

# Скрининговый метод диагностики гестационной эндотелиопатии

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер

Винницкий национальный медицинский университет им.Н.И. Пирогова

В статье освещены вопросы ранней (доклинической) диагностики гестационной эндотелиопатии (ГЭ) на основе определения соотношения альбуминурии/креатининурии у беременных в ранние сроки гестации с помощью скрининговой тест-системы «МикроальбуФан». ГЭ диагностировали при соотношении альбумина к креатинину в моче 3,4 мг/ммоль и выше. С целью подтверждения полученных данных проводили ультразвуковое исследование артерий с тестом Целерамера–Соренсена (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД). Проведенное исследование позволило доказать информативность и достоверность предлагаемого метода и рекомендовать его для скрининговой диагностики ГЭ.

**Ключевые слова:** гестационная эндотелиопатия, микроальбуминурия, эндотелийзависимая вазодилатация, «МикроальбуФан», Тивортин.

Проблема перинатальных потерь остается одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Перинатальные потери, показатель которых в целом и их отдельные составляющие (анте-, интра- и ранняя неонатальная смертность) остаются на высоком уровне, что наносит обществу значительный социальный (сокращая на 1–2 года среднюю продолжительность жизни) и экономический (уменьшая на 2–3% участие каждого поколения в процессе общественного производства) ущерб. Именно поэтому проблема снижения перинатальных потерь является не только медицинской, но и относится к категории общественных: определяет, с одной стороны, необходимость и актуальность оценки гибели плодов и новорожденных с социально-экономических и репродуктивно-демографических позиций, а с другой – межсекторальный характер мероприятий по профилактике перинатальных потерь [4, 5].

Внедрение в широкую клиническую практику основных положений концепции гетерогенности перинатальной патологии должно обеспечить обоснованный дифференцированный подход к адекватной диагностике, тактике лечения и профилактики. Возможности предотвращения перинатальных потерь прежде всего связаны с изучением основных механизмов патогенеза данного осложнения беременности и его ранней доклинической диагностики с целью осуществления профилактических и лечебных мероприятий. По данным литературы, ведущая роль в патогенезе перинатальных потерь отводится гестационной эндотелиопатии (ГЭ), термин, который впервые предложен акад. В.Н. Запорожаном в 2012 году [11]. Под ГЭ понимают повреждение эндотелия и нарушение физиологических процессов, обеспечивающих адекватное маточно-плацентарно-плодовое гемообеспечение, индуцированные беременностью либо возникающие на фоне беременности.

На сегодняшний день сформировался современный взгляд на сосудистый эндотелий как на динамичный, гетерогенный, диссеминированный орган, который обладает жизненно важными секреторными, синтетическими, метаболическими и иммунологическими функциями. Сосудистый эндотелий является непрерывным монослоем клеток, выстилающим люминальную поверхность кровеносных сосудов все-

го организма и отделяющих кровь от субэндотелиальных тканей. Суммарная внутренняя поверхность сосудистой стенки взрослого человека состоит примерно из 1–6 на  $10^{13}$  эндотелиальных клеток, покрывающих площадь до 7 м<sup>2</sup>, а их масса достигает 1,5–1,8 кг [1, 2].

Эндотелий принимает активное участие в ангиогенезе, который характерен для периода беременности, в регенерации эндометрия и в воспалительных процессах. Секретируя проколлаген, коллагеназу и эластин, эндотелий способствует синтезу элементов базальной мембраны, а также миграции и пролиферации клеточных элементов крови. Эндотелий обеспечивает гомеостаз путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов:

- тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- анатомического строения сосудов (синтез и ингибирование факторов пролиферации);
- гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных цитокинов).

В основе механизма, обеспечивающего постоянство маточно-плацентарного кровотока в ходе беременности, лежит снижение преплацентарного сопротивления току крови. Причем эти изменения наиболее значимы именно в мелких артериях мышечного типа диаметром 100–300 мкм, которые отвечают за системное сопротивление [7]. Плацентация начинается с взаимодействия цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4-й недели вневорсинчатый трофобласт постепенно инвазирует стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. Взаимодействие эндометрия и трофобласта определяется активностью гормонов и факторов роста. Децидуальные изменения регулируются уровнем эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста в ткани эндометрия. Проллиферативная активность трофобласта значительно зависит от прогестерона и пролактина. На следующем этапе формирования плаценты происходит трансформация спиральных артерий матки в маточно-плацентарные сосуды. Инвазия трофобласта распространяется в мнометральные сегменты спиральных артерий. Ко II триместру беременности эндотелиальный и гладкомышечный слои полностью замещаются фибриноидом. В результате этого сложного процесса оболочка спиральных артерий оказывается полностью лишенной гладкомышечных элементов и становится нечувствительной к действию различных эндотелиальных агентов. Описанные изменения являются неотъемлемым признаком нормальной беременности и получили название «фибриноидный некроз стенки». Завершение морфологических изменений спиральных артерий происходит к 16-й неделе и таким образом новообразованные плацентарные сосуды лишаются способности к сокращению. В результате ГЭ в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура и адренергическая иннервация и, следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы. Вследствие несоответствия потребностей кровоснабжения и перфузионных возможностей артериальной сети возникает ишемия плаценты. Недостаточное снабжение оксигенированной кровью

межворсинчатого пространства оказывает повторное повреждающее действие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта [15, 16]. В целом, при ГЭ имеет место дисбаланс сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции. Такая дисфункция потенцирует вазоспазм, тромбоз, инфильтрацию макрофагов и клеточную пролиферацию, что, в сущности, представляет собой воспаление и приводит к развитию таких осложнений беременности, как:

1. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.
2. Задержка внутриутробного развития плода (возможна и без симптомов гестоза).
3. Плацентарная дисфункция (снижение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения приводит впоследствии к осложнениям в ранний неонатальный период у новорожденных в виде нарушений мозгового кровообращения различной степени тяжести и гипоперфузии головного мозга).
4. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
5. Преждевременные роды.
6. Внутриутробная гибель плода.
7. Тяжелые осложнения послеродового периода.

Лечение беременных, у которых возникла описанная выше патология, нередко является бесперспективным, беременность прерывается, обуславливая рост репродуктивных и перинатальных потерь. Кроме того, недоступность непосредственного исследования структур эндотелия диктует необходимость поиска чувствительных методов определения признаков ГЭ в связи с ее важной ролью в генезе сосудистых нарушений у беременных с целью прогнозирования и оценки степени тяжести перинатальной патологии [14].

С другой стороны, профилактические и лечебные мероприятия, проведенные на доклиническом этапе в I триместре беременности у женщин с диагностированной ГЭ способствуют успешной пролонгации беременности, что позволит снизить риск перинатальной патологии до клинической манифестации приведенной выше патологии.

Оценка функции эндотелия до определенного времени также представляла собой проблему. Известны способы диагностики эндотелиальной дисфункции во время и вне беременности: ультразвуковой, биохимический, иммуногистохимический, биомикроскопический [6, 8, 10, 12, 13]. Методики реализации этих способов достаточно громоздки, нуждаются в значительных средствах, требуют дополнительной подготовки, не исключают субъективный элемент (например, при ультразвуковом исследовании), недостаточно точные и чувствительные (малый диапазон измерений при биомикроскопии и зависимость полученных данных от условий измерений, которые трудно учесть) или нуждаются в достаточно сложном техническом обеспечении проведения измерений и обработки результатов (иммуногистологический способ), могут вызывать ранение канала шейки матки и стенок матки (аспирация) и целый ряд разнообразных реакций женщины на проведение самой процедуры диагностики. Все это ограничивает возможности широкого использования этих способов, особенно среди беременных.

Измерение оксида азота в качестве маркера функции эндотелия было бы наиболее простым способом, но нестабильность молекулы резко ограничивает применение этого метода. Изучение же стабильных метаболитов оксида азота в плазме и моче нельзя рутинно применять в клинике в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию [7].

В результате ГЭ происходит повышение внутригломерулярного давления, вследствие чего гломерулярный барьер становится проницаем для мелкодисперсной (высокоселективной) фракции белка – альбуминов. В дальнейшем проис-

ходит усиление процессов фильтрации – гиперфильтрация – и увеличение поступления альбуминов в первичную мочу. Реабсорбция альбуминов в канальцах нефрона при формировании вторичной мочи имеет определенный порог, и при его превышении альбумины появляются в моче как следствие увеличенной профильтрованной фракции и ограниченной возможности реабсорбции [3].

Микроальбуминурия (МАУ) является одним из наиболее надежных и достоверных маркеров дисфункции эндотелиоцитов, отражающих высокую вероятность не только ухудшения функции почек, но и развития гестационной патологии. При уже развившихся акушерских осложнениях, МАУ отражает неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз. В то же время, для более корректной оценки МАУ клиницисты все чаще используют показатель соотношения альбумин/креатинин в моче. Измерение креатинина повышает точность интерпретации результатов, указывающих на МАУ [9].

**Цель исследования** – определение диагностического значения соотношения альбумин/креатинин в моче как доклинического маркера ГЭ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования были обследованы 84 беременные в сроке гестации от 5 до 11 нед без клинически манифестированной акушерской патологии. Средний возраст беременных составил  $24,3 \pm 2,4$  года. Исследование проводили на базе женской консультации Винницкого городского клинического родильного дома № 1.

Соотношения альбумин/креатинин в моче определяли при помощи диагностических тестовых лент «МикроальбуФан» производства Pliva Lachema Diagnostika [9].

Мы получали среднюю порцию мочи у беременных с 12.00 до 14.00 (после физической активности). Анализ проводили не позже 4 ч после сбора материала. Тест-полоску окунали в исследуемую мочу на 1–2 с, а результат оценивали через 60 с. Тест для измерения альбумина в моче основан на принципе изменения цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков. Тест для измерения креатинина основан на реакции креатинина с 3,5-динитробензойной кислотой в щелочной среде. В зависимости от концентрации альбумина и креатинина в моче цветовая зона индикатора на тестовой полоске приобретала соответствующую расцветку. Оценивание проводили путем сопоставления цветовой зоны индикатора на тестовой полоске с эталонной цветной шкалой, которая добавляется фирмой-производителем. На МАУ указывал результат отношения альбумина к креатинину 3,4–33,9 мг альбумина/ммоль креатинина (согласно инструкции) [9].

Для подтверждения ГЭ использовали ультразвуковое исследование артерий с тестом Целермаера–Соренсена, который согласно современным международным рекомендациям по ультразвуковому исследованию в 2006 г. был признан безопасным и высокоспецифичным для оценки степени выраженности дисфункции эндотелия. Методика основана на измерении диаметра артерий до и после создания реактивной гиперемии, которая обеспечивает повышение объемной скорости кровотока через сосуд [8].

За 48 ч до проведения исследования пациентке отменяли лекарственные препараты, которые могут влиять на тонус сосудов (спазмолитики, препараты прогестерона и магнезия). В день обследования пациентки не курили и не употребляли напитки, содержащие кофеин. С помощью ультразвукового аппарата фирмы Toshiba Xario XG и линейного датчика 12 МГц определяли в продольном срезе плечевой и задней большеберцовой артерии на уровне нижней трети плеча на 3 см проксимальнее медиального надмыщелка и на уровне

голеностопного сустава. Оценивали качество визуализации, их диаметр измеряли от линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки (в мм) в диастолу. Затем проводили пробу с реактивной гиперемией, артерии пережимали манжеткой манометра для измерения артериального давления, увеличивая давление на 50 мм рт.ст. от исходного систолического давления. Продолжительность окклюзии составляла 5 мин. После чего в фазе реактивной гиперемии (в течение 15 с после декомпрессии) регистрировали скорость кровотока 60 с после декомпрессии (фаза максимальной вазодилатации). Эндотелийзависимую дилатацию артерии вызывали реактивной гиперемией в ответ на прекращение кровотока манжеткой, которую накладывали проксимально от места измерения. Диаметр и скорость кровотока оценивали до и после компрессии артерий. Нормальной реакцией артерий на реактивную гиперемию считают дилатацию ее более 15%. Меньшая степень вазодилатации и парадоксальная вазоконстрикция считается патологической реакцией и свидетельствовала о ГЭ. Ультразвуковое исследование артерий с тестом Целермаера–Соренсена проведено на базе медицинского центра Медилюкс (г. Винница).

Для создания базы данных и статистической обработки полученных результатов использовали компьютерную программу STATISTICA® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft® Inc., США (2010). Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. За достоверную принимали разность средних при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам соотношения альбумин/креатинин в моче пациенток группы исследования разделили на две подгруппы. Первую (I) составили 36 беременных, у которых показатель соотношения альбуминурия/креатининурия составлял  $2,08 \pm 0,3$  мг/ммоль (подгруппа сравнения), вторую (II) – 48 беременных, у которых соотношение альбуминурия/креатининурия составило  $16,12 \pm 1,2$  мг/ммоль.

Соматический анамнез был достоверно отягощен во II подгруппе по отношению к I подгруппе. Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому и дисциркуляторному типу (анамнез) наблюдалась во II подгруппе пациенток в 54,2%, тогда как у пациенток I подгруппы (сравнения) – в 11,1% ( $p < 0,05$ ). Хронические заболевания мочевыводящих путей, по данным анамнеза наблюдались во II подгруппе у 29,2% пациенток, в подгруппе сравнения – у 8,3% беременных ( $p < 0,05$ ). Эндокринная патология наблюдалась в группе женщин с высоким показателем соотношения альбумин/креатинин в моче у 20,8%, в подгруппе сравнения – у 2,8% беременных ( $p < 0,05$ ).

Относительно наследственной патологии сердечно-сосудистой системы только 64,3% беременных, которые принимали участие в исследовании, смогли предоставить необходимую информацию. Основная часть пациенток с отягощенным наследственным анамнезом наблюдалась во II подгруппе. У 31,3% опрошенных женщин из этой подгруппы по материнской линии отмечались такие патологии сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз, аритмия и стенокардия.

Анализируя информацию относительно вредных привычек, мы пришли к выводу, что достоверной разницы между представителями различных подгрупп исследования не наблюдалось, как не наблюдались различия относительно условий жизни – 92,9% опрошенных были домохозяйками и проживали в удовлетворительных бытовых условиях.

Отягощенный гинекологический анамнез также наиболее часто отмечали у респондентов из II подгруппы. Нарушения овоарио-менструального цикла констатировали у 25,0% беременных, хронические заболевания внутренних половых

органов у 41,7% женщин, поликистоз яичников в анамнезе наблюдался в 16,7% и бесплодие – в 12,5%, соответственно для подгруппы сравнения 11,1% и 5,5% ( $p < 0,05$ ), бесплодие и поликистоз яичников не наблюдали в этой подгруппе. Кроме того, наиболее частым микробным агентом во II подгруппе исследования была хламидийная инфекция, что особенно важно, так как, по данным зарубежных исследователей, хламидии могут размножаться внутри эндотелиальных клеток и макрофагов, вызывая локальное воспаление.

При сравнении исходов предыдущих беременностей частота самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей и перинатальных потерь была достоверно выше во II подгруппе – 31,3%, 35,4% и 12,5% по сравнению с I подгруппой – 5,5%, 8,3% и 2,8% соответственно ( $p < 0,05$ ). Причем, хотелось бы отметить, что на долю антенатальной гибели плода приходилось 83,3%, 16,7% – интранатальная гибель. Учитывая высокий процент неразвивающейся беременности, можно сделать вывод, что функциональное состояние эндотелия играет важную роль и оказывает непосредственное влияние на систему мать–плацента–плод, начиная с самых ранних этапов ее становления, а особенно в период первой волны инвазии трофобласта.

Для верификации ГЭ была проведена проба с реактивной гиперемией плечевой и задней большеберцовой артерий с применением ультразвука высокого разрешения.

Из 48 пациенток II подгруппы исследования ГЭ была подтверждена в 87,5% (ЭЗВД  $\leq 10\%$ ), сомнительный тест ЭЗВД (10–15%) диагностировался у 4,2% беременных и у 8,3% обследованных с соотношением альбуминурия/креатининурия  $16,12 \pm 1,2$  мг/ммоль показатель ЭЗВД составлял  $\geq 15\%$ .

Среди беременных с показателем соотношения альбумин/креатинин в моче  $2,08 \pm 0,3$  мг/ммоль только у 16,7% опрошенных констатировали сомнительный тест ЭЗВД (10–15%), у 83,3% женщины наблюдали отрицательный тест ЭЗВД ( $\geq 15\%$ ).

Таким образом, неинвазивный метод количественного определения МАУ у беременных является одним из наиболее надежных и достоверных скрининговых тестов для доклинической диагностики ГЭ. «МикроальбуФан» – единственная диагностическая полоска в Украине, позволяющая измерять белок в моче в диапазоне концентраций от 0,01 г/л до 5 г/л; позволяет проводить параллельное измерение двух параметров: креатинина и альбумина; прост в использовании; обеспечивает быстрый результат – в течение 1 мин [9].

Своевременная ранняя диагностика ГЭ позволит предложить рациональные методы профилактики возникновения описанных выше осложнений беременности. С этой целью возможно использование эндотелиотропных аддитивов, содержащих L-аргинин, таких, как тивортин, который проявляет антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, антирадикальное действие, дезинтоксикационную активность, проявляет себя как активный регулятор промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, увеличивает продукцию и высвобождение NO, что способствует адекватному гемообеспечению и следовательно физиологическому течению беременности.

## ВЫВОДЫ

Экспресс-результаты, которые были получены с помощью тест-полосок «МикроальбуФан», свидетельствуют о целесообразности и перспективности скрининг-диагностики ГЭ по уровню соотношения альбумина к креатинину в моче. Этот метод можно использовать в амбулаторных условиях, он доступен, диагностическая ценность его велика, поскольку своевременно проведенное профилактическое лечение у беременных группы риска позволяет решать проблему многих сложнейших акушерских осложнений, перинатальных потерь и улучшать течение беременности в целом.

**Скринінговий метод діагностики гестаційної ендотеліопатії**

**Д.Г. Коньков, А.В. Старовер**

У статті висвітлено питання ранньої (доклінічної) діагностики гестаційної ендотеліопатії (ГЕ) на основі визначення співвідношення альбумінурії/креатинінурії у вагітних в ранні терміни гестації за допомогою скринінгової тест-системи «МікроальбуФан». ГЕ діагностували при співвідношенні альбуміну до креатиніну в сечі 3,4 мг/ммоль і вище. З метою підтвердження отриманих даних проводили ультразвукове дослідження артерій з тестом Целермаєра-Соренсена (ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД)). Проведене дослідження дозволило довести інформативність і достовірність запропонованого методу та рекомендувати його для скринінгової діагностики ГЕ.

**Ключові слова:** гестаційна ендотеліопатія, мікроальбумінурія, ендотелійзалежна вазодилатація, «МікроальбуФан», Тивортин.

**The screening test for diagnosis of gestational endotheliopathy**

**D. G. Konkov, A. V. Starover**

This article has been devoted the issues of early (preclinical) diagnosis of gestational endotheliopathy (ET) on the basis of determining the ratio between albuminuria / creatininuria among pregnant in the early gestational stages by using a screening test system «MicroalbuPHAN». Gestational endotheliopathy was diagnosed at a ratio of albumin to creatinine in the urine more than 3.4 mg/mmol. In order to confirm the data obtained was carried ultrasound Sorensen test (endothelium-depending vasodilatation (EDVD)). This study allowed us to prove the reliability of the proposed method and will recommend for screening diagnosis of ET.

**Key words:** gestational endotheliopathy, microalbuminuria, endothelium vasodilatation, «MicroalbuPHAN», Tivortin.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Эндотелий. Функция и дисфункция / Лулинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с.  
2. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slawik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2011. – Vol. 155. – P. 1–5.

3. Диагностическое и прогностическое значение микроальбуминурии у беременных группы риска по развитию преэклампсии / Макаров О.В., Волкова Е.В., Кожаткина М.А., Кушов Р.Х. // Вестник РГМУ. – 2009. – № 4. – С. 51–56.  
4. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, О.О. Процепко // Проблемы, дости-

жения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь. – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 157–160.

5. Коньков Д.Г. Особенности гемодинамического обеспечения беременности на фоне гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков // Таврический междисциплинарный журнал «История. Информатика. Биология». – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 1. – С. 158–161.

6. Декларационный патент на винахід № 50438 А Україна, МПК G01N 33/48, G01N 33/68. / Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції / Поливода С.М., Черепок О.О., Войтович О.В. № 2002010268; Заявл. 10.01.2002; Опубл. 15.10.2002.

7. Vanhoutte P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2006. – Vol. 39. – P. 3–12.

8. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 285. – P. 1111–1115.

9. <http://kiev.prom.ua/p217518-test-poloski-mikroalbufan.html>.

10. Патент на корисну модель № 25733 Україна, МПК А61В 5/02. / Спосіб прогнозування розвитку ендотеліальної дисфункції у фетоплацентарному комплексі у жінок з високим ризиком ускладненого перебігу вагітності на передгравідарному етапі / Климов В.А., № u200700529; Заявл. 19.01.2007; Опубл. 27.08.2007.

11. Декларационный патент на корисну модель Україна, МПК G01N 33/48 Спосіб доклінічної діагности-

ки гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В.М., Галич С.Р., Коньков Д.Г. № u201201377; Заявл. 09.02.2012.

12. Декларационный патент на корисну модель № 19927 Україна, МПК А61В 8/00. / Спосіб обробки ультразвукових зображень в доплерівському режимі для дослідження ендотеліальної дисфункції / Диниш О.Б., (UA); № u200604317; Заявл. 18.04.2006; Опубл. 15.01.2007.

13. Патент на корисну модель № 43977 Україна, МПК G01N 33/49, А61В 5/00 / Спосіб визначення дисфункції ендотелію / Фуштей І.М., UA; №u200903728; Заявл. 16.04.2009; Опубл. 10.09.2009.

14. Климов В.А. Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности / В.А. Климов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 25–28.

15. Стрюк Р.И. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных с артериальной гипертензией / Р.И. Стрюк, Ю.М. Бухонкина, В.А. Смирнова, Г.В. Чижова // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 18–22.

16. Sheppard S.J. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.J. Sheppard, R.A. Khalil // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2010. – 10 (1). – P. 33–41.

17. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study / E.B. Magnussen, L.J. Vatten, T.I. Lund-Nilsen [et al.] // BMJ. – 2007. – V. 335. Iss. 7627. – P. 978.