие на эндотелиальную выстилку сосудов [118, 154, 348]. Вместе с этим избыток гомоцистеина угнетает секреторную функцию эндотелия, уменьшая биодоступность вазоактивных веществ, в частности основных вазодилататоров (NO, простоциклина, эндотелина-1, тромбоксана), а в последнее время было показано и снижение в эндотелии сосудов ферментов, ответственных за продукцию сероводорода [348, 170].

В данном исследовании было показано, что во всех группах с гипертензивными расстройствами отмечалось повышение содержания гомоцистеина по сравнению с контрольной группой. Кроме этого нами было выявлено, что у беременных с ПЭ, в том числе у беременных с тяжелой ПЭ значения данного показателя были выше, чем в группе с ХАГ. Полученные нами данные согласуются с результатами многочисленных исследований, указывающих на увеличение уровня гомоцистеина у беременных с ПЭ [22, 39, 245], а в некоторых работах установлено повышение данного показателя и у беременных с ХАГ, независимо от присоединения ПЭ [209]. Таким образом, данные нашей работы в очередной раз доказывают взаимосвязь высокого содержания гомоцистеина в периферической крови беременных с

гипертензивными расстройствами и дисфункцией сосудистого эндотелия у данной категории пациентов. Повреждая сосудистую стенку, в частности эндотелиальную выстилку сосудов, высокие концентрации гомоцистеина, возможно приводят к нарушению эндотелиального компонента сосудистого тонуса, и соответственно к снижению эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов. Наряду с эндотелиальными клетками, мишенью оксидативного стресса, вызванного избытком гомоцистеина, могут служить мембраны клеток крови, в частности эритроцитов, повреждение которых приводит к нарушению их структурно-функциональных свойств [95, 203, 215], а выявленное нами повышение сорбционной емкости гликокаликса и агрегации эритроцитов подтверждает это утверждение. Исходя из этого, можно сделать предположение, что избыточное содержание гомоцистеина у беременных с гипертензивными расстройствами вызывает как сосудистые, так и внутрисосудистые нарушения микроциркуляции.

Другим тиолом является сероводород – эндогенно синтезирующаяся из цистеина молекула газа, которая наряду с трансммитером – NO является проангиогенным вазодилататором [117, 291]. На сегодняшний день исследованию продукции сероводорода у беременных с гипертензивными расстройствами, в частности при ПЭ посвящены единичные работы, результаты которых свидетельствуют как о повышении, так и снижении его содержания при данном осложнение. Результаты собственных исследований установили, что во всех группах с АГ содержание сероводорода в периферической крови было ниже, чем в контрольной группе, однако значимые различия наблюдались только в группе с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, что согласуется с данными некоторых, ранее проведенных исследований [247]. Согласно данным литературы вероятной причиной низкого содержания сероводорода у беременных с ПЭ может быть снижение в сосудистом эндотелии плаценты ферментов, продуцирующих данный газотрансммиттер [353]. Кроме того, в экспериментальных условиях было показано, что система цистатионин-γ-лиаза/сероводород ингибирует ангиогенные факторы (sFlt-1, sEng), а снижение их содержания, напротив, связано с развитием

ангиогенного дисбаланса, что в свою очередь может привести к развитию гипертензии [247, 316]. На сегодняшний день, нарушение биодоступности сероводорода рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции, вызванной гипергомоцистеинемией [330], следовательно, он может быть информативен в диагностики дисфункции эндотелиальной выстилки сосудов, и как следствие расстройств микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами. Имеются данные, что высокие концентрации гомоцистеина сопровождаются снижением уровня сероводорода, что вероятно может служить причиной низкого содержания его у беременных с ПЭ. С одной стороны это может быть обусловлено высоким потреблением сероводорода в результате его связывания с продуктами оксидативного стресса ввиду его антиоксидантного действия, а с другой – снижением ферментных систем в эндотелиальных клетках ввиду их непосредственного повреждения, вызванного гомоцистеином [169, 170, 211, 329]. Снижение сероводорода у беременных с ПЭ лишает эндотелий антиоксидантной защиты от действия на него гомоцистеина, что в свою очередь приводит к ухудшению его эндотелиальной функции [170].

Считают, что в сосудистой системе сероводород, вместе с NO являются эндотелиальными факторами вазодилатации сосудов, а их снижение свидетельствует о повышении тонуса сосудов, и как следствие развитие гипертензии [177, 274]. Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи между содержанием сероводорода и уровнем среднего АД в группе пациенток с умеренной ПЭ, что подтверждает его непосредственную роль в регуляции сосудистого тонуса, и как следствие уровня АД [314].

Полученные данные в ходе исследования содержания эндогенных тиолов, показали свою диагностическую значимость у беременных с ПЭ. Так, в ходе ROC-анализа был выявлен дополнительный диагностический критерий ПЭ, основанный на определении содержания уровня сероводорода в периферической крови, пороговое значение которого составило 58,0 мкмоль/л. При значении сероводорода менее 58,0 мкмоль/л с чувствительностью – 68% и специфичностью

– 61,3% можно диагностировать ПЭ, при значении данного показателя более или равно 58,0 мкмоль/л – отсутствие ПЭ.

Вегетативная нервная система (ВНС) является одной из основных адаптационных систем, которая осуществляет дистанционный контроль над сосудистым тонусом и обеспечивает формирование гестационного гомеостаза кардиоваскулярной системы в ответ на изменяющиеся условия внутренней среды [87, 142]. Предполагается, что дисбаланс в ВНС и активация его симпатического отдела приводят к нарушению комплекса нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, и, как следствие к формированию АГ, в том числе у беременных с гипертензивными расстройствами [152, 341], но точные механизмы того, как это реализуется, в значительной степени остаются малоизученными.

В данной работе было проведено исследование содержания в плазме крови у беременных с гипертензивными расстройствами нейропептида катестатина, отражающего в организме оборот катехоламинов и выраженность симпатической нервной системы, что делает его косвенным маркером состояния ВНС [296]. Кроме этого, на местном уровне катестатин способен активировать тучные и эндотелиальные клетки, продуцирующие вазодилататорные факторы (гистамин и NO соответственно), что делает его одним из мощных регуляторов тонуса сосудов [41]. Учитывая многофункциональность пептида, было предположено, что он может участвовать не только в патогенезе АГ, но и является маркером многих других сердечно-сосудистых патологий [361].

Согласно данным собственного исследования было выявлено снижение уровня катестатина во всех группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой. Так же выявлено, что наиболее низкие значения данного показателя отмечались у беременных с тяжелой ПЭ по сравнению с остальными группами. Дополнительно, у беременных с ХАГ с присоединившейся ПЭ значения катестатина были ниже, чем у женщин с ХАГ.

Обсуждая результаты, проведенного нами исследования, стоит отметить, что известные на сегодняшний день данные об изучении нейропептида

катестатина у беременных с гипертензивными расстройствами, в частности при ПЭ единичны и противоречивы. Так, Bralewska M. с соавт. (2021) продемонстрировали, что предшественник катестатина хромогранин А (ХГА) экспрессируется не только в надпочечниках, но и в плаценте беременных женщин. Авторами было выявлено снижение содержания катестатина в образцах крови и плацентах женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$), при этом значения ХГА оставались неизменными [239]. Ozalp M. с соавт. (2021) также отметили снижение катестатина в крови беременных с ранней и поздней ПЭ по сравнению с контрольной группой, однако эти изменения не имели статистически достоверных различий ($p<0,05$) [355]. Tuten N. с соавт. (2022) получили противоположный результат: у беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести уровни катестатина были выше по сравнению с нормотензивными женщинами ($p<0,001$). Авторами было заявлено, что их результаты не согласуются с данными других исследований, проведенных на пациентах с АГ, а повышение уровня катестатина они связывали с компенсаторным механизмом гипертензии [338]. На сегодняшний день сведений о содержании катестатина у беременных с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ практически отсутствуют. Однако данные, полученные в многочисленных работах, где исследования проводились на пациентах с ХАГ вне беременности, показали как снижение, так и повышение катестатина в крови у данной категории пациентов [41, 72, 296]. Предполагается, что снижение уровня катестатина возникает на ранних стадиях АГ, тогда как на поздней стадии АГ катестатин повышается компенсаторно за счет нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов [42]. Полученные нами результаты согласуются с представленными литературными данными, указывающими на снижение уровня катестатина при АГ, в том числе специфичной для беременных – ПЭ.

Выявленное нами изменение уровня катестатина у беременных с гипертензивными расстройствами, согласно данным литературы, свидетельствует о снижении его ингибиторного действия в отношении катехоламином, в большей

степени при ПЭ (преимущественно за счет тяжелой формы). В свою очередь у женщин с ХАГ данные изменения оказались менее выраженными по сравнению с остальными группами с АГ, что возможно обусловлено компенсаторными механизмами, сформированными в связи с длительностью патологического процесса. В свою очередь снижение уровня катестатина может говорить о повышении выброса катехоламинов надпочечниками, и как следствие повышение симпатических адренергических влияний ВНС на сердечно-сосудистую систему, в частности на тонус сосудов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, что согласуется с данными литературы [135, 152, 341]. Как было сказано ранее, катестатин является мощным регулятором тонуса сосудов, действие которого реализуется не только на системном, но и на местном уровне за счет высвобождения вазодилататоров тучными клетками и эндотелиоцитами. Выявленное нами снижение уровня катестатина в плазме крови у беременных с гипертензивными расстройствами, возможно, указывает на снижение данных механизмов регуляции сосудистого тонуса, наиболее выраженные при ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ), что свидетельствует о более агрессивном течение данного осложнения беременности.

В дополнение к предложенной гипотезе относительно агрегационной способности эритроцитов при гипертензивных расстройствах, можно предположить, что возможным механизмом ее повышения может служить избыточное действие катехоламинов на адренорепепторы эритроцитов, активация которых реализуется путем снижения активности системы аденилатциклазы и активации кальциевого сигнального пути, что приводит к истощению цАМФ и повышению кальция внутри самих клеток [105].

В ходе корреляционного анализа было выявлено, что у беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести имело место отрицательная корреляционная связь между уровнем катестатина в крови и систолическим АД, что указывает на роль этого пептида в развитии ПЭ у беременных женщин.

Полученные достоверные отличия в содержании нейропептида катестатина позволили нам при помощи ROC-анализа выявить дополнительный

диагностический критерий ПЭ, в том числе у беременных с ранее существовавшей АГ. Пороговое значение для катестатина составило 9,7 нг/мл. При значении катестатина в плазме крови менее 9,7 нг/мл с чувствительностью – 87,3% и специфичностью – 100% можно диагностировать ПЭ, независимо от наличия ХАГ, при значении данного показателя более или равно 9,7 мкмоль/л – отсутствие ПЭ.

Таким образом, у беременных с различными формами АГ выявлены достоверно значимые изменения в периферической крови гомоцистеина, что косвенно может свидетельствовать о дисфункции эндотелия у данной категории пациенток. В свою очередь у беременных с ПЭ на фоне повышения Гц отмечалось снижение эндотелиального фактора вазодилатации сосудов – сероводорода, что свидетельствует о более выраженных нарушениях эндотелиальной функции за счет снижения сероводород-индуцированной вазодилатации и снижения антиоксидантной защиты эндотелия от повреждающего действия гомоцистеина. Наряду с этим для всех беременных с гипертензивными расстройствами характерно изменение уровня нейропептида катестатина, снижение которого может косвенно говорить о повышении сосудистого тонуса, как за счет повышения симпатических адренергических влияний, так и за счет снижения факторов вазодилатации (гистамина и NO). Изучение содержания сероводорода и катестатина показало свою ценность в диагностике ПЭ, что свидетельствует о целесообразности их применения в качестве дополнительных диагностических критериев.

Конечным звеном в системе кровообращения и основным компонентом микроциркуляторно-тканевой системы является МЦР, которое испытывает максимальное сопротивление току крови за счет морфофункциональных особенностей его сосудистых компонентов [122]. АГ является одним из гемодинамических факторов формирования морфофункциональных изменений в сосудах МЦР [81]. На сегодняшний день одним из перспективных методов исследования МЦ является ЛДФ, с применением которого проведены многочисленные исследования расстройств МЦ, ассоциированных с АГ [10, 94,

248]. В свою очередь данные об изучении состояния МЦ у беременных с ПЭ единичны, тогда как у беременных с ранее существовавшей АГ, в том числе с присоединившейся ПЭ вовсе отсутствуют.

Согласно данным литературы, морфофункциональные изменения, происходящие на уровне микрососудов на фоне АГ, обусловлены нарушением сосудистого тонуса с преобладанием вазоспастических реакций ремоделированием и разрежением сосудистой сети МЦР [121, 124].

Известно, что на ранних этапах развития АГ наблюдается повышение сердечного выброса, длительное воздействие которого приводит к снижению эластических свойств макрососудов за счет структурно-функционального ремоделирования их стенки [10, 124]. Результатом подобных изменений служит повышение жесткости стенки макрососудов, и как следствие увеличение скорости распространения пульсовой волны. В исследованиях Е.А. Рокотянской (2019) и А.С. Панащатенко (2021) было наглядно продемонстрировано, что во всех группах с гипертензивными расстройствами наблюдалось повышение скорости распространения пульсовой волны [139 219], и как следствие повышение гемодинамической нагрузки на МЦР, приводящей к различным изменениям ее сосудистых компонентов [203].

Нами было проведено ЛДФ-исследование состояния сосудов МЦ и особенностей регуляции их тонуса при различных формах АГ, которое позволило определить ряд особенностей у беременных исследуемых групп. Сравнительный анализа параметров базального кровотока показал, что в группе женщин с ПЭ (преимущественно за счет тяжелой ПЭ) и ХАГ с присоединившейся ПЭ показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий скорость тканевой перфузии был ниже по сравнению с группой контроля, с умеренной ПЭ и изолированной ХАГ. Полученные нами данные согласуются с литературными, указывающими на снижение тканевой перфузии при АГ, в том числе специфичной для беременности (ПЭ) [63, 292]. Согласно данным литературы подобные изменения при АГ могут быть связаны со снижением компенсаторных возможностей микрососудов, которые выражаются вазоконстрикцией и снижением количества и плотности

функционирующих сосудов, приводящих к снижению притока крови в МЦР, и соответственно к неадекватной скорости тканевой перфузии [10, 124].

У беременных с умеренной ПЭ и изолированной ХАГ было выявлено максимальное значение ПМ по сравнению с другими группами, что может говорить, наоборот, о повышении притока крови в МЦР вследствие ослабления тонуса приносящих сосудов МЦР. Согласно общепринятой концепции увеличения сосудистого тонуса у пациентов с АГ, ожидалось, что у большинства беременных с гипертензивными расстройствами, в частности у женщин с умеренной ПЭ и с ХАГ ПМ будет ниже нормальных значений (4,5 – 6,5 перф. ед). Однако только у 26,7% беременных с умеренной ПЭ и у 14,3% с ХАГ была отмечена подобная картина. У 56,7% женщин с умеренной ПЭ и у 71,4% с ХАГ наблюдалось увеличение уровня тканевой перфузии (>6,5 перф. ед.). Схожие данные были получены в исследовании Д.А. Рогаткина с соавт. (2019), в ходе которого выявлено преобладание высоких значений ПМ у пациентов с АГ вне беременности и независимо от степени ее тяжести [196]. Подобные изменения были зафиксированы и у пациенток с ПЭ. Так, в работе К.Ф. Агра с соавт. (2017) при проведении ЛДФ-исследования МЦ в совокупности с функциональными пробами было выявлено, что у пациенток с ПЭ исходное значение ПМ на фоне покоя был достоверно выше, чем у беременных без АГ [280]. При изучении Т.Н. Глуховой состояния МЦ методом ЛДФ у 625 беременных с гестозом, было установлено, что у женщин с легким течением гестоза отсутствовал спазм сосудов МЦР, в то время как при среднетяжелом течении данной патологии изменения МЦ имели ишемический характер [38].

Выявленный нами феномен повышения ПМ может быть связан с компенсаторно-приспособительной реакцией в ответ на повышение АД. При этом данные феномен характерен не только для группы беременных с умеренной ПЭ и с ХАГ, но и для беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ, поскольку в данных группах так же наблюдалось повышение скорости тканевой перфузии – у 20,7% и 36,7% беременных соответственно. Возможно, на начальных этапах формирования АГ высокие резервные возможности у

беременных с гипертензивными расстройствами, в большей степени при ПЭ, позволяют снизить ОПСС в МЦР и давление на стенку капилляров за счет открытия ранее нефункционирующих микрососудов, в результате чего увеличивается скорость тканевой перфузии. Благодаря увеличению количества капилляров, одновременно вовлеченных в периферический кровоток, происходит снижение напряжения сдвига и гемодинамической нагрузки на стенку каждого из них [222, 292]. Наряду с этим Рогаткиным с соавт. (2019) было предположено, что причиной данных изменений при АГ может служить предшествующая адекватная гипотензивная терапия, на фоне которой, по мнению авторов, отмечается восстановление вазодилатации, и как следствие увеличение ПМ на ЛДФ-грамме [196]. Дополнительно у беременных с тяжелой ПЭ при исследовании параметров базального кровотока было выявлено повышение коэффициента вариации (K_v) по сравнению с другими группами, что согласно данным литературы указывает на усиление напряженности механизмов модуляции периферического кровотока с целью поддержания уровня тканевой перфузии [20, 86].

При помощи вейвлет-преобразования ЛДФ-сигнала был проведен анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний перфузии, который отражает регуляторные механизмы микрокровоотока [93]. В ходе исследования амплитудно-частотных характеристик колебаний кровотока было установлено, что во всех группах с АГ снижен вклад амплитуд эндотелиальных (Аэ) и нейрогенных (Ан) колебаний в общую мощность спектра по сравнению с контрольной группой. Известно, что активность Аэ колебаний связана с морфофункциональными особенностями эндотелия сосудов и релизингом в кровь основных вазоактивных веществ [198]. Снижение Аэ, в сочетании с ранее выявленными изменениями эндогенных тиолов и уровня катестатина позволяет говорить о нарушении структурно-функциональных свойствах эндотелия сосудов МЦР у беременных с гипертензивными расстройствами, и как следствие снижении эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов. Снижение Ан колебаний у беременных с гипертензивными расстройствами свидетельствует о повышении адренергических

симпатических влияний на мышечный компонент сосудов прекапиллярного сегмента МЦР, и следовательно о повышении вазоконстрикторных реакций [87]. У беременных с умеренной и тяжелой ПЭ, наряду со снижением Аэ и Ан колебаний было установлено снижение амплитуды миогенных (Ам) колебаний, что свидетельствует о повышении миогенного компонента сосудистого тонуса прекапиллярного отдела МЦР, регулирующего нутритивный кровоток [89]. Амплитуда эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний являются активными тонус формирующими механизмами регуляции микрокровотока, которые воздействуя на стенку сосудов, реализуются за счет вариабельности сопротивления сосудов току крови посредством периодического сокращения и расслабления мышечного компонента сосудов, что создает поперечное колебание кровотока [88]. Снижение показателей активных факторов модуляции кровотока у беременных с гипертензивными расстройствами подтверждает повышение тонуса сосудов и наличия эндотелиальной дисфункции. Выявленное нами снижение активных факторов модуляции периферического кровотока согласуется с данными других авторов, указывающих на снижение тонус формирующих механизмов регуляции при АГ, в том числе у женщин с ПЭ [3]. Повышение тонуса прекапиллярного сегмента МЦР, оказывающего сопротивление кровотоку закономерно приводит к дренированию части крови по артериоло-венулярным анастомозам (АВА), на что указывало повышение показателя шунтирования только у беременных с ПЭ, независимо от наличия ХАГ по сравнению с контролем [84].

При изучении влияния пассивных факторов регуляции кровотока было выявлено увеличение амплитуды пульсовых и дыхательных колебаний только у пациенток с ХАГ, что согласуется с данными литературы [63]. Амплитуда дыхательных (Ад) колебаний повышается при возрастании числа эритроцитов в венулярном отделе МЦР, в том числе при венозном застое. Сердечные колебания (Ас) связаны с притоком крови в МЦР и пульсовым объемом [86]. Перераспределение спектральной мощности в пользу ритмов дыхательного и сердечного диапазонов у беременных с ХАГ является следствием компенсации

недостаточного вклада активных механизмов регуляции кровотока. В группах с ПЭ, независимо от степени ее тяжести и наличия ХАГ было отмечено отсутствие повышения активности пассивных механизмов модуляции кровотока, что согласно данным литературы свидетельствует о дезадаптации механизмов регуляции микрокровоотока у данной категории пациентов [124].

При изучении такого показателя как индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), являющийся интегральной характеристикой соотношения активных и пассивных механизмов модуляции тканевого кровотока, было установлено его снижение у беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести по сравнению с контролем, что свидетельствует о преобладании активных вазоконстрикторных механизмов регуляции микрокровоотока [10].

При изучении реактивности сосудов МЦР по данным ЛДФ в совокупности с дыхательной пробой было установлено, что во всех группах с гипертензивными расстройствами наблюдалось снижение реактивности микрососудов за счет превалирования недостаточного снижения исходной перфузии в ответ на функциональное воздействие, что свидетельствует об исходном спазме сосудов МЦР. В свою очередь у пациенток с ПЭ так же отмечалось чрезмерное снижение перфузии, отражающее наклонность сосудов МЦР к спазму вследствие избыточного влияния симпатических адренергических влияний ВНС [88, 200].

ЛДФ – исследование у беременных с гипертензивными расстройствами позволила выявить ряд отличительных особенностей в структуре гемодинамических типов МЦ. В ходе анализа гемодинамических типов МЦ нами было выявлено, что у беременных с гипертензивными расстройствами наблюдалась низкая частота встречаемости нормоциркуляторного типа МЦ: при ПЭ (8,5%), при ХАГ (14,3%), при ХАГ с присоединившейся ПЭ (6,70%) по сравнению с группой контроля, где частота данного типа МЦ составила – 59,3%. В структуре гемодинамических типов у беременных с ПЭ на долю спастического и застойно-стазического типов пришлось – 39,0% и 13,6% соответственно. Гиперемический тип МЦ у беременных с ПЭ встречался в 39,0% случаев. У беременных с ПЭ гемодинамические типы варьировали в зависимости от степени

ее тяжести: при умеренной ПЭ превалировал гиперемический тип (56,7%), тогда как при тяжелой ПЭ – спастический (58,6%) и застойно-стазический типы МЦ (20,7%). При этом нормоциркуляторный тип МЦ встречался только у беременных с умеренной ПЭ (16,7%). Среди беременных с ХАГ чаще наблюдался гиперемический тип МЦ (71,4%), тогда как частота спастического и застойно-стазического типов составила – 8,60% и 5,70% соответственно. При присоединении ПЭ к ХАГ наблюдалось перераспределение гемодинамических типов МЦ. Отмечалось снижение доли гиперемического типа (36,7%) по сравнению с беременным с ХАГ без ПЭ и преобладание спастического и застойно-стазического типов МЦ (36,7% и 20,0% соответственно).

Как было сказано ранее, повышение ПМ у беременных с гипертензивными расстройствами, возможно, является следствием компенсаторной реакцией в ответ на повышение гипертонической нагрузки на стенку сосудов за счет высоких резервных возможностей на начальном этапе формирования АГ. В МЦР русле увеличивается количество ранее не функционирующих микрососудов, вследствие чего повышается объемная скорость кровотока и формируется гиперемический тип МЦ. Однако при длительном воздействии высокого АД на капиллярную сеть создаются условия для сужения резистивных сосудов или закрытия их просвета в результате сокращения прекапиллярных сфинктеров, с целью снижения нагрузки на стенку капилляров [121]. В результате сужения артериол наблюдается снижение притока крови, богатой форменными элементами, что обуславливает превращение функционирующих капилляров в плазматические. Вследствие этого в МЦР наблюдается снижение плотности функционирующих капилляров [79]. Данное явление называется rareфикацией, которое протекает в две стадии [356]. Первоначально rareфикация МЦ русла является функциональной и обусловлена нейро-гуморальными вазоконстрикторными факторами [124]. По нашим данным на ЛДФ-грамме функциональная стадия rareфикации выражается в виде спастического гемодинамического типа, который имел место во всех группах с АГ, в частности у женщин с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ, где данный тип МЦ был превалирующим. На второй стадии rareфикации

наблюдается структурная перестройка сосудистой стенки, что приводит к редукции и уменьшению числа ранее функционирующих микрососудов [188]. На ЛДФ-грамме органическая rareфикация представлена застойно-стазическим гемодинамическим типом МЦ, частота встречаемости которого была наибольшей в группе с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ.

Учитывая, что МЦР является посредником в доставке кислорода к тканям, необходимого для энергообеспечения клеточного метаболизма, нами было проведено исследование флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК), отражающего окислительно-восстановительный метаболизм кислорода в дыхательной цепи митохондрий методом ЛФС. Согласно полученным нами данным, у беременных с тяжелой ПЭ было выявлено снижение значений ФПК по сравнению с остальными группами исследования. В свою очередь у женщин с ХАГ значения данного показателя были максимальными и значимо выше, чем в других группах исследования. Возможно, изменения показателя потребления кислорода тканями происходит в результате нарушения МЦ. Данное заключение можно обосновать, проведенным нами корреляционным анализа, в ходе которого у женщин с ПЭ и ХАГ были выявлены положительные корреляционные связи между ПМ и ФПК. Таким образом, полученные нами данные можно объяснить следующим образом: спазм сосудов МЦР приводит к снижению тканевой перфузии (ПМ), снижению притока крови в МЦР, и как следствие к снижению доставки кислорода к тканям. Этому так же способствует активация АВА анастомозов, в результате которой основная часть крови движется в обход большей части капиллярной сети, «обкрадывая» тем самым в метаболическом плане окружающие ткани [93]. Другими возможными причинами снижения ФПК может служить нарушение морфофункциональных особенностей главных транспортеров кислорода в крови – эритроцитов. Эта гипотеза может быть подтверждена выявленной нами отрицательной корреляционной связью между средним размером агрегата и ФПК. Возможно, повышение агрегационной способности эритроцитов обусловлена неадекватной доставкой и обменом кислорода между тканями.

Снижение потребности тканей в кислороде приводит к развитию гипоксии в данном микрорегионе, приводящей к активации процессов анаэробного гликолиза, и как следствие к перестройке в биоэнергетических механизмах клеток кожи [226]. Следствием этого является снижение амплитуды флуоресценции никотиамида и повышение флуоресценции флавинаденина, что говорит по данным ЛФС о снижении ФПК [97]. В свою очередь у беременных с ХАГ повышение уровня тканевой перфузии, и соответственно показателя потребления кислорода, по всей видимости, носит компенсаторный характер, направленный на удовлетворение потребностей тканей кислородом.

Полученные данные в ходе изучения состояния МЦ методом ЛДФ показали свою прогностическую ценность в отношении развития перинатальной поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (церебральной ишемии) у новорожденных. Проведенный дискриминантный анализ позволил разработать новый способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, основанный на совокупном определении ПМ методом ЛДФ и уровня среднего АД при поступлении в стационар. Точность составила – 93,8%, чувствительность – 96,7%, специфичность – 97,9%. Полученные результаты подставляются в формулу: $D = 21,9266 - 0,2279 \times A1 + 0,3977 \times A2$, где: 21,9266 – CONSTANT, A1 – уровень среднего артериального давления в мм рт. ст., A2 – показатель микроциркуляции в перфузионных единицах. При значении прогностического индекса D менее 0 прогнозируют развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. По заявляемому способу получен патент на изобретение «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией» №2777225.

В качестве дифференциально-диагностического критерия степени тяжести ПЭ наибольшую ценность показал ПМ, пограничное значение которого по данным ROC-анализа составило 4,4 перф. ед. Чувствительность при этом составила 75,0%, специфичность – 72,4%. При значении ПМ менее 4,4 перф. ед.

диагностируют тяжелую ПЭ, при значении данного показателя более или равно 4,4 перф. ед. – умеренную ПЭ.

Таким образом, результаты проведенного нами комплексного исследования состояния микроциркуляции и ее регуляции показали, что при всех формах гипертензивных расстройств имеет место нарушения МЦ, которые носят многообразный характер и связаны со структурно-функциональными изменениями эритроцитов и сосудов МЦР, сопровождающимися как патологическими, так и компенсаторными сдвигами (Рисунок 15). Выявленные изменения могут приводить к повышению вязкости крови и тонуса сосудов МЦР, что в конечном итоге оказывает влияние на изменение уровня тканевой перфузии. У беременных с умеренной ПЭ и с ХАГ, несмотря на выявленные нарушения МЦ, сохраняются высокие компенсаторные возможности МЦР, что выражается открытием ранее не функционирующих сосудов, и как следствие повышением уровня тканевой перфузии и преобладанием гиперемических явлений в сосудах МЦР. Напротив, снижение компенсаторных возможностей при ТПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ приводит к уменьшению плотности функционирующих сосудов и уровня тканевой перфузии, обусловленного формированием спастических и застойно-стазических явлений в МЦР. У беременных с тяжелой ПЭ снижение тканевой перфузии способствует нарушению доставки кислорода и его потребления тканями и сопровождается метаболическими нарушениями.

Комплексное изучение состояния микроциркуляции показало свою ценность в вопросах диагностики и дифференциальной диагностики ПЭ и степени ее тяжести, прогнозирования перинатальной патологии у новорожденных, а простота и доступность данных методов указывает на целесообразность их применения в акушерской практике.

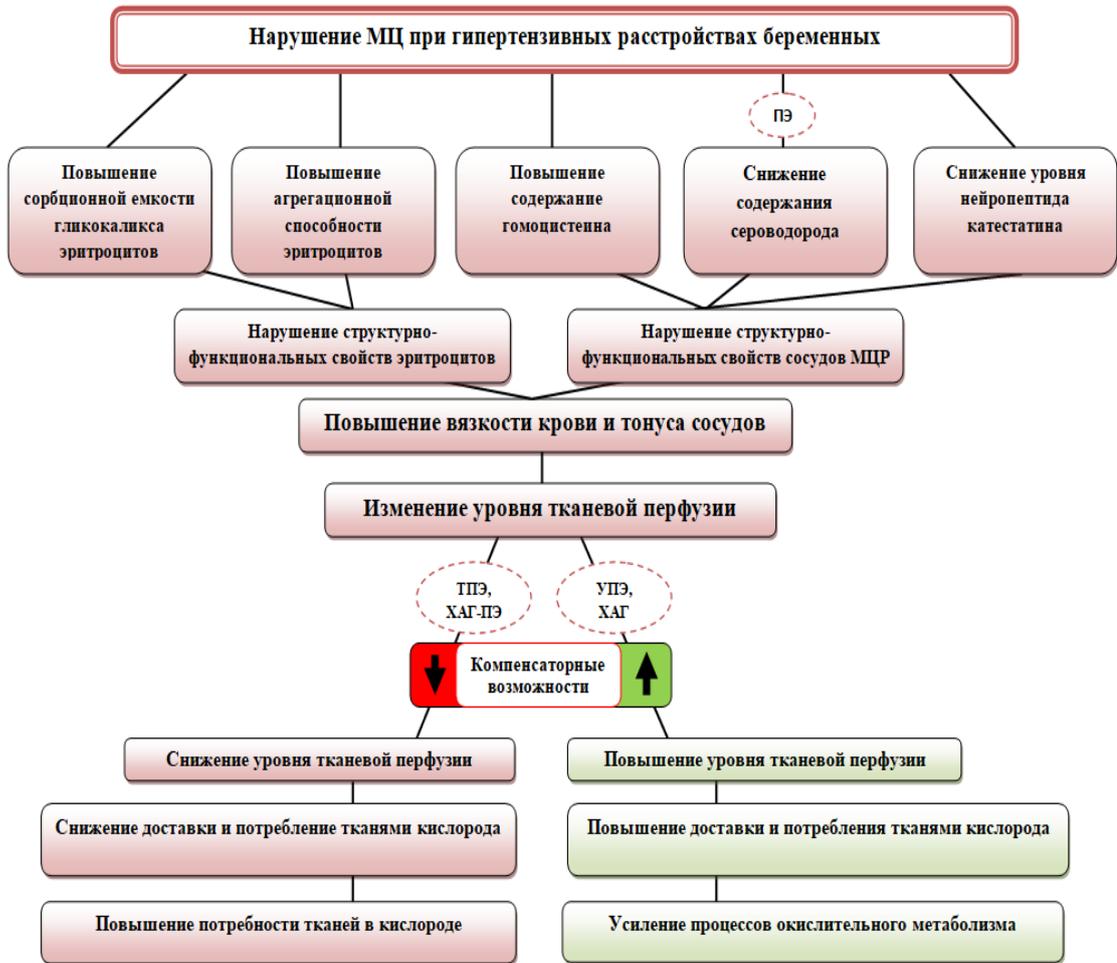


Рисунок 13. Характер нарушений микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами.

ВЫВОДЫ

1. Развитие ПЭ и ее присоединение к хронической артериальной гипертензии повышает риск плацентарной недостаточности (ОШ – 8,91 и 5,23), ЗРП (ОШ – 9,73 и 10,7); преждевременных родов (ОШ – 101,9 и 18,6); перинатальной патологии (ОШ – 13,4 и 7,47), в том числе асфиксии при рождении (ОШ – 24,8 и 15,2); перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (ОШ – 23,2 и 13,2), респираторного дистресс-синдрома (ОШ – 13,5 и 7,84), врожденной пневмонии (ОШ – 24,6 и 17,2) и инфекций без четких очагов локализации (ОШ – 20,1 и 16,0).
2. Для всех пациенток с гипертензивными расстройствами характерно увеличение среднего размера агрегата, показателя агрегации, сорбционной емкости гликокаликса и снижение процента неагрегированных эритроцитов. У беременных с преэклампсией, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, повышается средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах по сравнению с группой контроля. Дополнительно при тяжелой преэклампсии – повышается степень анизоцитоза эритроцитов по сравнению с группой контроля и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией.
3. У женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза повышено содержание гомоцистеина и снижен уровень катестатина в периферической крови по сравнению с группой контроля; максимально у пациенток с тяжелой преэклампсией. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести, снижается уровень сероводорода в периферической крови по сравнению с группой контроля. У беременных с умеренной преэклампсией содержание сероводорода коррелирует с уровнем среднего артериального давления. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести содержание катестатина коррелирует с уровнем систолического артериального давления.

4. При всех формах гипертензивных расстройств имеет место снижение активных механизмов регуляции микрокровоотока – эндотелиального и нейрогенного компонентов тонуса сосудов; при преэклампсии дополнительно – миогенного компонента тонуса. При хронической артериальной гипертензии повышаются пассивные механизмы регуляции кровотока – респираторные и сердечные компоненты тонуса. Состояние микроциркуляции у беременных с умеренной преэклампсией и хронической артериальной гипертензией характеризуется повышением уровня тканевой перфузии и преобладанием гиперемического типа микроциркуляции, а при тяжелой преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией – снижением уровня тканевой перфузии и формированием спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции. У беременных с преэклампсией, независимо от степени ее тяжести показатель микроциркуляции коррелирует с уровнем систолического артериального давления.
5. У беременных с хронической артериальной гипертензией, в том числе с присоединившейся преэклампсией, при проведении дыхательной пробы чаще наблюдается недостаточное снижение тканевой перфузии в ответ на задержку дыхания по сравнению с группой контроля; при хронической артериальной гипертензии – дополнительно недостаточное снижение тканевой перфузии наблюдается чаще, чем в группе с тяжелой преэклампсией.
6. При тяжелой преэклампсии по данным лазерной флуоресцентной спектроскопии отмечено снижение, а при хронической артериальной гипертензии – повышение флуоресцентного показателя функционального потребления кислорода. При преэклампсии и хронической артериальной гипертензии флуоресцентный показатель функционального потребления кислорода коррелирует с уровнем тканевой перфузии.
7. Определение содержания сероводорода и катестатина в периферической крови служат дополнительным диагностическим критерием преэклампсии. Определение показателя микроциркуляции (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) служит дополнительным дифференциально-

диагностическим критерием степени тяжести преэклампсии. Значение показателя микроциркуляции (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) в сочетании с уровнем среднего артериального давления у беременных с преэклампсией при поступлении в стационар позволяют прогнозировать церебральную ишемию у новорожденных (чувствительность – 96,7% и специфичность – 97,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования церебральной ишемии у детей от матерей с преэклампсией, рекомендуется при поступлении женщины в стационар определять показатель микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии и среднего артериального давления с дальнейшим вычислением прогностического индекса “D” по формуле: $D = 21,9266 - 0,2279 \times A1 + 0,3977 \times A2$, где: A1 – уровень СрАД, мм рт. ст.; A2 – ПМ, перфузионные единицы; 21,9266 – constanta. При значении D менее 0 прогнозируют развитие церебральной ишемии у новорожденного в раннем неонатальном периоде (чувствительность – 96,7% и специфичность – 97,9%).
2. В качестве дополнительного критерия диагностики преэклампсии рекомендуется исследование в периферической крови:
 - уровня сероводорода (при значении менее 58 мкмоль/л диагностируют преэклампсию);
 - уровня катестатина (при значении менее 9,7 нг/мл диагностируют преэклампсию, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией).
3. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия умеренной и тяжелой преэклампсии рекомендуется измерение:
 - показателя микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (при значении менее 4,4 перф. ед. диагностируют тяжелую преэклампсию).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВА – артериовенулярный анастомоз

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

Гц – гомоцистеин

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛФС – лазерная флуоресцентная спектроскопия

МТС – микроциркуляторно-тканевая система

МЦ – микроциркуляция

МЦР – микроциркуляторное русло

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ПА – показатель агрегации

ПМ – показатель микроциркуляции

ПНА – процент неагрегированных эритроцитов

ПШ – показатель шунтирования

ПЭ – преэклампсия

СЕГ – сорбционная емкость гликокаликса

САД – систолическое артериальное давление

СРА – средний размер агрегата

Ср. АД – среднее артериальное давление

ССЭ – сорбционная способность эритроцитов

ФПК – флуоресцентный показатель функционального потребления кислорода

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ЭД – эндотелиальная дисфункция

H_2S – сероводород

МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

RDW – ширина распределения гемоглобина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Н. К. Состояние системы комплемента при преэклампсии / Н. К. Абдуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 19–23.
2. Абрамова, М. Ю. Современные представления об этиологии, патогенезе и факторах риска преэклампсии / М. Ю. Абрамова, М. И. Чурносков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 5. – С. 105–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77046>
3. Абрамович, С. Г. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией / С. Г. Абрамович, А. В. Машанская // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 57–59.:
4. Авторское свидетельство № SU 1503015 A1 СССР, МПК G01N 33/49. Способ диагностики эндогенной интоксикации: № 4093639 : заявлено 26.05.1986 : опубликовано 23.08.1989 / Тогайбаев А. А., Кургузкин А. В., Рикун И. В. ; заявитель Алма-Атинский государственный медицинский институт.
5. Агаева, К. В. Проблема преэклампсии в современном акушерстве / К. В. Агаева // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, № 1(61). – С. 288–291.
6. Агаева, К. В. Прогностические факторы развития преэклампсии / К. В. Агаева // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 44–47.
7. Аксенова, А. С. Хроническая артериальная гипертензия и беременность (обзор литературы) / А. С. Аксенова // Здоровье семьи-21 век. – 2015. – № 4. – С. 1–15.
8. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с. – (Серия "Национальные руководства"). – ISBN 978-5-9704-4551-8.

9. Ананченко, М. Н. Кожная микроциркуляция в условиях функциональной нагрузки у испытуемых с различными типологическими особенностями под влиянием низкоинтенсивного миллиметрового излучения / М. Н. Ананченко, Е. Н. Чуян // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2011. – Т. 24, № 2(63). – С. 30–49.
10. Александрова О. М. Состояние кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – № 1. – С. 147-150.
11. Артёменко, В. В. Плацентарный синдром как вероятный фактор риска развития преэклампсии (обзор литературы) / В. В. Артёменко, Л. И. Берлинская // Здоровье женщины. – 2018. – № 6. – С. 113–113.
12. Артеменко, Ю. Ю. Методические подходы к оценке эффективности периферического кровообращения / Ю. Ю. Артеменко // Естествознание : исследования и обучение : материалы научно-практической конференции «Чтения Ушинского» / под ред. К. Е. Безух. – Ярославль, 2019. – С. 18–26.
13. Артериальная гипертензия при беременности в клинике внутренних болезней / А. И. Абдрахманова, Н. Б. Амиров, Н. А. Цибулькин, Р. Ф. Гайфуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, Вып. 3. – С. 51–59. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).51-59.
14. Артериальная гипертензия у беременных : взгляд с позиций европейских рекомендаций 2018 года / Е. В. Ших, О. В. Жукова, О. Д. Остроумова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 105–115. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-105-115
15. Артериальная гипертензия беременных : механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению / А. Л. Верткин, Л. Е. Мурашко, О. Н. Ткачева, И. В. Тумбаев // Российский кардиологический журнал. – 2003. – Т. 8, № 6. – С. 59–65.
16. Арцишевская, Р. А. Функциональные и структурные изменения поверхности эритроцитов человека после облучения УФ лучами разной длины волны / Р. А.

- Арцишевская, К. А. Самойлова // Цитология. – 1983. – Т. 25, № 12. – С. 1387–1392.
17. Асеева, Е. В. Патогенетические особенности гипертонической болезни у лиц молодого возраста, работающих в ночную смену / Е. В. Асеева, Е. Г. Зарубина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 76–79.
 18. Ахмедов, Ф. Иммунологические аспекты развития преэклампсии / Ф. Ахмедов // Журнал вестник врача. – 2021. – Т. 1, № 2(99). – С. 125–129.
 19. Бадалова, Л. М. Оценка возможности прогнозирования ранней преэклампсии у первородящих (обзор литературы) / Л. М. Бадалова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vozmozhnosti-prognozirovaniya-ranney-preeklampsii-u-pervorodiyaschih-obzor-literatury>
 20. Бархатов, И. В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии / И. В. Бархатов // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 21–27.
 21. Бархатов, И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И. В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63–69.
 22. Белоцерковцева, Л. Д. Молекулярно-генетические предикторы ранней преэклампсии / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Д. П. Телицын // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – № 3(33). – С. 6–12.
 23. Богданова, Р. Ф. Современные аспекты влияния гипертонической болезни беременных на состояние здоровья плода и новорожденного / Р. Ф. Богданова, Г. П. Ширяева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 103–107. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-vliyaniya-gipertonicheskoy-bolezni-beremennyh-na-sostoyanie-zdorovya-ploda-i-povorozhdenного>
 24. Богоявленский В. Ф., Богоявленская О. В. Клинические аспекты изучения микроциркуляции : итоги и перспективы // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 145–151.

25. Брагина, Л. Б. Клиническое значение гемореологических показателей у беременных с преэклампсией / Л. Б. Брагина, В. А. Брагина // От факультета усовершенствования врачей – к институту последипломного образования : история и достижения : материалы Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института последипломного образования ИвГМА. – Иваново, 2015. – С. 84–85.
26. Вершинина, С. И. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при рецидивирующих инфекциях различной этиологии / С. И. Вершинина, И. А. Новикова, В. В. Железко // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № (36). – С. 89–92.
27. Взаимосвязь оксидантных нарушений и изменений белкового спектра эритроцитов при средней степени тяжести преэклампсии / О. В. Филиппова, С. Л. Сергеева, Е. В. Гаврилюк [и др.] // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 72–75.
28. Влияние иммунного статуса матери на развитие плода и здоровье новорожденного (обзор литературы) / С.Г. Цахилова, В. П. Кузнецов, А. В. Хмельницкая [и др.] // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 38–43.
29. Влияние реологических свойств крови на перинатальные исходы у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен / Е. Ю. Юпатов, Л. И. Мальцева, Т. П. Зефирова, И. Х. Сабиров // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 1(69). – С. 69–72.
30. Влияние уровня гомоцистеина на исход беременности / И. А. Блощинская, С. А. Блощинский, В. А. Ткаченко [и др.] // Новые технологии в акушерстве и гинекологии : сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции. – Хабаровск, 2021. – С. 52–56.
31. Волков, В. Г. Особенности течения беременности у первородящих с ранней преэклампсией / В. Г. Волков, Л. М. Бадалова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 145–150. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150>

32. Волкова, Е. В. Преэклампсия как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин / Е. В. Волкова, Н. К. Рунихина, И. Н. Винокурова // Вестник РГМУ. – 2011. – № 1. – С. 25–30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/preeklampsiya-kak-faktor-riska-vozniknoveniya-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-u-zhenshin>
33. Волчкова, Н. С. Артериальная гипертония у беременных : патогенез, классификация, подходы к лечению / Н. С. Волчкова, С. Ф. Субханкулова, А. Ф. Субханкулова // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 16а–20.
34. Гаджиева, П. Х. Комплексная оценка и прогнозирование плацентарной недостаточности при табакокурении : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Гаджиева Патимат Халиловна. – Волгоград, 2017. – 23 с.
35. Гамзаева, С. Э. Влияние артериальной гипертензии на механизмы формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока / С. Э. Гамзаева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–1. – С. 14–18.
36. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия : клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова [и др.]. – Москва, 2016. – 71 с.
37. Глухова, Т. Н. Особенности изменений реологических свойств крови у беременных с гестозом различной степени тяжести / Т. Н. Глухова, Е. В. Понукалина, Н. П. Чеснокова // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 12. – С. 15–19.
38. Глухова, Т. Н. Патогенез расстройств системной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе. Патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции : автореф. дис... к.м.н. : 14.00.01 / Глухова Татьяна Николаевна. – Саратов, 2004. – 7 с.
39. Гомоцистеин, фолаты и исходы беременности / M. W. Kim, S. C. Hong, J. S. Choi [et al.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 23. – С. 24–30.

40. Гончаренко, А. В. Механизмы повреждающего действия токсических концентраций марганца на клеточном и субклеточном уровнях / А. В. Гончаренко, М. С. Гончаренко // *Ukrainian Journal of Ecology*. – 2012. – № 2. – С. 47–57.
41. Губарева, Е. Ю. Катестатин как новый маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью / Е. Ю. Губарева, Н. Н. Крюков, И. В. Губарева // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 4. – С. 111–116.
42. Губарева Е. Ю. Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров variability сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью / Е. Ю. Губарева, Н. Н. Крюков, И. В. Губарева // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – №. 1. – С. 12-17.
43. Гунина, Л. М. Роль изменений структурно-функционального состояния мембраны эритроцита в развитии анемии у больных раком желудка / Л. М. Гунина, А. П. Кабан, В.Б. Коробко // *Онкология*. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 247–249.
44. Гуреев, В. В. Эндотелиальная дисфункция центральное звено в патогенезе гестоза / В. В. Гуреев // *Актуальные проблемы медицины*. – 2012. – Т. 17, № 4(123). – С. 5–12.
45. Давидович, И. М. Состояние микроциркуляции и агрегационная активность эритроцитов у беременных с гестозом и на его доклинической стадии / И. М. Давидович, И. А. Блощинская, К. В. Жмеренецкий // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. – 2003. – Т. 1, Вып. 1. – С. 3–9.
46. Данькина, В. В. Преэклампсия - ведущий фактор риска развития синдрома задержки внутриутробного роста плода / В. В. Данькина // *Молодежь и медицинская наука в XXI веке : сборник трудов XVII-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. (Киров, 13–15 апреля 2016 года) / Кировская государственная медицинская академия / под ред. И. В. Шешунова, Н. К. Мазиной, Ю. В. Кислицына. – Киров : ООО "ВЕСИ", 2016. – С. 20–21.*
47. Двурекова, Е. А. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии в спортивной практике / Е. А. Двурекова // *Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни*

- : сборник научных статей VI Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием / под редакцией Г. В. Бугаева, И. Е. Поповой. – Воронеж, 2017. – С. 50–56.
48. Демин, Г. С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу / Г. С. Демин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 4. – С. 74–86. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-predrapolozhennosti-k-gestozu> (дата обращения: 17.05.2022).
49. Дикке, Г. Б. Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия / Г. Б. Дикке, О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, № 25(400). – С. 37–42.
50. Додхоева, М. Ф. Современные теории этиопатогенеза и профилактики преэклампсии / М. Ф. Додхоева, Ф. З. Олимова // Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 537–543.
51. Дощанова, А. М. Морфофункциональные изменения эритроцитов при преэклампсии различной степени у беременных женщин / А. М. Дощанова, З. Н. Рахимова // Медицинские журналы. – 2010. – № 2. – С. 120–123.
52. Дубровина, С. О. Ранние предикторы преэклампсии / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 1. – С. 26–30.
53. Дубынина, Ю. А. Анализ состояния про-и антиоксидантной системы у беременных при преэклампсии : магистерская диссертация : 06.04.01 / Дубынина Юлия Алексеевна. – Красноярск, 2021. – 44 с.
54. Жлоба, А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии / А. А. Жлоба // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 1. – С. 49–60.
55. Жолобов, Ю. Н. Особенности системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами : дис.... к.м.н. : 14.01.01 / Жолобов Юрий Николаевич. – Иваново, 2018. – 182 с.

56. Жусупова, А. М. Анализ исходов беременности на фоне артериальной гипертензии / А. М. Жусупова, З. Б. Тауешева, Н. В. Новикова // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – № 6–3(76). – С. 173–175.
57. Захидова, Н. Э. Мета-анализ факторов риска развития преэклампсии / Н. Э. Захидова, Т. Р. Хегай, Т. У. Арипова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – № 2. – С. 72–76.
58. Зефирова, Т. П. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / Т. П. Зефирова, М. Е. Железова // Consilium medicum. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 46–49.
59. Значение гомоцистеина и полиморфизма гена MTHFR C677T в развитии преэклампсии / Е. Г. Сяндюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 1(47). – С. 23–25.
60. Зобова, Д. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зобова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3(39). – С. 132–144.
61. Иванян, А. Н. Современный взгляд на анемию беременных / А. Н. Иванян, И. И. Никифорович, А. В. Литвинов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 17–20.
62. Иммунологическая теория возникновения преэклампсии (обзор литературы) / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, И. Н. Винокурова, Л. С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 93–97.
63. Информативность лазерной доплеровской флоуметрии в оценке и прогнозе эффективности магнитотерапии у больных с артериальной гипертензией / Д. Б. Кульчицкая, Т. В. Кончугова, И. П. Бобровницкий [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 5. – С. 18–22.
64. Исаева, Э. В. Кесарево сечение при тяжелой преэклампсии : особенности ранней неонатальной адаптации / Э. В. Исаева, В. Т. Рыскельдиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 39–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-39-44

65. Исмаилова, М. А. Перинатальные исходы у новорожденных, рожденных от матерей с артериальной гипертензией / М. А. Исмаилова, М. М. Расулова // Молодой ученый. – 2017. – № 10. – С. 136–139.
66. Использование флуоресцентной спектроскопии для диагностики гипоксии и воспалительных процессов в тканях / Е. Н. Петрицкая, Д. А. Куликов, Д. А. Рогаткин [и др.] // Оптический журнал. – 2015. – Т. 82, № 12. – С. 41–46.
67. Исследование взаимосвязи между перфузией и параметрами флуоресцентной спектроскопии при проведении окклюзионной пробы / Е. В. Жарких, В. В. Дремин, И. Н. Новикова [и др.] // Информационные системы и технологии 2015 : материалы III международной научно-технической интернет-конференции. – Орел, 2015. – С. 29.
68. Исследование сорбционной способности эритроцитов у больных лекарственной болезнью и распространенными дерматозами, ассоциированными с ней / Э. Н. Солошенко, З. М. Шевченко, Т. П. Ярмак [и др.] // Дерматологія та венерологія. – 2018. – № 3. – С. 93.
69. Кабанова, Н. В. Патологические особенности эндогенной интоксикации при артериальной гипертензии у беременных / Н. В. Кабанова // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 31–35.
70. Кабдунасова Р. К. Современное состояние проблемы артериальной гипертензии у беременных женщин в зарубежных странах и Казахстане (обзор литературы) / Р. К. Кабдунасова, Г. М. Камалбекова // Валеология : Здоровье, Болезнь, Выздоровление. – 2022. – № 1. – С. 73-77.
71. Калиматова, Д. М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях / Д. М. Калиматова, Е. П. Шатунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1(86). – С. 21–25.
72. Катестатин - новый регулятор сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / А. М. Чаулин, А. Г. Александров, Л. С. Карслян [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5, № 6. – С. 129–136.

73. Каттаходжаева, М. Х. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии / М. Х. Каттаходжаева, Д. Ф. Гайбуллаева // Re-health journal. – 2020. – № 2–2(6). – С. 10–13.
74. Кереева, З. Ш. Экстрагенитальная патология беременных, как фактор риска неблагоприятных исходов беременности / З. Ш. Кереева, С. Ж. Гаева, С. Ж. Азаматова // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. – 2017. – № 20–1. – С. 131–134.
75. Киселева, Н. И. Дисфункция эндотелия при гестозе : патогенез, диагностика, лечение / Н. И. Киселева // Охрана материнства и детства. – 2011. – Т. 1, № 7. – С. 49–56.
76. Клименченко, Н. И. Артериальная гипертензия и беременность / Н. И. Клименченко // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – № 2(16). – С. 55–65. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertenziya-i-beremennost-1>
77. Клинико-иммуноморфологические особенности повреждений печени при тяжелой преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев, А. А. Кокин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 481–489. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-beremennosti-i-rodorazresheniya-u-zhenschin-s-gipertenzivnymi-rasstroystvami>
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-preeklampsii-u-beremennyh-s-hronicheskoy-arterialnoy-gipertenziey> (дата обращения: 09.08.2022).
78. Клинико-anamnestические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н. Е. Кан, Л. А. Беднягин, Н. В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 39–44. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.39-44>
79. Кобалава, Ж. Д. Защита сосудистой стенки с использованием комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. А. Рубанова // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 624–628.
80. Козлов, В. И. Развитие системы микроциркуляции / В. И. Козлов. – Москва : РУДН, 2012. – 314 с.

81. Козловский, В. И. Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией / В. И. Козловский, О. П. Сероухова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 5–11.
82. Колесников, С. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей / С. И. Колесников, Б. Я. Власов, Л. И. Колесникова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 237–241.
83. Комплексная оценка коррекции триметазидином морфофункциональных нарушений при АДМА-подобной преэклампсии / О. Е. Анциферова, А. В. Юракова, Т. И. Локтева [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 103–108.
84. Кораблина, Н. А. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови у беременных высокого риска развития гестоза / Н. А. Кораблина, В. В. Парейшвили, М. А. Еремина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 6. – С. 262–267.
85. Критерии степени тяжести преэклампсии / Н. В. Любичкая, И. А. Агаркова, Г. В. Знобищева [и др.] // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи : актуальные вопросы гематологии : сборник научных работ научно-практической конференции. – Самара, 2017. – С. 252–255.
86. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – Москва : Медицина, 2005. – 256 с.
87. Крупаткин, А. И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции / А. И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83–99.
88. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – стереотип изд. – Москва : URSS, cop. 2020. – 496 с.: ил.; 22 см.; ISBN 978-5-9710-7795-4

89. Крупаткин, А. И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем / А. И. Крупаткин // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 5. – С. 103–114.
90. Кузнецова, И. В. Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией / И. В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, № 22. – С. 23.
91. Куликов, С. А. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у беременных с гестозом : автореф. дис... к.м.н. : 14.01.01 / Куликов Сергей Александрович. – Иваново, 2011. – 17 с.
92. Курочка, М. П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М. П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 230–234.
93. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови : методическое пособие для врачей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. – Москва, 2012. – 32 с.
94. Лапитан, Д. Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы / Д. Г. Лапитан, Д. А. Рогаткин // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 249–259.
95. Леваков, С. А. Роль свободнорадикального окисления и несостоятельной антиоксидантной защиты в патогенезе преэклампсии / С. А. Леваков, Н. А. Габитова // Лечение и профилактика. – 2015. – № 3. – С. 50–55.
96. Липиды при преэклампсии : патогенетические параллели с атеросклерозом / В. И. Щербаков, Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, А. В. Ширинская // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 163–169.
97. Лысенко, Л. В. Оптимизация ведения беременности и родов при анемии: автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Лысенко Лариса Владимировна. – Волгоград, 2019. – 14 с.

98. Макаров, О. В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 35–42.
99. Мальцева, Л. И. Генетические аспекты гестоза / Л. И. Мальцева, Т. В. Павлова // Практическая медицина. – 2011. – № 6(54). – С. 7–11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-gestoza> (дата обращения: 16.05.2022).
100. Маркеры эндотелиальной дисфункции : патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41.
101. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г. В. Хлестова, А. О. Карапетян, М. Н. Шакая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 41–47.
102. Матризаева, Г. Д. Современное состояние проблемы и теорий развития преэклампсии как тяжелого осложнения беременности / Г. Д. Матризаева, М. М. Алимova, Т. А. Кличева // Вестник науки и образования. – 2019. – № 19– 2(73). – С. 72– 75.
103. Матюшевич, В. Б. Динамика параметров объема клеток крови при беременности / В. Б. Матюшевич, В. Г. Шамратова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2008. – № 1. – С. 45–47.
104. Медведев, Д. В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д. В. Медведев, В. И. Звягина // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 52–57.
105. Медведев, И. Н. Микрореологические параметры эритроцитов при артериальной гипертензии и дислипидемии на фоне комплексного гиполипидемического воздействия / И. Н. Медведев // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 13–17.
106. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский

- медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-kak-tsentralnoe-zveno-patogeneza-hronicheskikh-bolezney> (дата обращения: 23.05.2022).
107. Метаболизм клеточных мембран у беременных женщин с преэклампсией / А. Т. Мусаев, Ш. М. Садуакасова, А. К. Турланова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 4. – С. 99–100.
108. Метаболический имиджинг в исследовании онкологических процессов (обзор) / М.М. Лукина, М.В. Ширманова, Т.Ф. Сергеева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 113–121. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-imidzhing-v-issledovanii-onkologicheskikh-protseessov-obzor> (дата обращения: 18.10.2022).
109. Методические подходы к оценке агрегации и поверхностных свойств тромбоцитов и эритроцитов / И. Н. Медведев, С. Ю. Завалишина, Е. Г. Краснова, Н. В. Кутафина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–1. – С. 117–120.
110. Механизмы микрореологических ответов эритроцитов на действие газотрансмиттеров-оксида азота и сероводорода / А. В. Муравьев, П. В. Михайлов, И. А. Тихомирова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 2. – С. 73–81.
111. Милюков, В. Е. Современные представления о морфофункциональной организации микроциркуляторного русла в почках / В. Е. Милюков, Д. Н. Телепанов // Морфологические ведомости. – 2008. – № 3–4. – С. 137–139.
112. Миома матки у больных молодого возраста : клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 16–20.
113. Моисеева, И. Е. Артериальная гипертензия у беременных в общей врачебной практике / И. Е. Моисеева // Российский семейный врач. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 15–20. doi: <https://doi.org/10.17816/RFD2019215-20>
114. Мравян, С. Р. Артериальная гипертензия и беременность / С. Р. Мравян // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 23. – С. 31–36.

115. Муминова, К. Т. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами / К. Т. Муминова, З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков // Доктор.Ру. – 209. – № 11(166). – С. 14–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21
116. Муравьев, А. В. Микроциркуляция и гемореология : точки взаимодействия / А. В. Муравьев, П. В. Михайлов, И. А. Тихомирова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 90–100.
117. Муравьев, А. В. Роль газовых медиаторов (CO, NO и H₂S) в регуляции кровообращения : анализ участия микрореологии клеток крови / А. В. Муравьев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 91–99.
118. Мурашко, Л. Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией / Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–1. – С. 22–25.
119. Назарова, А. В. Характеристика микроциркуляторных расстройств при гипертонической болезни во взаимосвязи с поражением органов-мишеней и сопутствующей ишемической болезнью сердца : автореф. дис.... к.м.н. : 14.01.04 / Назарова Анастасия Владимировна. – Иваново, 2015. – 16 с.
120. Назарова, А. О. Угрожающие преждевременные роды : новые механизмы, диагностика и прогнозирование : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 3.1.4. / Назарова Алла Олеговна. – Иваново, 2021. – 47 с.
121. Назарова, О. А. Поражение сосудов при артериальной гипертензии / О. А. Назарова, А. В. Назаров // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 60–66.
122. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме / В. И. Подзолков, Т. В. Королева, М. В. Писарев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 591–597.
123. Наумов, В. А. Лазерная доплеровская флоуметрия для оценки нарушений микроциркуляции у беременных с поздним гестозом / В. А. Наумов // Приме-

- нение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике : тезисы II всероссийского симпозиума. – Москва, 1998. – С. 77–79.
124. Небиеридзе, Д. В. Микроциркуляторные расстройства при артериальной гипертензии и перспективы их коррекции / Д. В. Небиеридзе, Е. В. Шилова, С. Н. Толпыгина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 28–32.
125. Нефедова, Д. Д. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) / Д. Д. Нефедова, В. А. Линде, М. А. Левкович // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 16–21.
126. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, С. М. Ибрагимова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 55–61. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061.
127. О взаимосвязи между биохимическими факторами эндотелиальной дисфункции, свободнорадикального окисления и морфометрическими показателями макулярной зоны при преэклампсии / О. В. Коленко, Н. В. Помыткина, Е. Л. Сорокин [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 2. – С. 39–47.
128. Оксидативный стресс и преэклампсия / А. А. Афанасьева, О. В. Смирнова, Н. В. Ржевская, Е. А. Мартюшова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 107–117.
129. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности / А. М. Красный, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. С. 90–94. doi:<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.90-94>
130. Омертаева, Д. Е. Перекисное окисление липидов у беременных с гестозом / Д. Е. Омертаева, Д. В. Вазенмиллер, Л. Б. Айтишева // Наука о жизни и здоровье. – 2017. – № 3. – С. 23–32.
131. Орлов, Л. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в медицинской практике / Л. В. Орлов // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 3. – С. 217–218.

132. Орлов, Ю. П. Обмен железа при анемии и преэклампсии (обзор литературы, часть i) / Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач, Н. В. Говорова // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 6. – С. 67–72.
133. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / И. Г. Никольская, Е. И. Прокопенко, С. В. Новикова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 52–69.
134. Особенности диагностики и лечения артериальной гипертензии у беременных, современное состояние проблемы / О. Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 1. – С. 16–22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-diagnostiki-i-lecheniya-arterialnoy-gipertenzii-u-beremennyh-sovremennoe-sostoyanie-problemy>
135. Особенности эластических свойств артерий и вариабельности ритма сердца у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств на фоне антигипертензивной терапии / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, А. И. Малышкина, О. В. Тихомирова // Медицинский альманах. – 2018. – № 6(57). – С. 65–71.
136. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии / В. Ф. Долгушина, В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 4–8.
137. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии / О. Н. Сергеева, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 599–603.
138. Патогенетические особенности течения преэклампсии на фоне ожирения (обзор литературы) / Р. Кажигаликызы, М. Б. Медельбекова, А. Д. Туреханова, Б.И. Имашева // Вестник КазНМУ. – 2020. – № 4. – С. 20–25. URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-osobennosti-techeniya-preeklampsii-na-fone-ozhireniya-obzor-literatury> (дата обращения: 09.08.2022).
139. Панащатенко, А. С. Клинико-диагностическое значение и функциональное состояние В-лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных : автореф. дис.... канд. мед. наук. : 3.1.4. / Панащатенко Анна Сергеевна. – Иваново, 2021. – 24 с.
 140. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете / Д. А. Куликов, А. А. Глазков, Ю. А. Ковалева [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 279–285.
 141. Пигарева, Ю. Н. Особенности микроциркуляторного русла кожи: механизмы регуляции и современные методы исследования / Ю. Н. Пигарева, А. Б. Салмина, Ю. В. Карачева // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 4. – С. 3–8.
 142. Плеханова, О. С. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения / О. С. Плеханова, Е. В. Парфенова, В. А. Ткачук // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 7. – С. 63–77.
 143. Показатель проницаемости эритроцитарных мембран в оценке функционального состояния организма / В. О. Мойсеенко, Л. И. Антоненко, Л. Л. Аршинникова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2007. – Т. 2, № 2(9). – С. 103–107.
 144. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии / О. В. Радьков, Л. Н. Киричкина, О. В. Сизова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27222> (дата обращения: 18.10.2022).
 145. Преэклампсия : факторы риска, критерии дифференциальной диагностики / И. А. Панова, А. В. Кудряшова, Е. А. Рокотянская, Р. И. Садов // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы V

- Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (27-28 ноября 2017 г., Иваново). – Иваново, 2017. – С. 102–104.
146. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде : клинические рекомендации / под ред. З. С. Ходжаевой [и др.]. – М., 2021. – 81 с.
147. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году / И. С. Сидорова, О. С. Филиппов, Н. А. Никитина, Е. В. Гусева // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 4. – С. 11–18.
148. Прогнозирование и лабораторная диагностика гипертензивных расстройств при беременности / А. А. Балущкина, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 89–94.
149. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии / Л. Р. Зарипова, Т. В. Галина, Т. П. Голикова, А. С. Гондаренко // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2012. – № 6. – С. 15–22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-i-rannaya-diagnostika-preeklampsii>
150. Прокопенко, В. М. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции / В. М. Прокопенко, Н. Г. Павлова, А. В. Арутюнян // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2010. – Т. 59, Вып. 5. – С. 56–62.
151. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Л. В. Боровкова, С. О. Колобова, Д. К. Черневский [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2018. – № 6(57). – С. 60–64.
152. Пустотина, О. А. Артериальная гипертензия у беременных : диагностика, лечение, профилактика осложнений / О. А. Пустотина // *Фарматека*. – 2017. – № 3(336). – С. 12–21.
153. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией / П. А. Глазкова, С. А. Терпигорев, Д. А. Куликов [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 74–83.

154. Путилина, М. В. Практическая эндотелиология. Что необходимо знать врачу-клиницисту о диагностике и коррекции дисфункции эндотелия? / М. В. Путилина // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 3. – С. 70.
155. Радайкина, О. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О. Г. Радайкина, А. П. Власов, Н. А. Мышкина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 8–17.
156. Радьков, О. В. Микроциркуляция и эндотелиальная дисфункция при гестозе в зависимости от инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента / О. В. Радьков, М. Н. Калинин, В. В. Заварин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2011. – № 1. – С. 184–189.
157. Ранние и поздние преэклампсии : течение беременности, родов и перинатальные исходы / М. Я. Камилова, Д. М. Рахматуллоева, Г. К. Давлятова [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. – № 4(69). – С. 34–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannie-i-pozdnie-preeklampsii-techenie-beremennosti-rodov-i-perinatalnye-ishody>.
158. Ранняя и поздняя тяжелая преэклампсия : факторы риска / С. М. Ибрагимова, Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 8–8b.
159. Ремоделирование артерий эластического типа при артериальной гипертензии. Новые диагностические подходы / Е. С. Павочкина, Н. Ф. Берестень, Н. В. Мещанкина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 22(319). – С. 32–37.
160. Репродуктивное здоровье и кардиометаболический риск / В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, В. С. Чулков, Е. Е. Минина // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 4(112). – С. 13–21.
161. Рокотянская, Е. А. Особенности состояния эндотелия сосудов и микроциркуляторного русла у беременных женщин с анемией легкой степени тяжести : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 / Рокотянская Елена Аркадьевна. – Иваново, 2009. – 21 с.

162. Рокотянская, Е. А. Патогенетическое обоснование персонифицированной программы ведения беременных женщин при гипертензивных расстройствах : автореф. дис. д-ра мед. наук / Рокотянская Елена Аркадьевна. – Иваново, 2019. – 484 с.
163. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах / А. Г. Васильев, К. В. Морозова, Т. В. Брус [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 44–59.
164. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) / Ф. Б. Кокоева, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 7–10.
165. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии : обзор данных метаанализов / Е. А. Трифонова, Т. В. Габидулина, И. Ю. Бухарина, В. А. Степанов // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 8–14.
166. Роненсон, А. М. Волемиические и гемодинамические изменения у беременных, рожениц и родильниц / А. М. Роненсон, Е. М. Шифман, А. В. Куликов // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 4–8.
167. Рыжков, И. А. Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере / И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. С. Новодержкина // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 18–27.
168. Сергеева, О. Н. Особенности клеточного состава периферической крови у беременных с гестозом / О. Н. Сергеева, Т. Н. Глухова, Е. Понукалина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 634–634.
169. Сероводород восстанавливает когнитивные функции у взрослых крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией снижая оксидативный стресс / О. Яковлева, К. Богатова, А. Зиганшина [и др.] // Первый национальный конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке: сборник научных трудов. – Москва, 2021. – С. 702–704.

170. Сероводород снижает уровень оксидативного стресса в клетках гиппокампа у крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией / К. С. Богатова, Е. Д. Курмашова, О. В. Яковлева [и др.] // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация : сборник статей. Том 2 / под редакцией А. В. Бережнова, В. П. Зинченко. – Пушкино, 2021. – С. 604–609.
171. Сидоренко, В. Н. Предикторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии / В. Н. Сидоренко, Л. И. Зенько // Медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 15–21.
172. Сидоров, В. В. Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы / В. В. Сидоров, Ю. Л. Рыбаков, В. М. Гукасов // Инноватика и экспертиза : научные труды. – 2018. – № 1(22). – С. 135–142.
173. Сидорова, И. С. Преэклампсия или гестоз : возможен ли компромисс? Продолжаем общественное обсуждение проблемы / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2013. – № 2. – С. 17–24.
174. Сидорова, И. С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 72–78.
175. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией и гемореологические эффекты антигипертензивных средств / А. Ю. Шаманаев, О. И. Алиев, А. М. Анищенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 97–102.
176. Система комплемента при беременности, осложненной преэклампсией / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 5–12.
177. Ситдикова, Г. Ф. Газомедиаторы : от токсических эффектов к регуляции клеточных функций и использованию в клинике / Г. Ф. Ситдикова, А. В. Яковлев, А. Л. Зефирова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 185–200.

178. Смирнова, Е. В. Клинико-иммунологические факторы формирования гипертензивных расстройств при беременности: автореф. дис.... к.м.н. : 14.01.01 / Смирнова Елена Владимировна. – Иваново, 2016. – 13 с.
179. Современное представление о системе микроциркуляции и клинико-гемодинамические варианты ее нарушений у больных гипертонической болезнью / О. С. Малышева, К. С. Шуленин, Д. В. Черкашин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 3(51). – С. 191–194.
180. Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности / Т. Н. Глухова, Н. П. Чеснокова, И. Е. Рогожина, О. Н. Сергеева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 2. – С. 12–32.
181. Современные представления о патогенетических механизмах развития преэклампсии при беременности (обзор литературы) / А. Э. Каспарова, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Л. А. Сус // Вестник СурГУ. Медицина. – 2011. – № 1(7). – С. 50–56.
182. Соколова, И. А. Агрегация эритроцитов / И. А. Соколова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 4–26.
183. Стандартное лечение в коррекции структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных с гестозом / Т. И. Мирошниченко, А. А. Конопля, И. Н. Медведева [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – № 16(135). – С. 55–57.
184. Степанова, Р. Н. Преэклампсия, эклампсия : терминология и классификации / Р. Н. Степанова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 41–46.
185. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза / М. К. Боровская, Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 3(73). – С. 334–354.
186. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях гипертонической болезни и способы их фармакологической коррекции / Е. В. Гаврилюк, Ю. И. Сулова, К. А. Пёхова, Н. А. Быстрова // Научные ведомости Белгород-

- ского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22–1(141). – С. 91–94. У тебя было название : Актуальные проблемы медицины, но в 2012 году журнал назывался: Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.
187. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при аденомиозе / А. А. Конопля, О. Ю. Иванова, О. В. Телегина, А. И. Конопля // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 4–8.
188. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская, А. А. Щендрыгина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 49–56.
189. Сукманский, О. И. Газотрансммиттеры : физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний / О. И. Сукманский, В. П. Реутов // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47, № 3. – С. 30–58.
190. Сюддюкова, Е. Г. Роль гематологических показателей в ранней предикции преэклампсии / Е. Г. Сюддюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 51–58.
191. Технологии прогнозирования преэклампсии / Е. А. Рокотянская, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 78–86.
192. Течение беременности, родов и состояние здоровья новорождённых после превентивного лечения гестозов у беременных группы риска / О. С. Однокозова, Л. В. Василенко, Н. И. Зрячкин, О. И. Колбенев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 533–536.
193. Трибрат, Н. С. Современные представления о функционировании и регуляции процессов микроциркуляции / Н. С. Трибрат, Е. Н. Чуян // Тканевая микрогеомодинамика : влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения мил-

- лиметрового диапазона. Глава 2 / Е. Н. Чуйн, Н. С. Трибрат, М. Ю. Раваева, М. Н. Ананченко. – Симферополь, 2017. – С. 43–73.
194. Тяжелая преэклампсия и задержка роста плода : отдаленные прогнозы для матерей и потомства / Е. Л. Долгополова, Н. А. Ломова, А. Л. Караваева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 100–107.
195. Тяжелая преэклампсия и мутация в гене HNF4A (MODY1) : клиническое описание / В. М. Гурьева, М. Е. Яблокова, Ф. Ф. Бурумкулова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 3. – С. 282–288. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-282-288HNF4A
196. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? / Д. А. Рогаткин, П. А. Глазкова, Д. А. Куликов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 7. – С. 662–668.
197. Фаррахова, К. Л. Беременность и роды у женщин старшего репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / К. Л. Фаррахова, Н. М. Пашаева, И. В. Фомина // Фундаментальная наука в современной медицине – 2018 : сборник материалов сателитной дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Минск 2 февраля 2018 г.) / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной, Т. В. Горлачёвой, Ф. И. Висмонта. – Минск : БГМУ, 2018. – С. 568–570. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
198. Фаткуллин, И. Ф. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке динамики микроциркуляции при отеках беременных / И. Ф. Фаткуллин, Л. В. Орлов, Р. И. Габидуллина // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 4. – С. 289–293.
199. Фаттахов, В. В. Неинвазивные методы выявления микроваскулярной патологии / В. В. Фаттахов, Н. В. Максумова // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 43–48.
200. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 49–60.

201. Федорович, А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26.
202. Федосеев, Е. Н. Экспериментальное исследование сорбционных свойств эритроцитов / Е. Н. Федосеев, О. О. Шаповалова, Е. А. Шамрова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 71–75.
203. Филипова Е. С. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в I триместре беременности. Оценка эффективности применения аспирина для профилактики преэклампсии / Е. С. Филиппова // Студент года 2021 : сборник статей Международного учебно-исследовательского конкурса в 6-ти частях. – Петрозаводск, 2021. – С. 36–50.
204. Фомина, М. П. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями / М. П. Фомина, Т. С. Дивакова, Л. Д. Ржеусская // Медицинские новости. – 2014. – № 3(234). – С. 63–67.
205. Фридман, Т. М. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у беременных с артериальной гипертензией / Т. М. Фридман, Ю. П. Торсунова, А. Д. Пастухов // Современная наука : актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 11. – С. 193–199.
206. Халилов, Р. А. Состояние прооксидантно-антиоксидантного статуса и морфофункциональные характеристики эритроцитов крови беременных женщин при гестозе различной степени тяжести / Р. А. Халилов, А. М. Джафарова, М. Д. Астаева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 333.
207. Характер воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 10. – С. 692–696. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-10-692-696

208. Хасан, С. Х. М. Особенности течения беременности и родоразрешения у женщин с гипертензивными расстройствами / С. Х. М. Хасан // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 558–563.
209. Хлипунова, Д. А. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных : автореф. дис.... к.м.н. : 14.01.01 / Хлипунова Дарья Александровна. – Иваново, 2015. – 21 с.
210. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия : парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4–11.
211. Ходосовский, М. Н. Влияние донора сероводорода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 22–26.
212. Хроническая артериальная гипертензия у беременных : прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии / О. В. Сизова, О. В. Радьков, С. В. Колбасников, Е. К. Парамонова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 6. – С. 25–30.
213. Хроническая гипоксия как один из факторов повышенной флуоресценции эндогенных порфиринов в живых биологических тканях / Р. В. Горенков, В. Н. Карпов, Д. А. Рогаткин, В. И. Шумский // Биофизика. – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 711–717.
214. Царева, С. Н. Роль абдоминального ожирения у беременных в формировании плацентарной недостаточности и преэклампсии / С. Н. Царева, В. П. Царев // Медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 28–32.
215. Цхай, В. Б. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных / В. Б. Цхай, Н. М. Яметова, М. Я. Домрачева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 49–55. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.049-055.

216. Черток, В. М. Новые нейротрансмиттеры и их роль в центральных механизмах регуляции кровообращения / В. М. Черток, А. Е. Коцюба // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 4(54). – С. 27–38.
217. Чулков, В. С. Оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложнениями беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 76–78.
218. Чуян, Е. Н. Биофизические методы исследования процессов микроциркуляции / Е. Н. Чуян, М. Н. Ананченко, Н. С. Трибрат // Тканевая микрогемодинамика : влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Глава 3 / Е. Н. Чуян, Н. С. Трибрат, М. Ю. Раваева, М. Н. Ананченко. – Симферополь, 2017. – С. 74–134.
219. Шахбазова, Н. А. Оценка значимости факторов риска гипертензивных состояний, вызванных беременностью / Н. А. Шахбазова // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 97–100.
220. Шевченко, О. П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция) / О. П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 11. – С. 25–32.
221. Шелехин, А. П. Роль молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии / А. П. Шелехин, О. Р. Баев, А. М. Красный // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 22–28.
222. Шинкин, М. В. Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия как методы оценки доклинических проявлений синдрома диабетической стопы / М. В. Шинкин, Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 18. – С. 6–12.
223. Шишкин, М. В. Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия как методы оценки доклинических проявлений синдрома диабетической стопы / М. В. Шишкин, Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 18. – С. 6–12.

224. Шорманова, Л. Ж. Возможности прогнозирования преэклампсии в современной медицине / Л. Ж. Шорманова, Г. У. Ахмедьянова // Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление. – 2022. – № 2. – С. 110–115.
225. Эволюция тренда исследований гомоцистеина в кардиологической практике / О. Э. Султанова, Е. Н. Чернышева, А. В. Коханов, И. В. Севостьянова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 156.
226. Эффективность кислородного обмена после лазерофореза различных гелей на основе гиалуроновой кислоты / С. В. Москвин, Е. В. Антипов, Е. Г. Зарубина [и др.] // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 15–19.
227. Юпатов, Е. Ю. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы / Е. Ю. Юпатов, Т. Е. Курманбаев, Ю. Л. Тимошкова // Русский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 20–23.
228. Юсупова, З. С. Современные представления о преэклампсии — патогенез, диагностика, прогнозирование / З. С. Юсупова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 45–51.
229. Adam, I. Red cell distribution width and preeclampsia : a systematic review and meta-analysis / I. Adam, T. K. Mutabingwa, E. M. Malik // Clin. Hypertens. – 2019. – Vol. 25. – P. 15. doi: 10.1186/s40885-019-0119-7.
230. Ahmed A., Rezai H. Broadway-Stringer S. Evidence-based revised view of the pathophysiology of preeclampsia. Hypertension: From Basic Research to Clinical Practice. Springer International Publishing. 2017. – P. 355–374. doi: 10.1007/5584_2016_168
231. Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late-and Early-Onset Preeclampsia? / M. A. R. de Freitas, A. V. da Costa, L. A. de Medeiros [et al.] // Obstetrics and gynecology international. – 2018. – Vol. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9628726>
232. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy : systematic review and meta-analyses / H. J. Chih, F. T. S. Elias, L. Gaudet, M. P. Velez // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 449. doi:10.1186/s12884-021-03938-8

233. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia : an updated systematic review and meta-analysis / A. Almasi-Hashiani, R. Omani-Samani, M. Mohammadi [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 149. doi:10.1186/s12884-019-2291-x
234. Balasch, J. Delayed childbearing : effects on fertility and the outcome of pregnancy / J. Balasch, E. Gratacos // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 187–193.
235. Baskurt, O. K. Erythrocyte aggregation : basic aspects and clinical importance / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2013. – Vol. 53, № 1–2. – P. 23–37.
236. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications / S. M. Grandi, K. B. Filion, S. Yoon [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 8. – P. 1069–1079.
237. Chesley, L. C. Plasma and red cell volumes during pregnancy / L. C. Chesley // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1972. – Vol. 112, № 3. – P. 440–450.
238. Chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in normal pregnancies / U. Syversen, S. L. Opsjøn, M. Stridsberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81, № 12. – P. 4470–4475. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954061.
239. Chromogranin A demonstrates higher expression in preeclamptic placentas than in normal pregnancy / M. Bralewska, L. Biesiada, M. Grzesiak [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–10.
240. Circulating levels of hydrogen sulphide negatively correlate to nitrite levels in gestational hypertensive and preeclamptic pregnant women / J. S. Possomato-Vieira, A. C. Palei, C. C. Pinto-Souza [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2021. – Vol. 48, № 9. – P. 1224–1230. doi: 10.1111/1440-1681.13534.
241. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile / S. Rana, W. T. Schnettler, C. Powe [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 189–201.

242. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy : systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K. E. Medcalf, A. L. Park, J. G. Ray // *BMJ*. – 2016. – Vol. 353. – P. i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
243. Collier, A. Y. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy / A. Y. Collier, L. A. Smith, S. A. Karumanchi // *Hum. Immunol.* – 2021. – Vol. 82, № 5. – P. 362–370. doi:10.1016/j.humimm.2021.01.004
244. Disruption in the regulation of immune responses in the placental subtype of preeclampsia / J. Geldenhuys, T. M. Rossouw, H. A. Lombaard [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1659.
245. Dymara-Konopka, W. The role of nitric oxide, ADMA, and homocysteine in the etiopathogenesis of preeclampsia / W. Dymara-Konopka, M. Laskowska // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 2757.
246. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction : a potential target to treat preeclampsia? / E. Pierik, J. R. Prins, H. van Goor [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 3098.
247. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine γ -lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia / K. Wang, S. Ahmad, M. Cai [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 25. – P. 2514–2522. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001631.
248. Ellis, C. G. The microcirculation as a functional system / C. G. Ellis, J. Jagger, M. Sharpe // *Crit. Care*. – 2005. – Vol. 9, Suppl. 4. – S3–S8. doi:10.1186/cc3751
249. Endothelial dysfunction and preeclampsia : role of oxidative stress / L. C. Sánchez-Aranguren, C. E. Prada, C. E. Riaño-Medina, M. Lopez // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372.
250. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria, F. Eltit, J. F. Santibanez [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2020. – Vol. 1866, № 2. – P. 165414.

251. End-stage renal disease after hypertensive disorders in pregnancy / C. C. Wu, S. H. Chen, C. H. Ho [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, № 2. – P. 147. e1–147. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.027.
252. English, F. A. Risk factors and effective management of preeclampsia / F. A. English, L. C. Kenny, F. P. McCarthy // *Integr. Blood Press Control.* – 2015. – Vol. 8. – P. 7–12.
253. eNOS deficiency acts through endothelin to aggravate sFlt-1–induced preeclampsia–like phenotype / F. Li, J. R. Hagaman, H. S. Kim [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 652–660.
254. Erythrocyte deformability and erythrocyte aggregation in preeclampsia / D. J. Pepple, M. R. Hardeman, A. M. Mullings, H. L. Reid // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2001. – Vol. 24, № 1. – P. 43–48.
255. Erythrocyte indices in patients with preeclampsia / S. N. Avcioglu, S. D. Sezer, S.O. Altinkaya [et al.] // *Meandros Medical And Dental Journal.* – 2016. – Vol. 16. – № 2. – P. 35–42.
256. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia : Young Investigator Award / T. Chaiworapongsa, R. Romero, J. Espinoza [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2004. – Vol. 190, № 6. – P. 1541–1547.
257. First trimester elevations of hematocrit, lipid peroxidation and nitrates in women with twin pregnancies who develop preeclampsia / D. Ramiro-Cortijo, M. de la Calle, P. Rodriguez-Rodriguez [et al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2020. – Vol. 22. – P. 132–135.
258. Flavahan, N. A. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon / N. A. Flavahan // *Nature Reviews Rheumatology.* – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 146–158.
259. Fluid shear stress regulates vascular remodeling via VEGFR-3 activation, although independently of its ligand, VEGF-C, in the uterus during pregnancy / Y. G. Park, J. Choi, H. K. Jung [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 1210–1216. doi:10.3892/ijmm.2017.3108

260. Galkina, E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2292–2301.
261. Giannakou, K. Genetic and non-genetic risk factors for preeclampsia : umbrella review of systematic reviews and metaanalyses of observational studies / K. Giannakou, E. Evangelou, S. I. Papatheodorou // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 720–730.
262. H₂S biogenesis by human cystathionine γ -lyase leads to the novel sulfur metabolites lanthionine and homolanthionine and is responsive to the grade of hyperhomocysteinemia / T. Chiku, D. Padovani, W. Zhu [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2009. – Vol. 284, № 17. – P. 11601–11612.
263. Haematocrit Value in Preeclampsia / S. K. Basak, K. Begum, M. Rashid [et al.] // *Bangladesh Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 80–85. <https://doi.org/10.3329/bjog.v30i2.30896>
264. Hajimorad, L. The association between serum ferritin and iron parameters with preeclampsia / L. Hajimorad, Z. Rahmani // *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences.* – 2014. – Vol. 24, № 118. – P. 81–89.
265. Hansson, S. R. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin / S. R. Hansson, Å. Nääv, L. Erlandsson // *Frontiers in physiology.* – 2015. – Vol. 5. – P. 516.
266. He, X. J. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia : a meta-analysis of cohort studies / X. J. He, R. Dai, C. L. Hu // *Obesity research & clinical practice.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 27–33.
267. Heilmann, L. Hemorheological changes in women with severe preeclampsia / L. Heilmann, W. Rath, K. Pollow // *Clinical hemorheology and microcirculation.* – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 49–58.
268. Heme oxygenases in pregnancy II : HO- 2 is downregulated in human pathologic pregnancies / A. C. Zenclussen, E. Lim, S. Knoeller [et al.] // *American journal of reproductive immunology.* – 2003. – Vol. 50, № 1. – P. 66–76.
269. Hemorheological alterations of red blood cells induced by 450-nm and 520-nm laser radiation / R. Zhu, T. Avsievich, X. Su [et al.] // *Journal of Photochemistry and*

- Photobiology B: Biology. – 2022. – Vol. 230. – P. 112438. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2022.112438.
270. Hernández-Díaz, S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies : prospective cohort study / S. Hernández-Díaz, S. Toh, S. Cnattingius // *Bmj*. – 2009. – Vol. 338. – P. 1–5. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2255>
271. Human trophoblast invasion : new and unexpected routes and functions / G. Moser, K. Windsperger, J. Pollheimer [et al.] // *Histochemistry and cell biology*. – 2018. – Vol. 150, № 4. – P. 361–370. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1699-0>
272. Hung, T. H. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia / T. H. Hung, T. T. Hsieh, S. F. Chen // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 12. – P. 201–206. doi:10.1016/j.preghy.2017.09.003
273. Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats / L. Chang, B. Geng, Yu. Fang [et al.] // *Amino acids*. 2008. Vol. 34, № 4. – P. 573–585.
274. Hydrogen sulfide and vascular regulation - an update / B. Lv, S. Chen, C. Tang [et al.] // *J. Adv. Res.* – 2020. – Vol. 27. – P. 85–97. doi:10.1016/j.jare.2020.05.007
275. Hydrogen sulfide delays LPS-induced preterm birth in mice via antiinflammatory pathways / W. Liu, C. Xu, X. You [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – e0152838. – DOI: 10.1371/journal.pone.0152838.
276. Hydrogen Sulfide Inhibits L-Type Calcium Currents Depending upon the Protein Sulfhydryl State in Rat Cardiomyocytes / R. Zhang, Y. Sun, H. Tsai [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – e37073.
277. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage / K. Qu, C. P. L. H. Chen, B. Halliwell [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, № 3. – P. 889–893.
278. Hypertension, G. Preeclampsia : ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222 / G. Hypertension // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, № 6. – P. e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892.
279. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring / A. Fraser, S. M. Nelson, C. Macdonald-Wallis [et al.] // *Hypertension*. –

2013. – Vol. 62, № 3. – P. 614–620.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01513
280. Impaired neurovascular reactivity in the microvasculature of pregnant women with preeclampsia / K. F. Agra, I. E. A. Pontes, J. R. da Silva Jr. [et al.] // *Microcirculation*. – 2017. – Vol. 24, № 7. P. 1–19.
281. Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia / Y. Nakabayashi, A. Nakashima, O. Yoshino [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2016. – Vol. 114. – P. 65–74.
282. Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia / R. E. Bohiltea, M. M. Cirstoiu, N. Turcan [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 261. doi:10.3892/etm.2021.9691
283. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia : systematic review and meta-analysis / G. Cormick, A. P. Betran, A. Ciapponi [et al.] // *Reproductive health*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 1–10.
284. Iron status parameters in preeclamptic women / I.A. Siddiqui, A. Jaleel, H. M. F. A. Kadri [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2011. – Vol. 284. – P. 587–591.
<https://doi.org/10.1007/s00404-010-1728-2>
285. Islam, M. S. Hypertension: from basic research to clinical practice. Volume 2 (Advances in Internal Medicine): Springer, 1st ed. – 2017. – 631 p.
286. Jacob, M. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation / M. Jacob, D. Chappell, B. F. Becker // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 319. doi:10.1186/s13054-016-1485-0
287. Jauniaux, E. Placental-related diseases of pregnancy : involvement of oxidative stress and implications in human evolution / E. Jauniaux, L. Poston, G. J. Burton // *Hum Reprod Update*. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 747–755.
288. Karemore, M. N. Zeta potential as a novel diagnostic tool for preeclampsia / M. N. Karemore, J. G. Avari // *Pregnancy hypertension*. – 2018. – Vol. 13. – P. 187–197.

289. Kattah, A. Preeclampsia and Kidney Disease : Deciphering Cause and Effect / A. Kattah // *Curr Hypertens.* – 2020. – Vol. 22, № 11. – P. 1–11. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01099-1>
290. Kenny, L. C. Immunological tolerance, pregnancy, and preeclampsia : the roles of semen microbes and the father / L. C. Kenny, D. B. Kell // *Frontiers in medicine.* – 2018. – Vol. 4. – P. 239.
291. Kinetic characterization of recombinant human cystathionine β -synthase purified from *E. coli* / M. Belew, F. Quazi, W. Willmore, S. Aitken // *Protein Expression and Purification.* – 2009. – Vol. 64. – P. 139–145. Doi: 10.1016/j.pep.2008.10.012.
292. Korablina, N. A. Clinical and diagnostic significance of blood flow parameters by laser Doppler flowmetry in pregnant women with preeclampsia of mild and moderate severity / N. A. Korablina // *Contraception.* – 2013. – Vol. 87, № 4. – P. 16–23.
293. Lai, W. K. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction / W. K. Lai, M. Y. Kan // *Ann Nutr Metab.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 1–12. doi: 10.1159/000437098. Epub 2015 Jul 18. PMID: 26201664.
294. Liver and kidney function tests in normal and pre-eclamptic gestation—a comparison with non-gestational reference values / D. Makuyana, K. Mahomed, F. D. Shukusho, F. Majoko // *Cent. Afr. J. Med.* – 2002. – Vol. 48, № 5–6. – P. 55–59.
295. Lokki, A. I. The Immunogenetic Conundrum of Preeclampsia / A. I. Lokki, J. K. Heikkinen-Eloranta, H. Laivuori // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2630. doi:10.3389/fimmu.2018.02630
296. Mahata, S. K. Catestatin : a master regulator of cardiovascular functions / S. K. Mahata, M. Kiranmayi, N. R. Mahapatra // *Current Medicinal Chemistry.* – 2018. – Vol. 25, № 11. – P. 1352–1374.
297. Maternal age and adverse pregnancy outcome : a cohort study / A. Khalil, A. Syngelaki, N. Maiz [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 634–643.
298. Methods of endothelial function assessment : description and applications / A. S. Storch, de J. D. Mattos, R. Alves [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Sci.* – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 262–273.

299. Microcirculation in pregnancy / I. Abdo, R. B. George, M. Farrag [et al.] // *Physiological research*. – 2014. – Vol. 63, № 4. – P. 395.
300. Microvascular remodelling in preeclampsia : quantifying capillary rarefaction accurately and independently predicts preeclampsia / T. F. Antonios, V. Nama, D. Wang, I. T. Manyonda // *American journal of hypertension*. – 2013. – Vol. 26, № 9. – P. 1162–1169.
301. Nigra, A. D. Human erythrocytes : cytoskeleton and its origin / A. D. Nigra, C. H. Casale, V. S. Santander // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2020. – Vol. 77, № 9. – P. 1681–1694.
302. Non-obstetric complications in preeclampsia / K. Pankiewicz, E. Szczerba, T. Maciejewski [et al.] // *Menopause Rev*. – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. 99-109.
303. Oxidative stress : harms and benefits for human health / G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–13. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
304. Oxidative stress : normal pregnancy versus preeclampsia / D. I. Chiarello, C. Abad, D. Rojas [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2020. – Vol. 1866, № 2. – P. 165354.
305. Oxidative stress, antioxidant status and neurodevelopmental outcome in neonates born to pre-eclamptic mothers / S. Bharadwaj, B. Vishnu, V. Vickneswaran [et al.] // *Indian. J. Pediatr*. – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 351–357.
306. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia without severe feature among pregnant women managed at a tertiary referral hospital in urban Ethiopia / T. L. Belay, E. Yigezu, G. T. Feyissa [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. e0230638. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230638>
307. Paré, E. Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century / E. Paré, S. Parry, F. Thomas // *Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 763–770.
308. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta / M. K. Jena, N. R. Sharma, M. Petitt [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 953. <https://doi.org/10.3390/biom10060953>

309. Pathophysiology of preeclampsia : an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction / T. Tomimatsu, K. Mimura, M. Endo [et al.] // *Hypertension research*. – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 305–310.
310. Peripartum Investigation of Red Blood Cell Properties in Women Diagnosed with Early-Onset Preeclampsia / B. Csiszar, G. Galos, S. Funke [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 2714. doi:10.3390/cells10102714
311. Peripheral microcirculation during pregnancy and in women with pregnancy induced hypertension / P. Ohlmann, F. Jung, C. Mrowietz [et al.] // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2001. – Vol. 24, № 3. – P. 183–191.
312. Pittman, R. N. Oxygen transport in the microcirculation and its regulation / R. N. Pittman // *Microcirculation*. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 117–137. doi: 10.1111/micc.12017.
313. Popel, A. S. Microcirculation and hemorheology / A. S. Popel, P. C. Johnson // *Annual review of fluid mechanics*. – 2005. – Vol. 37. – P. 43.
314. Popov, D. An outlook on vascular hydrogen sulphide effects, signalling, and therapeutic potential / D. Popov // *Archives of physiology and biochemistry*. – 2013. – Vol. 119, № 5. – P. 189–194.
315. Preeclampsia : pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger, S. A. Karumanchi // *Circulation research*. – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1094–1112.
316. Preeclampsia : updates in pathogenesis, definitions, and guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115.
317. Preeclampsia Across Pregnancies and Associated Risk Factors : Findings From a High-Risk US Birth Cohort / S. M. Ogunwole, G. Mwinnyaa, X. Wang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 17. – P. e019612. doi:10.1161/JAHA.120.019612
318. Preeclampsia and assisted reproductive technologies : consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits / A. Tandberg, K.

- Klungsoyr, L. B. Romundstad, R. Skjaerven // *BJOG : An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 122, № 7. – P. 915–922.
319. Preeclampsia and future cardiovascular health : a systematic review and meta-analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C. S. Kwok [et al.] // *Circulation : Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. e003497.
320. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B. W. Mol, C. J. de Groot // *Early Hum Dev*. – 2016. – Vol. 102. – P. 47–50. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007.
321. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations : JACC state-of-the-art review / C. W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 14. – P. 1690–1702.
322. Pregnancy and birth outcomes among primiparae at very advanced maternal age: at what price? / A. Ben-David, S. Glasser, E. Schiff // *Maternal and child health J*. – 2016. – Vol. 20, №. 4. – P. 833-842.
323. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia / A. Hurrell, K. Duhig, B. Vandermolen, A. H. Shennan // *Fac Rev*. – 2020. – Vol. 9. – P. 10. doi:10.12703/b/9-10
324. Recurrence risk of a delivery before 34 weeks of pregnancy due to an early onset hypertensive disorder : a systematic review / J. Langenveld, S. Jansen, J. Van Der Post [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2010. – Vol. 27, № 07. – P. 565–571.
325. Redman, C. W. G. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity / C. W. G. Redman, A. C. Staff // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 213, № 4. – P. S9. e1–S9. e4.
326. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy / L. Teirilä, J. Heikkinen-Eloranta, J. Kotimaa [et al.] // *Seminars in immunology*. – Academic Press, 2019. – Vol. 45. – P. 101337.
327. Reinhart, W. H. Influence of red blood cell aggregation on perfusion of an artificial microvascular network / W. H. Reinhart, N. Z. Piety, S. S. Shevkoplyas // *Microcirculation*. – 2017. – Vol. 24, № 5. – P. e12317. doi:10.1111/micc.12317

328. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia / R. K. Kurt, Z. Aras, D. B. Silfeler [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 128–131.
329. Role of hydrogen sulfide in endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic approaches / V. Citi, A. Martelli, E. Gorica [et al.] // *Journal of Advanced Research*. – 2021. Vol. 27. – P. 99–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.015>
330. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide / H. J. Sun, Z. Y. Wu, X. W. Nie [et al.] // *Front. Pharmacol*. Vol. 10. – P. 1–15. doi: [10.3389/fphar.2019.01568](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568)
331. Rheologic results and their correlation to hemostatic changes in patients with moderate and severe preeclampsia : an observational cross-sectional study / A. A. Soliman, R. Csorba, A. Yilmaz [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2015. – Vol. 59, № 1. – P. 1–15. doi: [10.3233/CH-2012-1625](https://doi.org/10.3233/CH-2012-1625). PMID: 23089882.
332. Risk of preeclampsia and obstetric outcome in donor oocyte and autologous in vitro fertilization pregnancies / S. Simeone, C. Serena, M. P. Rambaldi [et al.] // *Minerva Ginecologica*. – 2014. – Vol. 68, № 1. – P. 9–14.
333. Risk of preeclampsia in pregnancies after assisted reproductive technology and ovarian stimulation / A. S. Martin, M. Monsour, J. F. Kawwass [et al.] // *Maternal and child health journal*. – 2016. – Vol. 20, № 10. – P. 2050–2056.
334. Rogers, S. Red Blood Cell Dysfunction in Critical Illness / S. Rogers, A. Doctor // *Crit Care Clin*. – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 267–292. doi:[10.1016/j.ccc.2019.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.008)
335. Roy, T. K. Effects of impaired microvascular flow regulation on metabolism-perfusion matching and organ function / T. K. Roy, T. W. Secomb // *Microcirculation*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – e12673. doi:[10.1111/micc.12673](https://doi.org/10.1111/micc.12673)
336. Schiffrin, E. L. Vascular remodeling in hypertension : mechanisms and treatment / E. L. Schiffrin // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 367–374.
337. Sen, P. Erythrocytic membrane anionic charge, sialic acid content, and their correlations with urinary glycosaminoglycans in preeclampsia and eclampsia / P. Sen, D. Ghosh, C. Sarkar // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2020. – Vol. 80, № 4. – P. 343–347. doi: [10.1080/00365513.2020.1750687](https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1750687).

338. Serum catestatin level is increased in women with preeclampsia / N. Tüten, O. Güralp, K. Gök [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 55–60.
339. Smith, R. P. A short history of hydrogen sulfide / R. P. Smith // *American Scientist*. – 2010. – Vol. 98. – P. 6–9. Doi: 10.1511/2010.82.6.
340. Spradley, F. T. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia / F. T. Spradley // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 1. – R5-R12. doi:10.1152/ajpregu.00440.2016
341. Spradley, F. T. Sympathetic nervous system control of vascular function and blood pressure during pregnancy and preeclampsia / F. T. Spradley // *Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 3. – P. 476–487. doi:10.1097/HJH.0000000000001901
342. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia : an update / A. C. Staff // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 134. – P. 1–10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004
343. Structural and functional changes in the microvasculature at the level of capillaries in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure), which can be observed during computer video capillaroscopy / Y. Belenkov, E. V. Privalova, Yu. A. Danilogorskaya [et al.] // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 49–56. Russian.
344. Structural capillary rarefaction and the onset of preeclampsia / V. Nama, I. T. Manyonda, J. Onwude, T. F. Antonios // *Obstetrics & Gynecology*. – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 967–974.
345. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness / J. M. Roberts, J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, № 5. – P. 1430–1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33775113; PMCID: PMC8103569.
346. Sympathetic nervous system activation and heart failure : current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers / J. A. Borovac, D. D'Amario, J. Bozic, D. Glavas // *World. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 373–408. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i8.373>.

347. Technologies for prediction of preeclampsia / E. A. Rokotyanskaya, I. A. Panova, A. I. Malyshkina [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 78–86. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.09>
348. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art / R. Esse, M. Barroso, I. Tavares de Almeida, R. Castro // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 867. Published 2019 Feb 17. doi:10.3390/ijms20040867
349. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia / D. McKinney, H. Boyd, A. Langager [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 3. – P. 395. e1–395.e7. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.050
350. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // *International journal of gynaecology and obstetrics : the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. – 2019. – Vol. 145, Suppl. 1. – P. 1–33. doi:10.1002/ijgo.12802
351. The methionine connection : homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats / E. Distrutti, A. Mencarelli, L. Santucci [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 659–667.
352. The prediction of preeclampsia and its association with hemoglobin and hematocrit in the first trimester of pregnancy / H. Pakniat, F. Movahed, A. Bahman, M. Azoor // *Biotechnology and Health Sciences*. – 2016. – Vol. 3, № 3. – P. 31–36.
353. The association of single nucleotide polymorphisms of the maternal cystathionine- β -synthase gene with early-onset preeclampsia / K. M. Holwerda, M.S. Weedon-Fekjar, A. C. Staff [et al.] // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 60–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.12.001>
354. The Quality of Clinical Maternal and Neonatal Healthcare – A Strategy for Identifying ‘Routine Care Signal Functions’ / S. Brenner, M. De Allegri, S. Gabrysch [et

- al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0123968.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123968>
355. The role of maternal serum catestatin in the evaluation of preeclampsia and fetal cardiac functions / M. Özalp, H. Yaman, Ö. Demir [et al.] // Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 272.
356. The state of microcirculation in hypertension / D. M. Kalandarov, D. B. Mirzakarimova, G. N. Primkulova [et al.] // European science review. – 2018. – Vol. 9–10, № 2. – P. 67–69.
357. Turbeville, H. R. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child / H. R. Turbeville, J. M. Sasser // American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2020. – Vol. 318, № 6. – P. F1315-F1326.
358. Vascular Dysfunction in Preeclampsia / M. A. Opichka, M. W. Rappelt, D. D. Gutterman [et al.] // Cells. - 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 3055. <https://doi.org/10.3390/cells10113055>
359. Yang, F. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface / F. Yang, Q. Zheng, L. Jin // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317. PMID: 31681264; PMCID: PMC6813251.
360. Yang, G. H 2 S and blood vessels : an overview / G. Yang, R. Wang // Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of Hydrogen Sulfide. – 2015. – P. 85–110.
361. Zhao, Y. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases / Y. Zhao, D. Zhu // Biomarkers in Medicine. – 2016. – Vol. 10, № 8. – P. 877–888. doi: 10.2217/bmm-2016-0086