

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА

На правах рукописи

ДОБРОВОЛЬСКАЯ ИНЕССА ВИКТОРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ И ПЛОДА
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ**

14.01.01- Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание
ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.В. Игнатко

Москва – 2011

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IGF-1	- инсулиноподобный фактор роста
PIGF	- фактор роста плаценты
STV	- короткая вариабельность
VEGF	- сосудисто-эндотелиальный фактор роста
VEGFR-1	- растворимый рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста первого типа
АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АП	- артерия пуповины
АПП	- артерия паренхимы почек
АЦЗП	- артерия центральной зоны почки
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГДН	- гемодинамические нарушения
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДМК	- дисфункциональное маточное кровотечение
ИАЖ	- индекс амниотической жидкости
ИППП	- инфекции передающиеся половым путем
ИР	- индекс резистентности
ИФА	- иммуноферментный анализ
КГ	- кардиография
КДО	- конечный диастолический объем
КСК	- конечная скорость кровотока
КСО	- конечный систолический объем
КТГ	- кардиотокография
ЛЖ	- левый желудочек
МА	- маточная артерия
МНО	- международное нормализованное отношение
МОК	- минутный объем крови
МПК	- маточно-плацентарный кровоток
МПП	- мать-плацента-плод
ОГА	- отягощенный гинекологический анамнез
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПА	- почечная артерия
ПИ	- пульсационный индекс
ПН	- плацентарная недостаточность
СА	- спиральные артерии
САД	- систолическое артериальное давление
СВ	- сердечный выброс
СДО	- систоло-диастолическое отношение
СИ	- сердечный индекс
СЗРП	- синдром задержки роста плода

СМА	- средняя мозговая артерия
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
Ср.АД	- среднее артериальное давление
ССС	- сердечно-сосудистая система
СТГ	- соматотропный гормон
ТВАП	- терминальные ветви артерии пуповины
УИ	- ударный индекс
УО	- ударный объем
ФВ	- фракция выброса
ФР	- фактор роста
ЦМГ	- центральная материнская гемодинамика
ЦНС	- центральная нервная система
ЧСС	- частота сердечных сокращений

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕСТОЗА И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (обзор литературы)	12
I.1. Состояние центрального и регионарного кровообращения при физиологической беременности и при беременности протекающей на фоне гипертонической болезни.	13
I.2. Современные подходы к прогнозированию и ранней диагностике гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией	19
ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
II.1. Клиническая характеристика обследованных беременных	34
II.2. Методы исследования	52
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	70
III.1. Особенности течения и исходы беременности и родов у женщин с артериальной гипертензией по данным ретроспективного анализа	70
III.2. Особенности и взаимосвязь изменений центральной и периферической гемодинамики матери и плода на протяжении неосложненной беременности	75
III.3. Особенности центральной и периферической гемодинамики матери и плода при беременности протекающей на фоне артериальной гипертензии	84
III.4. Факторы роста при неосложненной беременности и, при развитии осложнений у беременных с артериальной гипертензией	99

III.4.1. Результаты исследования продукции инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) _____	100
III.4.2. Результаты исследования продукции плазменного рецептора сосудисто-эпителиального фактора роста (VEGFR-1) _____	103
III.4.3. Результаты исследования продукции плацентарного фактора роста (PIGF) _____	107
III.5. Сравнительный анализ исходов беременности и родов у женщин с гипертонической болезнью на фоне дифференцированной гипотензивной терапии _____	112
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ _____	119
ВЫВОДЫ _____	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ _____	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ _____	143

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы. Заболевания сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах занимают ведущее место среди причин заболеваемости и смертности населения. Гипертоническая болезнь - один из наиболее распространенных видов патологии ССС, и во всем мире носит масштабы пандемии. Распространенность этой патологии среди женщин России достигает 40,4% (Шальнова С. А. 2006). Разработка диагностики, профилактики и лечения ГБ крайне актуальна в современном мире в связи с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (Чазов Е.И., 2005; Оганов Р.Г., 2006). Важным аспектом этой проблемы является АГ при беременности, которая является наиболее значимой соматической патологией, играющей большую роль в структуре причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Ежегодно, во всем мире более 50 000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ (Report of the WHO for the 2000; Villar J., 2004). Частота ГБ во время беременности составляет 4-9%, и на протяжении последних лет отмечается тенденция к увеличению её частоты (Шехтман М.М., 2005; Бартош Л.Ф., 2007; Стрижаков А.Н., 2009). Перинатальная заболеваемость и смертность при беременности, протекающей на фоне ГБ, значительно превышают соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности (Шалина Р.И., 1995; Серов В.Н., 1997; Самсомян З.А., 2003; Стрижаков А.Н., 2009; Сидорова И.С., 2009; Mattar F., 2000; Campbell S., 2004). Такое осложнение беременности как гестоз у женщин, страдающих этой патологией, развивается от 36% до 86% (Демченко Е. Ю., 1996; Тимохина Т.Ф., 2003; Шехтман М.М., 2005). Различная частота гестоза объясняется в первую очередь стадией ГБ у беременной. АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии и массивных коагулопатических кровотечений (Макацария А.Д., 2010).

Вместе с тем проведенный клинический анализ случаев материнской смертности и тяжелых осложнений, связанных с АГ в период беременности, даже в развитых странах выявляет несоответствие действующим стандартам медицинской помощи в 46-62% случаев (Samangaya R.A. 2007; Zwart.J.J., 2008). Это свидетельствует, о необходимости ранней диагностики возможных при ГБ осложнений и своевременного проведения адекватной патогенетической терапии. Зачастую, ставится знак равенства между гестозом и ГБ. Окончательных и однозначных цифр по частоте встречаемости гестоза и хронической АГ нет (Бартош Л.Ф., 2007). Вероятно, это обусловлено отсутствием полноценной и исчерпывающей классификации гипертензивных состояний у беременных, различиями в интерпретации полученных клинических и лабораторных данных, и зачастую, гипердиагностикой гестоза.

Важнейшей задачей практического здравоохранения и медицинской науки является снижение перинатальной заболеваемости и смертности, в структуре которой одно из ведущих мест занимает ПН. По данным А.Н. Стрижакова и соавт. (2009) частота развития данного осложнения при АГ диагностируется у 45% беременных. Основными проявлениями ПН являются гипоксия и внутриутробная задержка роста плода, которые ведут к нарушению развития или повреждению ЦНС плода, снижают адаптационные механизмы в раннем неонатальном периоде, в последующем приводят к нарушению психомоторного и интеллектуального развития детей, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных на первом году жизни (Афанасьева Н. В., 2004). Эти данные послужили основанием для включения ПН в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти как основного диагноза патологического состояния плода и новорожденного. Частота заболеваемости новорожденных при ПН составляет 802‰ (Савченко И.Ю., 1992; Афанасьева Н. В., 2004; Стрижаков А.Н., 2009; Gifford R.W., 2000).

Имеются данные о том, что снижение МПК может служить одним из патогенетических факторов, способствующих повышению уровня АД (Мусаев

З.М., 1998; Рыбин М.В., 2007). В системе МПП при гипертензивных нарушениях создается порочный круг взаимных патологических изменений, при этом выраженность компенсаторно-приспособительных реакций определяется степенью тяжести патологического процесса.

В многокомпонентной системе метаболического обеспечения клеточной регуляции важная роль принадлежит ростовым факторам, обладающим аутокринными, паракринными, интракринными и эндокринными эффектами. С развитием учения о ФР возрос интерес к роли этих клеточных регуляторов в период гестации, их участию в процессах эмбриогенеза, плацентации (Стрижаков А.Н. и соавт., 2009; Hill D.J., 1998). В последние годы также доказано, что в формировании полноценной гемодинамической системы при беременности значительную роль играют ФР. С появлением учения о ФР, которые определяют будущие особенности развития плаценты, наметилось новое направление в изучении осложнений беременности (Ghosh D., 2000).

Диагностика, оценка степени тяжести заболевания, ведение беременности, родов и профилактика неблагоприятных материнских и перинатальных исходов при гестозе и ПН остается одной из наиболее актуальных проблем в современном акушерстве.

ГБ является фоновым заболеванием для возникновения целого ряда осложнений беременности, поэтому необходимо комплексное обследование беременных с первых недель гестации для своевременной коррекции нарушений. Решение таких вопросов является актуальным в акушерской практике и имеет важное социальное значение для рождения будущих здоровых поколений.

Следовательно, адекватный контроль и активное ведение беременности, родов и послеродового периода при АГ, ранняя диагностика осложнений гестации и нарушений состояния плода, а также подбор эффективной и безопасной терапии являются весьма актуальными и заслуживают самого пристального внимания.

Цель и задачи исследования.

Цель исследования: Разработать систему ведения беременных с АГ для профилактики, ранней диагностики и лечения гестоза и ПН на основании комплексного исследования параметров центральной гемодинамики и регионарного кровотока матери и плода, уровня ангиогенных факторов роста.

Задачи исследования:

1. изучить особенности течения беременности и исходы родов у беременных с АГ по данным ретроспективного исследования;
2. выявить особенности центральной гемодинамики и регионарного (почечного) кровотока у беременных с АГ с ранних сроков гестации;
3. изучить этапы формирования гемодинамической системы МПП, особенности кровообращения и роста плода при АГ с ранних сроков беременности;
4. оценить становление плодовой гемодинамики и состояние кровообращения в системе МПП у беременных с АГ в зависимости от параметров ЦМГ и продукции ангиогенных ФР;
5. изучить уровень растворимого плазменного рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста плаценты и инсулиноподобного фактора роста у женщин с АГ при неосложненной беременности, гестозе и ПН различной степени тяжести, определить роль их в патогенезе этих осложнений и оценке степени тяжести;
6. установить взаимосвязь данных эхокардиографического исследования и продукции рецептора сосудисто-эндотелиального факторов роста с развитием осложнений беременности при ГБ.
7. определить эффективность этиопатогенетической терапии гестоза и ПН у женщин с ГБ на основании определения уровня ангиогенных ФР;
8. оценить эффективность дифференцированной гипотензивной терапии и профилактики гестоза и ПН на основании комплексной оценки состояния матери и плода, при АГ в прогнозировании перинатальных исходов.

Научная новизна работы.

Впервые разработана система комплексного обследования беременных с АГ с первого триместра беременности на основании оценки состояния матери и плода с использованием данных: суточного мониторирования АД, изучения параметров почечного кровотока и центральной гемодинамики матери и плода, фетометрии с доплеровским исследованием артериального кровотока плода, определения ангиогенных ФР в сыворотке крови беременной. Определена динамика продукции ФР и их рецептора у беременных с ГБ при неосложненном течении беременности, а также при гестозе и ПН различной степени тяжести. Впервые показана четкая взаимосвязь между особенностями центральной и периферической гемодинамики беременных с АГ и продукцией ФР в начале II триместра гестации и частотой осложнений беременности – гестоза и ПН. Доказано, что наиболее неблагоприятным типом ЦМГ является гипокинетический с высокими значениями ОПСС, создающий крайне неблагоприятные гемодинамические условия для развития системы МПП. Уточнены особенности патогенеза гестоза и ПН у беременных с ГБ. На основании полученных результатов разработана система ведения беременных с ГБ, дифференцированный подход к профилактике, ранней диагностике и лечению гестоза и ПН на фоне данной патологии для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Практическая значимость.

Разработанная оценка показателей ангиогенных ФР, проводимая комплексно с эхокардиографическим, ультразвуковым и доплерометрическим исследованиями позволяет осуществлять мониторинг состояния фетоплацентарной системы у беременных с АГ начиная с 16 недель беременности. Предложенные критерии прогнозирования гестоза и ПН на основании определения показателей ангиогенных ФР позволяют своевременно проводить профилактику этих осложнений, а при развитии клинической картины – адекватно провести оценку степени тяжести, осуществлять контроль эффективности терапии и выбором рациональной акушерской тактики.

Адекватная, своевременная дифференцированная патогенетическая терапия ГБ наряду с разработанным подходом к профилактике гестоза и ПН позволяет прервать патологическую цепочку и снизить частоту данных осложнений, особенно тяжелых их форм, досрочного родоразрешения, и позволяет улучшить перинатальные исходы.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы.

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета (заведующий – академик РАМН, профессор А.Н.Стрижаков) Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова.

Клинические наблюдения и сбор материала проводились на базе кафедры в родильном доме при ГКБ №7 г. Москвы (главный врач – заслуженный врач РФ, В.А. Афанасьев) с 2008 по 2011 г.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Беременные с АГ представляют группы высокого риска развития гестоза и ПН, что требует своевременного начала гипотензивной терапии с учетом параметров ЦМГ, а также раннего выявления и лечения гестоза, ПН и СЗРП.
- Тактика ведения беременных с ГБ должна основываться на данных эхокардиографического исследования, проводимого не позднее 10 недель гестации, с определением типа ЦМГ и ОПСС; динамики АД по результатам суточного мониторинга, изучения становления кровообращения в системе МПП и особенностей гемодинамики плода, а также продукции факторов роста.
- Определение показателей уровня ФР в комплексе с эхокардиографией, ультразвуковой фетометрией, доплеровским исследованием кровотоков матери и плода, кардиотокографией позволяет прогнозировать развитие и оценивать степень тяжести гестоза и ПН, а также проводить оценку эффективности терапии, что позволяет своевременно решить вопросы акушерской тактики.

ГЛАВА I. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕСТОЗА И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (обзор литературы).

В настоящее время приоритетными задачами акушерства является не только безопасное материнство, то есть профилактика осложнений беременности и прогрессирования соматической патологии у беременной, но и обеспечение «здорового старта жизни» будущих поколений. Решение данных задач особое звучание приобрело в России за последние десятилетия. Демографический кризис в России на рубеже тысячелетий, явившийся результатом социальных, экономических и политических потрясений, характеризуется устойчивой депопуляцией, старением населения и сверхвысокой заболеваемостью всех возрастных групп. В этих условиях сохранение здоровья детей является приоритетной задачей социальной политики и фактором национальной безопасности.

Гипертоническая болезнь является фоновым заболеванием для развития осложнений беременности и родов и напрямую связана с материнской и перинатальной смертностью. В настоящее время классификация АГ - это предмет дискуссий, так как нет единых критериев и классификационных признаков АГ при беременности, нет терминологической базы.

В качестве критериев повышенного АД у беременных приняты (ВОЗ, 1999):

1. Стойкое повышение САД на 30мм рт. ст. и более;
2. Стойкое повышение ДАД на 15 мм рт. ст. и более;
3. АД выше 140/90 мм рт. ст. при измерении более 2-х раз в течение 6 часов;
4. Ср.АД выше 105 мм рт. ст.

При диагностике АГ достаточно наличие любого из перечисленных признаков. ДАД более 110 мм рт. ст. оказывает максимально неблагоприятное влияние на акушерские и перинатальные исходы (Храмова Л.С., 1995; Елисеев О.М., 1997; Самсолян З.А., 2003).

I.1. Состояние центрального и регионарного кровообращения при физиологической беременности и при беременности, протекающей на фоне гипертонической болезни.

Во время беременности к ССС предъявляются повышенные требования, обусловленные увеличением массы тела, включением дополнительного плацентарного кровообращения, усилением обменных процессов, направленных на обеспечение потребностей растущего плода и выведением продуктов его обмена (Schjetlein R., 1997; Moll W.Z., 2001).

Организм здоровой беременной справляется с представленными требованиями благодаря механизмам адаптации. Изменение гормонального статуса беременной, прежде всего увеличение синтезов эстрогенов и снижение чувствительности сосудов к ангиотензину, приводит к существенному уменьшению сосудистого сопротивления (Barbagallo M., 1995). Под влиянием хорионического гонадотропина уже с 5 недель беременности в яичниках резко увеличивается синтез эстрогенов, главным образом эстрадиола, а с 7 недель и эстриола. Они оказывают косвенный вазодилатационный эффект за счет повышения продукции оксида азота и простаглицлина (Sullivan J.M., 1995; Campbell S., 2004). Прогестерон, продукция которого возрастает после 7-8 недели беременности, расширяет сосуды, действуя подобно блокатору кальциевых каналов в гладкомышечных клетках артериол (Barbagallo M., 1995).

По данным R. Katz (1979), в начале гестационного процесса под влиянием эстрогенов происходит так же увеличение растяжимости волокон миокарда, что так же приводит к росту УО. Рост ОЦК вследствие гемодилюции сопровождается изменением производительности сердца. Во время беременности возникает утолщение задней стенки миокарда ЛЖ и незначительно увеличивается индекс его массы (Katz R., 1979; Valensise H., 2001). Увеличение объема плазмы по мере нарастания срока беременности сопровождается повышением преднагрузки и ростом КДО ЛЖ. С первых недель беременности возрастает работа ЛЖ. Наиболее выраженное увеличение (в среднем на 32,7%) наблюдается между 29-32 неделями. К концу

беременности его работа постепенно снижается. Работа сердца обеспечивает нормальную величину объемного кровотока во всех органах и тканях, в том числе МПК. Поэтому любое критическое состояние, связанное с относительной или абсолютной гиповолемией у беременной женщины, ведет к синдрому «малого выброса» с гипоперфузией тканей и резким уменьшением МПК (Moll W.Z., 2001).

С момента плацентации в организме начинает функционировать новый круг кровообращения. Те изменения, которые возникают в деятельности ССС и других органах во время беременности направлены в первую очередь на обеспечение нормального развития плода. Матка, которая в небеременном состоянии получает менее 3% СВ, к концу беременности забирает на себя 20-25% МОК (Weller T., 1995).

Существуют некоторые особенности изменений гемодинамики у беременных с АГ: увеличение СИ и ОЦК выражено в меньшей степени, чем у здоровых беременных. Во второй половине беременности повышается ОПСС и снижается МОК, течение беременности ухудшается, развиваются гипотрофия и внутриутробная гипоксия плода, возможна его гибель. МОК уменьшается, достигая наиболее низких цифр на 28-32 неделе беременности. ОПСС значительно возрастает, предопределяя повышение АД во второй ее половине. Значительное снижение МОК, которое отмечается у беременных с АГ, приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты. Сочетанное снижение МОК, повышения ОПСС и дисбаланс в системе простагландинов предопределяют развитие нарушений микроциркуляции. Все это приводит к гипоксии плаценты, которая лежит в основе гестоза (Венцовский Б.М., 2005).

Отмечается снижение гемодинамических показателей на фоне увеличения системного АД. В связи с гиповолемией появляется тахикардия. На фоне выраженной гиповолемии и высокого ОПСС, в том числе в сосудах головного мозга, развивается преэклампсия. Снижение показателей гемодинамики и степень тяжести гестоза находятся в прямой зависимости: чем ниже значения

УО, МОК, ОЦК, ФВ, тем менее выражены компенсаторно-приспособительные механизмы (Чайковски К., 2004).

На сегодняшний день не существует единого мнения исследователей по поводу изменений в гемодинамике при ГБ во время беременности. Нарушение правильного соотношения между величиной МОК и ОПСС является причиной повышения АД, общей для всех гемодинамических форм АГ. В зависимости от повышенной, нормальной или сниженной величины СВ выделяют гипер-, эу- или гипокинетический типы кровообращения (Шехтман М.М., 2005; Bosio P.M., 1999).

Принимая во внимание, что наиболее частым осложнением беременности у женщин с АГ является гестоз (Самсолян З.А., 2003; Стрижаков А.Н., 1996, 2009), наиболее изучены в настоящее время изменения центральной и регионарной гемодинамики матери именно при данном осложнении беременности. Так, А.Н. Стрижаков и З.М. Мусаев (1996) при исследовании ЦМГ у беременных с гестозом выделили **четыре основных варианта** нарушений системы кровообращения:

I: гиперкинетический тип ЦМГ независимо от значений ОПСС и эукинетический тип с нормальным ОПСС (менее $1500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) - наиболее благоприятный вариант для матери и плода;

II: эукинетический тип с повышенным значением ОПСС (более $1500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) и гипокинетический с нормальным ОПСС, характерен для среднетяжелых форм гестоза;

III: гипокинетический тип с повышенным ОПСС наблюдается при среднетяжелых и тяжелых формах гестоза с неблагоприятным прогнозом;

IV: выраженные нарушения мозговой гемодинамики характерны для форм гестоза с быстрым прогрессированием клинической картины.

При гипокинетическом типе также определяются гиперкоагуляция и повышение значений гематокрита (более 42%), что свидетельствует о тяжести гестоза (Шехтман М.М., 2005). При эукинетическом типе данные нарушения отсутствуют. Гипокинетический тип ЦМГ является наиболее неблагоприятным,

характеризуется гиподинамией миокарда матери и снижения МПК. Среди осложнений беременности у женщин с гипокинетическим типом кровообращения определяется максимальное число случаев развития преэклампсии. Определение типа ЦМГ позволяет оценить состояние адаптации ССС к беременности, точнее определять степень тяжести гестоза, адекватно подбирать гипотензивную терапию, а главное - прогнозировать исход беременности (Стрижаков А.Н., 1996, 2009).

По данным Е.Е. Гришаевой, у беременных с АГ в первом и втором триместрах преобладает доля эукинетического типа гемодинамики. У беременных в третьем триместре доля эукинетического типа гемодинамики снижается до 50%, гипо- и гиперкинетический типы в структурном соотношении возрастает до 21 и 29% соответственно (Гришаева Е.Е., 2006).

A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo выявили зависимость между СЗРП и АД у беременных с его нормальными уровнями. У всех беременных АД находилось в пределах нормы, однако в группе пациенток с СЗРП они были достоверно выше (Tranquilli A.L., Giannubilo S.R., 2005).

Ранее подъемы САД на 30 и ДАД - на 15 мм рт. ст. рекомендовались как диагностические критерии АГ, даже если абсолютные величины АД ниже 140/90 мм рт. ст. (Битов А.Н., 2003; Шехтман М.М., 2005; Reddy U.M., 2006; Rang S., 2007). Некоторые авторы не считают это достаточным критерием, так как имеющиеся данные показывают, что у женщин этой группы не возрастает количество неблагоприятных исходов беременности. Тем не менее, опыт ведения беременных с АГ диктует необходимость уделять особое внимание женщинам этой группы, особенно при сопутствующих протеинурии и гиперурикемии (Битов А.Н., 2003; Шехтман М.М., 2005; Rang S., 2007; Reddy U.M., 2006; Gifford R.W., 2000).

С первых недель физиологической беременности и до конца I триместра отмечается постоянное снижение АД. Это происходит вследствие значительного снижения сосудистого тонуса. К концу I триместра АД достигает своего минимума и на протяжении II триместра не меняется,

оставаясь стабильным. По сравнению с уровнем АД до беременности САД снижается на 10-15 мм рт. ст., а ДАД - на 5-15 мм рт. ст. С III триместра АД постоянно растет и к моменту родов достигает уровня АД до беременности или даже на 10-15 мм рт. ст. выше. Очень важно, что указанная динамика характерна не только для здоровых женщин, но и для женщин, страдающих любой формой АГ. В течение суток АД подвержено определенным физиологическим колебаниям. Оно обычно снижается у пациентов с легким гестозом и хронической гипертензией в ночной период, но при тяжелом гестозе циркадный ритм АД может быть извращенным, с пиком АД в 2 ч ночи (Шехтман М.М., 2005).

Изучение особенностей динамики АД в процессе беременности приобрело новый качественный оттенок в связи с внедрением аппаратного суточного его мониторинга. СМАД у беременных, помимо диагностики гипертензии, оценки эффективности терапии при установленной АГ, может преследовать цель прогнозирования развития гестоза (Гурьева В.М., 2009; Евтушенко И.Д., 2009). Нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, СЗРП при нестабильной форме АГ, как правило, не наблюдается. Однако, зарегистрированное при СМАД повышение Ср.АД у беременной в ночное время более 95 мм рт. ст. может прогнозировать ухудшение состояния доношенного плода, поэтому рекомендуется как показание к родоразрешению (Шляхова И.Ю., 2004). Терапия больных с нестабильной АГ, особенно беременных женщин, проводится редко, поскольку повышение АД у них принято объяснять синдромом «white coat»; для лечения преимущественно используются спазмолитики, седативные препараты, психотерапия (Мишина Н.Е., 1998; Шехтман М.М., 2005). Однако возможность формирования в последующем у этих больных более стойкой АГ, а также развития гестоза, свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования диагностики и лечения этого заболевания у беременных (Елисеев О.М., 1994; Мишина Н.Е., 1998; Шляхова И.Ю., 2004; Шехтман М.М., 2005).

М.М. Шехтман (2005) указывает, что для первобеременных женщин, имеющих гестоз в III триместре, характерно повышение АД с ранних сроков беременности. Пациентки, у которых в поздние сроки развился гестоз, имели более высокое САД и ДАД в I триместре по сравнению с беременными, у которых не было отмечено признаков гипертензии. При ДАД более 90 мм рт. ст. чувствительность этого показателя в отношении развития гестоза составляет 63%, специфичность 87%. По мнению L.C. Chesley (1988), прогнозирование гестоза по измерению АД во II триместре ненадежно, так как АД снижается между 14-й и 22-й недель беременности. По данным Р.И. Шалиной (1995); Г.М. Савельевой (2000), показатели АД у всех пациенток, у которых в последующем развился гестоз, начинали отличаться, не выходя за рамки общепринятой нормы, от физиологических с 9-10 недель гестации. А.Л. Верткин (2003) считает, что риск развития гестоза высок, если во II триместре беременности среднее ДАД выше 90 мм рт. ст.

Р.С. Hermida (1998), проанализировав результаты 2430 исследований АД у 235 женщин выявил, что значительные различия показателей АД между беременными с осложненным и нормальным течением гестации выявляются, начиная с I триместра. К. Duckitt, D. Harrington (2005), изучив результаты контролируемых исследований за 1996-2002 гг., утверждают, что повышенное ДАД (более 80 мм рт.ст.) на ранних сроках беременности является фактором прогноза развития преэклампсии. С. Benedetto (1993) выявил, что при гестозе отсутствует ночное снижение АД или утренний подъем сдвинут на вечерние часы. При этом в зависимости от колебаний АД меняется и околосуточный биологический ритм. При гестозе происходит сбой в падении АД в ночное время суток, а впоследствии, особенно в тяжелых случаях, наблюдается обратная зависимость, когда АД начинает увеличиваться во время сна. Такого же мнения придерживается Sibai В.М. (1995). У женщин с гестационной АГ выявлена тенденция к ночным подъемам АД. Недостаточное снижение ДАД у женщин с АГ свидетельствует о давности гипертензивных нарушений, что

возможно является проявлением дисфункции эндотелия (Гурьева В.М., 2009; Евтушенко И.Д., 2009).

Таким образом, большинство авторов склонны считать, что нарастание АД в I-II триместрах имеет большое значение в прогнозировании осложнений беременности при АГ, однако интерпретация результатов, полученных различными учеными, неоднозначна. Это диктует необходимость дальнейших углубленных исследований, касающихся данного вопроса.

Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени причины развития гестоза и ПН на фоне ГБ остаются мало изученными. Многие положения и результаты исследований противоречат друг другу. Клиническое течение гестоза может быть медленным, волнообразным и стремительно нарастающим, когда ухудшение состояния беременной женщины происходит в течение нескольких дней или даже часов (известна внезапность эклампсии). Далеко не всегда можно прогнозировать исходы гестоза для матери и плода в связи с частым несоответствием степени выраженности клинических проявлений и теми изменениями в жизненно важных органах, которые развиваются и преобладают индивидуально у каждой женщины при этой патологии (Сидорова И.С., 2003; Стрижаков А.Н. и соавт., 2009).

I.2. Современные подходы к прогнозированию и ранней диагностике гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией.

Принимая во внимание влияние ГБ на течение беременности и значительную вероятность (от 40 до 65%) развития гестоза и ПН при данной патологии, крайне актуальным является поиск и внедрение в клиническую практику ранних маркеров развития данных осложнений.

Безусловно, одним из наиболее информативных и прогностически ценных методов, как подчеркивалось ранее, является оценка параметров центральной и регионарной гемодинамики беременной, а также изучение особенностей кровообращения в системе МПП (Стрижаков А.Н. и соавт., 2009).

Для выявления беременных группы высокого риска развития гестоза и ПН в сроке 14-16 недель необходимо проводить эхокардиографическое исследование с вычислением УИ, СИ, ОПСС и доплерометрическое исследование кровотока в МА и СА с вычислением СДО (Мусаев З.М., 1998; Стрижаков А.Н., 2009). При численных значениях УИ менее $24,7 \text{ мл/м}^2$, СИ менее $2,4 \text{ л/мин/м}^2$, ОПСС более $1500 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ и патологических значений кровотока в МА и СА (СДО в МА более 2,4; СДО в СА более 1,85) беременная нуждается в проведении профилактической терапии. Динамический контроль необходимо проводить до 28 недель беременности каждые 3 недели, а в III триместре - каждые 2 недели. С III триместра беременности в комплекс обследования необходимо включать исследование почечной гемодинамики и доплерометрическое исследование кровотока в АП. Отсутствие нормализации эхокардиографических и доплерометрических показателей на фоне проведения профилактических и терапевтических мероприятий является неблагоприятным прогностическим признаком (в 90% случаев в III триместре беременности развивается гестоз, преимущественно средней и тяжелой степени). При нормализации гемодинамических показателей на фоне профилактически гестоз развивается лишь в 35% наблюдений, преимущественно легкой степени (Мусаев З.М., 1998; Стрижаков А.Н., 2009).

Сегодня остается много нерешенных вопросов, тем не менее, определены основные положения касающиеся патогенеза гестоза и ПН. Общеизвестно, что ключевым звеном патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, т. е. гестоз - это острый эндотелиоз мелких артериальных сосудов, в результате которого нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови (Мозговая Е.В., 2003; Сидорова И.С., 2003; Киселева Н.И., 2004; Макацария А.Д., 2010). По современным представлениям, эндотелий - активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный по всем тканям. Эндотелиальное «дерево» неоднородно по своей структуре. Гетерогенность эндотелиальных клеток зависит от их размера, структуры, биохимической организации, функции того или иного органа. Эндотелий

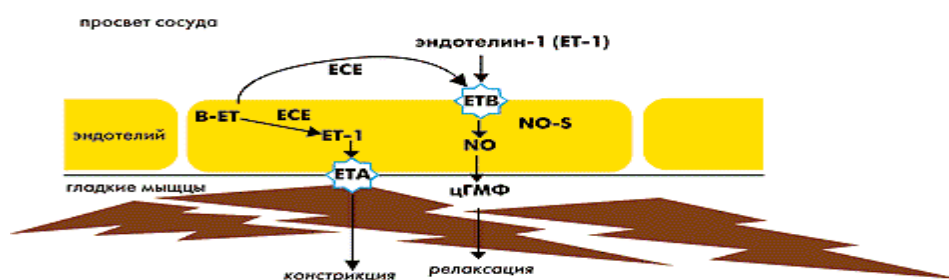
коронарных сосудов и сосудов плаценты, легочный и церебральный эндотелий схожи анатомически, но они существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, набору белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров и др. Эти особенности оказываются значимыми при формировании эндотелиальных дисфункций различного генеза. В результате нарушения функции эндотелиальные клетки продуцируют аномальные количества прокоагулянтов, вазоконстрикторов, что приводит к изменению баланса между тромбогенными и тромборезистентными свойствами сосудистой стенки в сторону увеличения тромбогенного потенциала. Роль активаторов эндотелия при гестозе могут выполнять различные субстанции, в том числе антиэндотелиальные антитела, молекулы адгезии, цитокины, липопротеины низкой плотности, перекиси липидов.

Изучению уровней перечисленных веществ, при гестозе посвящены многие работы, авторы которых указывают на достоверное изменение содержания этих субстанций в сыворотке крови беременных по сравнению с группой женщин с физиологически протекающей беременностью (Мозговая Е.В., 2003; Подзолкова Н.М., 2003; Чайковски К., 2004; Sattar N., 1996; Rodgers G.M., 2001). «Окислительный стресс», по мнению некоторых исследователей, является одним из главных триггерных механизмов активации эндотелия, возникающих вследствие истощения антиоксидантной системы организма (Мозговая Е.В., 2003; Сидорова И.С., 2003; Hayashi M., 2002). Он влечет за собой дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами в сторону преобладания процессов окисления, что ведет к повреждению клеток и тканей, нарушается окислительно-восстановительное равновесие, снижается активность ферментов. Свободные кислородные радикалы способствуют появлению липидных перекисей, которые повышают продукцию тромбоксана и угнетают продукцию оксида азота эндотелиальными клетками, способствуя вазоконстрикции и повышению тромбогенного потенциала крови. Большое внимание в исследованиях последних лет уделяется определению маркеров активированного эндотелия, их специфичности при гестозе, зависимости

тяжести клинического течения от их концентрации в разные сроки беременности. Оценивается также их роль как предикторов гестоза при соматической патологии, в том числе АГ. Особая роль в ряду маркеров эндотелиальной дисфункции отводится нарушению баланса между сосудорасширяющими аутокоидами (простациклин и оксид азота - NO) и сосудосуживающими агентами (эндотелин, тромбоксан).

Оксид азота - химическая субстанция, через которую опосредуется реализация гемоваскулярного гемостаза - функционального равновесия реологического статуса крови и тонуса сосудов, нарушение которого лежит в основе прогрессирования гестоза (Супруга О.М., 1997; Киселева Н.И., 2004).

Другим маркером дисфункции эндотелия, биологически активным веществом, которому только за последние два года посвящено две с половиной тысячи публикаций, является эндотелин. Исходно значимым было то, что это фактор с наиболее мощной сосудосуживающей активностью - изменения АД вызываются дозами в одну миллионную часть миллиграмма. Синтез эндотелина стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, интерлейкином, клеточными ростовыми факторами и др. Эндотелин выступает как часть системы многообразных вариантов молекулярной регуляции сосудов. В большинстве случаев он секретируется из эндотелия «внутри», к мышечным клеткам, где расположены чувствительные к пептиду ЕТА-рецепторы. Меньшая часть синтезируемого эндотелина, взаимодействуя с рецепторами ЕТВ-типа, стимулирует синтез NO (рис.1).



ECE — эндотелин-превращающий фермент, ЕТВ и ЕТА — подтипы рецепторов, В-ЕТ — большой предшественник эндотелина, NO-S – синтаза оксида азота.

Рис.1. Схематическое изображение двойного эффекта эндотелина.

Таким образом, при помощи одного и того же фактора регулируются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), реализуемые различными химическими механизмами. Многочисленные публикации посвящены эндотелину как эффекторному звену в цепи патогенетических механизмов при гестозе, уже с ранних сроков гестации, за недели и месяцы до клинического проявления патологии выявлены достоверные изменения концентрации эндотелина в крови беременных, у которых впоследствии развился гестоз (Супряга О.М., 1997; Hayashi M., 2002). Эти данные подтверждают ключевую патогенетическую роль дисфункции эндотелия при АГ, составляющую фон для развития гестоза.

Если в отношении патогенеза гестоза среди ученых царит относительное единодушие, т. е. каждая вновь возникающая теория скорее дополняет, уточняет и обобщает предыдущую, чем отрицает ее, то относительно этиологии данного осложнения существует множество принципиальных разногласий.

В настоящее время имеется большое число теорий этиологии гестоза, которые можно условно разделить на две группы: плацентарная и материнская. На сегодняшний день существует несколько возможных объяснений роли плаценты как причины, запускающей каскад патогенетических механизмов при гестозе:

1. Гипотеза плацентарной ишемии. Патоморфологами выявлены признаки задержки второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта (16-18 недель гестации), в результате чего миометральные сегменты СА сохраняют среднюю (мышечную) оболочку, эндотелий, эластические мембраны, а главное – рецепторный аппарат к вазоконстрикторам и узкий просвет. Эти данные многократно подтверждены зарубежными и отечественными авторами (Стрижакова М.А., 1992; Granger J.P., 2001). Выявлено, что при особо тяжелом течении гестоза (эклампсия) имеет место снижение темпов гестационных преобразований в сосудах и децидуальных сегментах, т. е. черты недостаточности сосудистой инвазии синцитиотрофобласта, возникающей в самом начале беременности (первая волна инвазии цитотрофобласта, которая

происходит в 6-8 недель гестации). Указанные морфологические особенности спиральных сосудов матки по мере прогрессирования беременности предрасполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока в плаценте и гипоксии. Наличие дополнительных экзо- и эндогенных факторов, в том числе исходной АГ, усугубляет и способствует генерализации патологического сосудистого реагирования (Мозговая Е.В., 2003; Сидорова И.С., 2003; Стрижаков А.Н., 1996, 2004, 2009; Mattar F., 2000).

2. Гипотеза иммунной дезадаптации. Известно, что прикрепление и имплантация плодного яйца и образование плаценты находятся под иммунологическим контролем. В частности, цитокины участвуют в процессах имплантации и инвазии трофобласта. Иммунная дезадаптация может быть причиной патологической имплантации, приводящей к цепи изменений сосудистого характера и их генерализации, реализующихся в клиническую картину гестоза (Сидорова И.С., 2003; Серов В.Н., 2004).

3. Гипотеза токсического воздействия липопротеинов низкой плотности. Они играют важную роль в детоксикационной активности плазмы. Повышенный уровень свободных жирных кислот, накопление триглицеридов клетками эндотелия могут оказывать непосредственное повреждающее воздействие на эти клетки и вносить свой вклад в формирование системного эндотоксикоза (Мозговая Е.В., 2003; Подзолкова Н.М., 2003; Чайковски К., 2004).

Другая группа возможных причин предполагает наличие у матери явных или скрытых нарушений функций эндотелия и таких провоцирующих факторов, как АГ, метаболический синдром и другие состояния, которые сопровождаются эндотелиальной дисфункцией. Сторонники этой теории, отвергают деление гестозов на чистые и сочетанные, предполагая, что течение беременности у абсолютно здоровой женщины не должно осложняться подобным патологическим состоянием, и проблема лишь в недостаточном обследовании, недооценке минимальных клинико-лабораторных проявлений или в отсутствии диагностических возможностей для обнаружения изначально

нарушенных функций органов и систем. Наступившая на фоне скрытого неблагополучия беременность лишь способствует прогрессированию патологических изменений, так как предъявляет повышенные требования к материнскому организму. Полагают, что в роли дополнительных факторов риска выступают материнский возраст, телосложение, расовая принадлежность, пища, социальные и географические условия проживания (Мозговая Е.В., 2003; Подзолкова Н.М., 2003).

Генетическая предрасположенность к гестозу отмечалась многими исследователями (Мозговая Е.В., 2003; Мурашко Л.Е., 2004; Макацария А.Д., 2010). Однако до сих пор окончательно не решен вопрос, чьи гены - материнские, эмбриональные или взаимодействие их продуктов - предрасполагают к этой патологии. Известно, что генетический полиморфизм, присущий человеку, приводит к определенным вариациям в структуре белков и тем самым формирует биохимическую индивидуальность каждой личности. К полиморфизму относятся такие варианты генов, которые возникли в результате точечных мутаций и широко представлены в популяции. Нередко эти варианты генов (аллели) сопряжены со значительным повышением риска развития многих заболеваний, однако длительное время они могут никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут провоцироваться неблагоприятными условиями, в том числе беременностью. В соответствии со сложной патофизиологией гестоза список генов-кандидатов, к нему предрасполагающих, огромен.

Попытки создания идеального скрининга или предикторного теста для гестоза и ПН до сих пор оказались безуспешными (Helewa M.E., 1997). Несколько параметров были выявлены как имеющие статистически достоверное значение в виде маркеров заболевания.

Одной из основных причин, обуславливающих повышение частоты случаев развития гестоза, является недостаточная обеспеченность организма беременной женщины микроэлементами (Небышинец Л.М., 2004). Одним из факторов развития гестоза является недостаток Mg^{2+} в организме беременной

является, известно, что при недостатке уровня Mg^{2+} в крови снижается продукция естественного вазодилататора (простациклина) клетками эндотелия, усиливается активация тромбоцитов, снижается экскреция цГМФ, который также оказывает выраженный, сосудорасширяющий эффект (Cunze T., 1995). Гестоз сопровождается: снижением содержания хлора, выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена в крови, повышением содержания натрия в различных биологических средах. Содержание фосфора увеличивается, соотношение кальций/фосфор при гестозе достигает 0,44, при отношении 0,24 при физиологической беременности. При гестозе уровень сывороточного железа в крови ниже на 14% в сравнении с физиологической беременностью, что может указывать на нарушение процесса депонирования железа в печени и изменения белковообразовательной функции печени. (Спиридонова Н.В., 2007).

Показатели клинического и биохимического анализа крови также являются важными и значимыми предикторами развития гестоза. Чем выше уровень СОЭ (>16 мм/ч) в I триместре беременности и чем ниже уровень лейкоцитов ($<7,8 \times 10^9$ /л), тем выше шансы развития гестоза. Неблагополучную группу представляют беременные с концентрацией тромбоцитов свыше 250×10^9 /л (но не менее 150×10^9 /л) и концентрацией лейкоцитов менее 10×10^9 /л. Неблагоприятными показателями, предвещающими развитие гестоза в III триместре беременности, являются снижение количества эритроцитов менее $4,1 \times 10^9$ /л, повышение концентрации тромбоцитов свыше 250×10^9 /л и величины СОЭ более 26 мм/ч. Вероятность развития гестоза увеличивается с уменьшением уровня общего белка (<64 г/л) и сывороточного железа (<18 мкмоль/л) и увеличением уровня глюкозы ($>5,1$ ммоль/л) и фибриногена (>4 г/л) в крови. Однако все перечисленные параметры имеют недостаточную предикторную ценность применительно к конкретной пациентке (Friedman S.A., 1999).

В последнее десятилетие в изучении развития гестоза и ПН все больше внимания уделяется ФР (Стрижаков А.Н., 2009). Термин “факторы роста

пептидной природы” используется для обозначения группы пептидов, которые обладают низкой молекулярной массой и оказывают эффекты путем связывания со специфическими поверхностными рецепторами, обладающими высоким сродством к ним и расположенными на клетках-мишенях. В отличие от классических пептидных гормонов, ФР склонны действовать местно на смежные клетки (паракринное или юкстакринное действие). Следует подчеркнуть, что разграничение между ФР и другими сигнальными молекулами пептидной природы, особенно цитокинами, часто весьма условно. Сосудисто-эндотелиальные ФР (VEGF) – это подсемейство ФР, продуцируемое тромбоцитами, являются важными сигнальными белками, участвующими в ангиогенезе (Dignass A.U., 1996). Наиболее важный член этого семейства VEGF-A, его функция была изучена в основном в отношении клеток эндотелия, хотя он оказывает эффекты и на многие другие типы клеток (например, стимуляция миграции моноцитов и макрофагов, нейроны, раковые клетки, клетки почечного эпителия). *In vitro*, VEGF-A стимулирует митозы эндотелиоцитов и их миграцию. VEGF-A – также расширяет сосуды и увеличивает капиллярную проницаемость и первоначально считался фактором проницаемости сосудов. Известно, что в почечных клубочках повышенная продукция VEGF непосредственно вызывает их гипертрофию и протеинурию. Многие рецепторы цитокинов существуют в растворимой форме, возникающей после их протеолитического расщепления и отделения от клеточной поверхности. Эти растворимые рецепторы способны связывать и нейтрализовывать цитокины в циркуляции. Существуют три рецептора для VEGF-A: VEGFR-1 (Flt-1), -2 (KDR) и -3 (Flt-4) (Terman B., 1994). Все они содержат семь Ig-подобных повторов во внеклеточных доменах. VEGFR-1 в основном экспрессируется в пролиферирующем эндотелии выстилки сосудов, связывает как PlGF, так и VEGF с высокой афинностью. Индуцируется в клетках, которые не получают достаточно кислорода. VEGFR-1 действует в качестве рецептора-«ловушки», предотвращающего VEGF от связывания с рецептором VEGFR-2 (это особенно важно при эмбриональном ангиогенезе).

В норме в тканях взрослого организма процессы ангиогенеза отсутствуют. Исключением из этого правила являются ткани женской репродуктивной системы, где циклично на протяжении репродуктивного периода протекают процессы ангиогенеза и ремоделирование тканей на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов присутствуют α - и β - рецепторы эстрогенов. Эстрогены являются мощными регуляторами ангиогенеза. Влияние эстрогенов на процессы ангиогенеза осуществляются с помощью нескольких механизмов: индукции пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, стимуляции секреции VEGF, повышение секреции NO-синтетазы, которая в свою очередь стимулирует продукцию NO, являющегося мощным вазодилататором и регулятором синтеза VEGF; изменения синтеза молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что приводит к изменению в их взаимодействии; регуляции гемопоеза (Losordo D.W., 2001).

Во время беременности активно идет ангиогенез маточных сосудов за счет секреции децидуальными макрофагами VEGF. Нарушение продукции ФР приводит к неполноценной инвазии ворсин трофобласта, развитию эндотелиальной дисфункции и патологическому формированию системы МПП (Климов В.А., 2009). VEGF при связывании с рецептором VEGFR-1 стимулирует взаимодействие клеток и формирование трубочек. У человека м-РНК VEGF, PlGF и их рецепторов присутствуют как в тканях плаценты, так и в тканях плода. VEGF обладает высокой активностью в индукции сосудистой проницаемости, что крайне важно для процесса имплантации и плацентации. Существует пороговый уровень этого фактора, который необходим для нормального протекания процесса ангиогенеза (Reynolds L.P., 2001).

VEGF участвует в координации процесса дифференцировки, миграции и инвазии трофобласта, является ингибитором апоптоза эндотелиальных клеток, что способствует их выживанию при токсическом или гипоксическом влиянии; потенциальным митогеном для эндотелиоцитов, оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов; принимает участие в процессах неоваскуляризации при гипоксии (Wulff C., 2002; Климов В.А., 2009).

Высокая активность VEGF в эндометрии, коррелирует с активностью другого важного ФР – PlGF, это совместное действие оказывает регуляторное влияние на процессы имплантации. (Reynolds L.P., 2001).

Наблюдения процессов ангиогенеза *in vivo* и *in vitro* в различных условиях содержания кислорода позволили предположить, что взаимодействие PlGF и VEGF и их рецепторов находятся под регулирующим влиянием кислорода. Стимуляция экспрессии PlGF происходит в условиях повышенного содержания кислорода, а снижение экспрессии - в условиях гипоксии. Противоположный эффект отмечен в отношении VEGFR-1: его экспрессия возрастает в условиях гипоксии и снижается при гипероксии. В опытах *in vivo* на модели ПН с СЗРП в условиях гипероксии было обнаружено повышение экспрессии PlGF и снижение экспрессии VEGFR-1 (Regnault T.R., 2003; Maulik N., 2004; Климов В.А., 2009).

PlGF (42% гомологии с VEGF), представляет собой гомодимерный гликопротеин, действующий исключительно через VEGFR-1 (sFlt-1) который находится в свободном, растворимом состоянии и является ингибитором для VEGF и PlGF. PlGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта, был впервые идентифицирован при нормальных условиях в человеческой плаценте. Он экспрессируется и в других тканях, таких как капилляры и эндотелий пупочной вены, костный мозг, матка, NK-клетки и кератиноциты. Секреция PlGF гигантскими клетками трофобласта, является сигналом, который инициирует и координирует васкуляризацию в *decidua* и плаценте во время раннего эмбриогенеза. Неадекватное формирование и дисфункция сосудов плаценты приводят к развитию осложнений беременности.

К 8–10-й неделе гестации наступает первая волна инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в плацентарное ложе, которая в течение 8–12 недель распространяется на эндометриальные сегменты СА и обуславливает формирование постоянного МПК, адекватного потребностям эмбриона. Новый пик инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта приходится на 16–18-ю неделю гестации, когда происходит проникновение в миометриальные сегменты СА,

которые трансформируются в маточно-плацентарные артерии. Патология гестационной перестройки СА плацентарного ложа объясняется неполной или недостаточной инвазией вневорсинчатого цитотрофобласта, активность которых, по всей видимости, регулируется местными ФР. Если это происходит во время первой волны, то возникает отсрочка начала МПК, образуются некротические участки в эндометрии, вплоть до полного отграничения якорных ворсин и плацентарного ложа с гибелью эмбриона. Недостаточность второй волны инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в миометриальные сегменты не обеспечивает надлежащего расширения СА и адекватного прироста объема МПК. Следовательно, имеются все основания выделять такой весомый патогенетический механизм развития ПН, как недостаточность первой или второй волны инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, и обусловленную этим редукцию МПК, гипоплазию плаценты и задержку внутриутробного развития плода. Ранним маркером данного патологического состояния, могут являться ФР, в том числе PIGF.

При нормальном течении беременности концентрация PIGF постепенно нарастает. Однако у женщин с преэклампсией наблюдается ослабление этого эффекта, и у них концентрация - PIGF в плазме крови во второй половине беременности значительно ниже, чем у женщин с физиологическим течением беременности. В связи с этим высказано предположение о возможном использовании этого фактора как предиктора клинических признаков гестоза (Krauss T., 2004).

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) — плеiotропный пептид (имеет 43% гомологии с инсулином), который продуцируется в печени под влиянием соматотропного гормона, осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. В сыворотке крови концентрация IGF-1 имеет прямую корреляцию с СТГ. IGF-I связывается со специфическими клеточными рецепторами, а также с рецепторами для некоторых других ФР в крови, цереброспинальной и амниотической жидкости. Небольшое количество

IGF-I циркулирует в сыворотке крови в ассоциации с другими белками и менее 5% IGF-I остается в свободной форме (Dignass A.U., 1996).

Концентрация IGF-I в сыворотке зависит от возраста и пола, увеличиваясь от момента рождения до середины пубертатного периода, затем снижается и остается относительно стабильной в течение взрослой жизни. Уровень IGF-I и не изменяются в течение дня.

Установлено, что IGF-I играет важную роль во многих патологических процессах, возникающих при сердечно-сосудистых заболеваниях. Он стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов и ангиогенез. Выявлена обратная корреляционная связь между снижением уровня IGF-1 в сыворотке крови и КДО, УО ЛЖ. Клинических исследований, в которых изучается содержание в сыворотке крови IGF-1 и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ, проводилось очень мало, и данные их противоречивы. При исследовании содержания IGF-I в сыворотке крови небеременных женщин с АГ было обнаружено достоверное снижение этого показателя по сравнению с небеременными здоровыми женщинами. По мере увеличения степени ГБ уровень IGF-I в сыворотке крови достоверно снижался, что свидетельствует о зависимости выявленных нарушений от степени артериальной гипертензии (Журавлева Л.В., 2006; Palmen M., 2001). Есть сведения о том, что плазма крови больных с АГ содержит повышенную концентрацию IGF-1 по сравнению с таковой в плазме лиц с нормальным АД (Курбанов Р.Д., 2003; Diez J., 1995).

Уровень IGF-1 в крови зависит от действия на печень не только СТГ, но и половых стероидов и тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина. При этом инсулин, андрогены, эстрогены повышают секрецию IGF-1 печенью, а глюкокортикоиды её снижают. Это является одной из причин синергизма инсулина, соматотропина, половых и тиреоидных гормонов в отношении процессов роста и развития организма, роста и дифференцировки тканей, и одной из причин характерного тормозящего действия глюкокортикоидов на процессы линейного роста, полового созревания (Firth S.M., 2002). Клетками-

мишенями для IGF-1 являются эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты. Большинство биологических эффектов IGF-1 реализуют через модуляцию активности лизосомальных ферментов внутри клетки (Климов В.А., 2009). В органах женской репродуктивной системы его экспрессия IGF-1 находится под стимулирующим влиянием эстрогенов и значительно выше в железистой ткани, чем в стромальной (Nardo L.G., 2003).

Особенно велика роль IGF-1 в ранние сроки беременности, когда он совместно с VEGF и PlGF являются единственными стимуляторами роста эмбриона. Основным источником синтеза IGF-1 во время беременности является плацента, поэтому нарушение функции плаценты приводит к снижению его продукции и нарушению реализации его биологических эффектов в фетоплацентарном комплексе.

Таким образом, снижение уровня IGF-1 может являться ранним прогностическим маркером, характеризующим начальные признаки нарушений в системе МПП, в прогнозировании ПН (Стрижаков А.Н., 2009).

Процессы ангиогенеза протекают на протяжении всего периода гестации, начиная с ранних сроков. Наибольшая активность этого процесса происходит, бесспорно, на стадии формирования кровеносной системы и становления гемохориальной плаценты. На протяжении дальнейшего периода беременности влияние этих факторов также необходимо, так как происходят постоянные обновления капиллярного звена, достройке новых сосудов, а также при воздействии неблагоприятных факторов компенсаторная стимуляция процессов ангиогенеза позволяет сохранить адекватное обеспечение растущего плода кислородом и питательными веществами.

Таким образом, основываясь на данных как российских, так и зарубежных авторов, можно заключить, что регуляция процессов имплантации и плацентации является тончайшим механизмом работы огромного числа регуляторных единиц. Эти данные являются пока лишь штрихами в многообразной картине всех процессов, происходящих в тканях маточно-плацентарного комплекса. Нарушение продукции ФР в системе МПП является

одним из патогенетических факторов развития гестоза и ПН. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут выявить весь спектр регуляторных взаимодействий, что в свою очередь позволит найти новые подходы к решению многочисленных проблем акушерства. Дальнейшее исследование динамики ФР при физиологической и осложненной беременности способствует разработке критериев прогнозирования развития гестоза и ПН.

Очевидно, что пересмотр принципов обследования и тактики ведения женщин с АГ с ранних сроков беременности поможет предотвратить развитие тяжелых форм гестоза и ПН и тем самым снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Данное исследование проводилось в течение 2008 - 2011 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – академик РАМН, профессор А.Н. Стрижаков). Обследование беременных с ГБ проводили по направлениям женских консультаций ЮАО г. Москвы, а также находящихся на стационарном лечении по поводу осложнений беременности при данной патологии в гинекологических отделениях Городской клинической больницы № 7 и патологии беременности родильного дома при ГКБ № 7 (главный врач - заслуженный врач РФ В.А. Афанасьев).

Ультразвуковое, доплерометрическое исследование маточно-плацентарного, плодово-плацентарного, внутривагинального, почечного кровотоков, кардиотокографическое, эхокардиографическое исследования проводились в лаборатории пренатальной диагностики кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Определение уровня PIGF, IGF-1, VEGFR-1 в сыворотке крови беременных проводилось методом ИФА в лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина (заведующий – член-корреспондент РАМН, профессор Н.Е. Кушлинский).

II.1. Клиническая характеристика обследованных беременных.

С целью изучения клинического течения беременности и исходов родов у женщин с ГБ был проведен **ретроспективный анализ 140 историй** беременности и родов, женщин с ГБ, роддома при ГКБ№7 г. Москвы за период с 2004-2007гг.

Для решения поставленных цели и задач исследования проведено комплексное динамическое *проспективное* *клинико-лабораторное*

исследование, в которое вошли **110** женщин в сроке беременности 7 - 41 недели. Все пациентки были разделены на 3 группы.

Контрольную (I) группу проспективного исследования составили **30** женщин с неосложненным течением беременности в возрасте от 18-35 лет с неотягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. В *основную группу (II)* включены **35** женщин с АГ в возрасте 22-40 лет, которым с ранних сроков гестации проводилась дифференцированная медикаментозная коррекция нарушений центральной гемодинамики, изменений гемостаза с учетом полученных данных обследования амбулаторно и в условиях стационара. *Группу сравнения (III)* составили **45** пациенток с АГ в возрасте 21-40 лет обследованные и получавшие гипотензивную терапию назначенную врачами женской консультации без учета типа ЦМГ, а в большинстве (75%) случаев только при развитии осложнений беременности (гестоза и ПН). Женщины этой группы, отказывались от предложенной нами терапии. Все беременности были одноплодными.

Общеклиническое обследование беременных женщин выполнялось по стандартной схеме, включавшей в себя выяснение жалоб, сбор анамнеза, акушерский статус. Срок беременности определяли по способу Негеле, дате предполагаемого зачатия, с учетом данных ультразвукового исследования в I триместре и срока беременности при первом посещении (до 14 недель) женской консультации. Сроки гестации, в которые мы проводили контроль за состоянием женщин и плода основной, контрольной групп и группы сравнения были следующие: до 10 недель, 11-14, 15-20, 21-24, 25-28, 29-32, 33-36, 37-40 недель.

В *контрольную группу* были включены **30** беременных с нормальным течением настоящей беременности с головным предлежанием плода, наличием регулярного менструального цикла, отсутствием в анамнезе соматических заболеваний и отягощающих факторов акушерско-гинекологического анамнеза. На момент наступления беременности пациентки отрицали наличие у себя каких-либо вредных привычек.

Средний возраст женщин с неосложненным течением беременности составил $25,8 \pm 4,25$ лет (здесь и далее в диссертации все средние численные значения даны как $M \pm SD$) с индивидуальными колебаниями от 18 до 35 лет. Распределение беременных контрольной группы по возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение по возрасту женщин контрольной группы.

Возраст (годы)	до 20	21-25	26-30	31-35	старше 35
Количество женщин	4	10	9	7	-
% от общего числа обследованных	13,3	33,4	30	23,3	-

Как видно из данных, представленных в таблице, возраст большинства обследованных женщин с неосложненным течением беременности был от 20 до 30 лет (66,3%).

Все женщины имели регулярный 26-32-дневный менструальный цикл, продолжительность менструаций составляла 3-7 дней. Средний возраст начала менархе составил $12,1 \pm 0,96$ лет.

Количество первобеременных женщин в контрольной группе составило 13 (43,3%), повторобеременных - 17 (56,7%). Из повторобеременных женщин у 3 (17,7%) предыдущие беременности закончились искусственными абортами без осложнений, у 12 (70,59%) - своевременными родами через естественные родовые пути, у 2 (11,76%) - родоразрешением путем операции кесарева сечения (по поводу миопии высокой степени с изменениями на глазном дне) в плановом порядке. Из перенесенных гинекологических заболеваний: эктопия шейки матки в анамнезе у 5 (16,67%) женщин. Экстрагенитальные заболевания в анамнезе имели 4 (13,33%) женщин, однако ни в одном случае тяжелая экстрагенитальная патология не установлена.

Настоящая беременность у всех женщин контрольной группы протекала без осложнений и закончилась своевременными родами в сроке 38-41 недель. Средний срок беременности к моменту родов составил $39,2 \pm 1,06$ недель. Роды протекали через естественные родовые пути без осложнений и закончились

рождением живых доношенных детей в головном предлежании, с оценкой состояния по шкале Апгар 8-9 баллов. У 3 женщин была произведена операция кесарева сечения: в плановом порядке у 2 пациенток (рубец на матке после предыдущих родов) и в экстренном - 1 (клинически узкий таз). Все дети от оперативных родов извлечены в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар более 7 баллов. У женщин с неосложненным течением беременности средняя масса тела детей при рождении составила $3536,9 \pm 273,2$ г с индивидуальными колебаниями от 2890 до 4110 г. Длина тела новорожденных колебалась от 49 до 54 см в среднем составляя $51,4 \pm 1,4$ см. Полученные данные соответствуют современным представлениям о массе и росте новорожденных в популяции. Ранний послеродовой и послеоперационный периоды у всех женщин контрольной группы и ранний неонатальный период у новорожденных протекали без осложнений.

Основную группу составили **35** беременных. Критериями включения женщин в эту группу явились:

- ГБ I или II степени по данным первичной документации и/или анамнеза;
- беременные у которых отмечалось повышение САД на 30% и ДАД на 15% от исходного до 14 недель гестации;
- отсутствие сопутствующей патологии, органических заболеваний сердца и сосудов, симптоматической гипертензии, эндокринных заболеваний (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), почечной и/или печеночной недостаточности;
- самопроизвольно наступившая беременность.

Средний возраст обследуемых основной группы составил $30 \pm 4,5$ лет с индивидуальными колебаниями от 22 до 40 лет. Первородящих юного возраста не было, а первородящих старше 30 лет – 16 (45,7%). Распределение беременных основной группы по возрасту представлено в таблице 2. Как видно из приведенных данных, основная масса обследованных женщин основной группы была в возрасте 26-35 лет (77,1%).

Таблица 2.

Распределение по возрасту беременных основной группы.

Возраст (годы)	до 20	21-25	26-30	31-35	старше 35
Количество женщин	-	3	16	11	5
% от общего числа обследованных	-	8,6	45,7	31,4	14,3

Средний возраст менархе женщин этой группы составил $12 \pm 1,4$ года и достоверно не отличался от этого показателя у женщин с неосложненным течением беременности ($p > 0,05$). Регулярный менструальный цикл продолжительностью менструаций 3-7 дней имели 30 (85,7%) женщин. Альгодисменорея и полименорея были отмечены у 5 (14,3%) обследованных.

С ОГА составили 25 (71,4%) пациенток основной группы. Структура гинекологических заболеваний представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Гинекологические заболевания у беременных основной группы.

Перенесенные заболевания	Абсолютное количество наблюдений	Относительное количество (%) от	
		пациенток с ОГА	общего числа пациенток
ИППП	14	56	40
Эктопия шейки матки	17	68	48,6
Полип цервикального канала	6	24	17,1
ДМК	8	32	22,9
Миома матки	11	44	31,4
Дисфункция яичников	3	12	8,6
Кисты яичников	7	28	20
Мастопатия	3	12	8,6

При сборе акушерского анамнеза, выявлено, что в основной группе первобеременные составили 11 (31,4%), повторобеременные - 24 (68,6%) пациентки соответственно, из них 7 (29,2%) - первородящие и 17 (70,8%) - повторнородящие.

Акушерский анамнез у повторобеременных был отягощен наличием самопроизвольных выкидышей, искусственных абортов, неразвивающейся

беременностью с последующим выскабливанием стенок полости матки, внематочной беременностью. Особенности акушерского анамнеза женщин основной группы представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Особенности акушерского анамнеза у обследованных беременных основной группы.

Исходы беременности	Количество наблюдений	Относительное количество (%)	
		Повторно-беременных	общего числа пациенток
Самопроизвольные выкидыши	2	8,3	5,7
Неразвивающаяся беременность	3	12,5	8,6
Искусственные аборты	11	45,9	31,4
Внематочная беременность	1	4,2	2,9

Данные о течении и исходах предыдущих беременностей у повторнородящих основной группы представлены в таблице 5. Следует отметить, что у 5 (29,4%) из 17 повторнородящих женщин основной группы предыдущая беременность осложнилась тяжелым гестозом. В 4 наблюдениях (23,53%) показанием к операции кесарева сечения являлись преэклампсия и неэффективность интенсивной терапии гестоза.

Гипертензия, индуцированная беременностью, наблюдалась у 7 (20%) беременных основной группы. Впервые повышение АД отмечалось в сроки 7-14 недель беременности, при этом исходные цифры АД составили - 110/60 - 120/70 мм рт. ст. САД у них повышалось в среднем на 30,4%, ДАД - на 19,2% и достигало 145/75 - 155/80 мм рт. ст. При повышенном АД беременные жаловались на головокружение, слабость, сонливость, головную боль. У 28 (80%) женщин основной группы диагноз ГБ I и II стадии был поставлен до беременности, цифры АД колебались в пределах 140/90 - 170/110 мм рт. ст. Беременных беспокоили головные боли (преимущественно в затылочной

области), головокружения, нарушения сна, утомляемость, которые особенно проявлялись при повышении АД. Реже были жалобы на боли в области сердца, ухудшение зрения, носовые кровотечения. При II стадии заболевания электрокардиографическая кривая у большинства беременных характеризовалась отклонением электрической оси влево, нарастанием вольтажа комплексов QRS, изменением соотношения зубцов R и T, что характерно для гипертрофии ЛЖ и не резко выраженной или умеренной гипоксии миокарда. Также обнаруживались изменения сосудов глазного дна в виде сужения артерий и их извилистости, расширения вен.

Регулярную гипотензивную терапию различными препаратами получали 16 (57,14%) из 28 женщин. Остальные пациентки принимали гипотензивную терапию только при появлении вышеперечисленных жалоб или повышении АД. Средняя длительность ГБ $5,5 \pm 1,7$ лет с индивидуальными колебаниями от 1,5 до 9 лет.

Таблица 5.

Данные о течении и исходах предыдущих беременностей у повторнородящих основной группы.

Течение и исходы предыдущих беременностей	Количество женщин с данным течением и исходом беременности	Относительное количество (%) от общего числа повторнородящих
Без осложнений	4	23,5
Ранний токсикоз	7	41,2
Угроза прерывания беременности	8	47,1
Угроза преждевременных родов	6	35,3
Гестоз	9	52,9
СЗРП	3	17,6
Физиологические роды	12	70,6
Кесарево сечение	5	29,4
Аntenатальная гибель плода	2	11,8

Анализ общесоматического анамнеза у беременных основной группы позволил выявить следующие сопутствующие заболевания:

- заболевания органов дыхания - у 27 (77,1%), из них: пневмония у 4 (14,8%), хронический бронхит у 7 (25,9%), хронический тонзиллит у 15 (55,6%), хронический гайморит у 3 (11,1%) женщин;
- заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы – у 9 (25,7%), в том числе: острый аппендицит – 2 (22,2%), хронический гастрит и гастродуоденит – 8 (88,9%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 1 (11,1%), хронический холецистит – 6 (66,7%), вирусный гепатит – 2 (22,2%) пациенток;
- заболевания почек и мочевыводящих путей – у 5 (14,3%), из них: пиелонефрит (перенесенный в детстве) у 3 (60%), цистит у 4 (80%) женщин;
- варикозное расширение вен нижних конечностей - у 16 (45,7%) пациенток;
- миопия различной степени - у 13 (37,1%) беременных;
- нарушения жирового обмена I-III степени отмечались у 26 (74,3%) женщин;

Отягощенный семейный наследственный анамнез (АГ у одного или двух родителей) имели 29 (82,9%) обследованных. Частота наиболее значимых факторов риска у беременных основной группы приведена в таблице 6.

Течение настоящей беременности в I триместре у 28 (80%) женщин основной группы осложнилось угрозой прерывания беременности. Токсикоз первой половины беременности был отмечен у 10 (28,6%) беременных. Повышение АД более 130/80 мм рт. ст. наблюдалось у 31 (88,6%) пациентки. Нарушение гемостаза в том или ином звене выявлено у 22 (62,9%) беременных.

Обследование на генитальные инфекции (уреаплазменная, микоплазменная, кандидозная) в I триместре гестации выявило их наличие у 11 (31,4%) женщин. Бактериальный вагиноз диагностирован в 3 (8,6%) наблюдениях. Особенности течения I триместра у беременных основной группы представлены в таблице 7.

Таблица 6.

Особенности анамнеза у беременных с АГ группы высокого риска развития гестоза и плацентарной недостаточности.

Особенности анамнеза	Абсолютное число	Относительное количество (%) от общего числа женщин основной группы
Первородящие старше 30 лет	16	45,7
Высокий инфекционный индекс	14	40
Миома матки	11	31,4
Искусственные аборты	11	45,9*
Самопроизвольные выкидыши	2	8,3*
Неразвивающаяся беременность	3	12,5*
Ранний токсикоз	7	41,2**
Угроза прерывания беременности	8	47,1**
Гестоз в анамнезе	9	52,9 **
Перинатальные потери в анамнезе	2	11,8 **
Избыточная масса тела	26	74,3
Варикозное расширение вен нижних конечностей	16	45,7
Отягощенный наследственный анамнез (АГ у одного или двух родителей)	28	82,9

Примечание: * - процент от числа первородящих, ** - процент от числа повторородящих.

Таблица 7.

Особенности течения I триместра у беременных основной группы.

Осложнения и сопутствующая патология	Абсолютное число	Относительное количество (%) от общего числа обследованных
Ранний токсикоз	10	28,6
Угроза прерывания	28	80
Повышение АД \uparrow 130/80 мм рт ст	31	88,6
Нарушение гемостаза	22	62,9
Урогенитальные инфекции	11	31,4
Бактериальный вагиноз	3	8,6

Обследование беременных осуществлялось с использованием общеклинических и специальных методов обследования. Все женщины этиопатогенетическую терапию получали амбулаторно и в условиях стационара с учетом полученных данных (гестагены, спазмолитики, антиагреганты, антикоагулянты, антигипоксанты, антиоксиданты, гипотензивные и седативные препараты).

Гипотензивная терапия в **основной группе** проводилась с учетом выявляемого типа ЦМГ. Схема лечения представлена в таблице 8.

Таблица 8.

Схема гипотензивной терапии с учетом типа гемодинамики

тип гемодинамики	ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)	
	≤1500	≥1500
эукинетический	метилдофа (допегит) 250 мг/сут	метилдофа (допегит) 500-1000 мг/сут
гиперкинетический	бетаксоллол (локрен) 20-40 мг/сут атенолол 50-100 мг/сут	бетаксоллол (локрен) 40 - 60 мг/сут бисопролола гемифумарат (конкор) 5-10 мг/сут
гипокинетический	метилдофа (допегит) 500-750 мг/сут	метилдофа (допегит) 750-1500 мг/сут

Метилдофа (Допегит) – гипотензивное средство центрального антиадренергического действия. Проникает через гематоэнцефалический барьер → метаболизируется с образованием альфа-метилнорадреналина, который в ЦНС стимулирует постсинаптические α-адренорецепторы нейронов ствола мозга, что приводит к угнетению сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящей симпатической импульсации. Эффект допегита связан со снижением ОПСС, не влияет на СВ, не вызывает уменьшения почечного и маточного кровотока. Это делает препарат особенно ценным при эукинетическом и гипокинетическом типах центральной материнской гемодинамики с высоким ОПСС ($\geq 1500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$).

Бетаксоллола гидрохлорид (Локрен) - бета₁-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, снижает силу и частоту сердечных

сокращений, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает УО, что обосновывает его назначение беременным с гиперкинетическим типом центральной материнской гемодинамики.

Атенолол - кардиоселективный β_1 -адреноблокатор, не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. В невысоких дозах блокирует β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток Ca^{2+} , оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие. ОПСС в начале применения бета-адреноблокаторов (в первые 24 ч после перорального приема) увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α -адренорецепторов и устранения стимуляции β_2 -адренорецепторов), которое через 1-3 дня возвращается к исходному, а при длительном назначении снижается. Гипотензивный эффект связан с уменьшением СВ, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы, чувствительности барорецепторов и влиянием на ЦНС. Гипотензивное действие проявляется снижением САД и ДАД, уменьшением УО и МОК. В средних терапевтических дозах не оказывает действия на тонус периферических артерий. Гипотензивный эффект продолжается 24 часа, при регулярном приеме стабилизируется к концу 2 недели лечения. Урежает ЧСС в покое и при физической нагрузке.

Бисопролола гемифумарат (Конкор) - селективный β_1 -адреноблокатор. При применении в терапевтических дозах не обладает внутренней симпатомиметической активностью и клинически значимыми мембраностабилизирующими свойствами. После приема внутрь действие развивается через 1-3 ч и продолжается в течение 24 ч. Оказывает гипотензивное действие за счет уменьшения СВ, торможения секреции ренина почками, воздействием на барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса. При длительном приеме Конкор снижает первоначально повышенное ОПСС.

В группе сравнения пациенткам назначали гипотензивную терапию терапевт женской консультации без учета типа центральной гемодинамики,

чаще спорадически при повышении АД более 140/90 мм рт.ст., преимущественно (75,6%) применялись спазмолитики (папазол, дибазол), реже (24,4%) – антагонисты кальция (верапамил, амлодипин), блокаторы и стимуляторы адренергических рецепторов (небиволол, клонидин).

В процессе динамического мониторинга за дальнейшим течением беременности во II и III триместрах в основной группе выявлены осложнения, представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Особенности течения II и III триместра у беременных основной группы.

Осложнения беременности	Количество наблюдений		Частота, %	
	II	III	II	III
Угроза позднего выкидыша и преждевременных родов	5	2	14,3	5,7
Гестоз	2	7	5,7	20
Гестоз легкой степени	-	6	-	17,1
Гестоз средней степени	2	1	5,7	2,8
Тяжелый гестоз	-	-	-	-
СЗРП	2	1	5,7	2,8
I степени	2	1	5,7	2,8
II степени	-	-	-	-
III степени	-	-	-	-
Симметричная форма	-	-	-	-
Асимметричная форма	1	-	2,8	-
Смешанная форма	1	1	2,8	2,8
Гемодинамические нарушения в системе МПП:	4	10	11,4	28,6
I А степени	3	5	8,6	14,3
I Б степени	1	4	2,8	11,4
II степени	-	1	-	2,8
III степени	-	-	-	-
Патология плаценты и плодных оболочек:				
Предлежание и низкое прикрепление плаценты	4	1	11,4	2,8
Преждевременное созревание плаценты	3	7	8,6	20
Маловодие, многоводие	2	1	5,7	2,8
Анемия беременных	7	-	20	-
Гестационный пиелонефрит	3	2	8,6	5,7

За время наблюдения всем пациентам с осложненным течением беременности проводилась комплексная патогенетическая терапия, основанная на современных принципах лечения выявленной патологии. Различные

осложнения беременности подвергались соответствующей терапии в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ и Федерального агентства по здравоохранению, стандартами оказания медицинской помощи.

Беременность закончилась своевременными родами у всех женщин основной группы. Роды через естественные родовые пути произошли у 22 (62,8%) женщин. Операция кесарева сечения была произведена 13 (37,2%) беременным основной группы, все в плановом порядке. Показаниями к оперативному родоразрешению являлись: рубец на матке после кесарева сечения - 5 (38,4%); тазовое предлежание плода мужского пола - 2 (15,4%); миопия высокой степени с дистрофическими изменениями на глазном дне - 2 (15,4%); возраст первородящей более 35 лет, крупный плод - 4 (30,8%). Все операции, произведенные пациенткам основной группы, прошли без технических сложностей. Интраоперационная кровопотеря составила от 400 до 700 мл (в среднем 545 ± 74 мл). Послеоперационных осложнений у обследованных пациенток не было.

В основной группе родилось 35 живых детей, с оценкой состояния по шкале Апгар на 1 минуте после рождения - 8, на 5 минуте - 9 баллов, перинатальных потерь не было. Средняя масса новорожденных составила 3677 ± 420 г, средняя длина - $52,1 \pm 2,34$ см с индивидуальными колебаниями от 2890 до 4350 г и 48 - 56 см соответственно. Ранний неонатальный период протекал без осложнений.

Группу сравнения составили 45 пациенток, средний возраст обследуемых был 30 ± 5 лет, с индивидуальными колебаниями от 21 до 40 лет. Критерии включения женщин в эту группу были теми же, что и в основной группе. Распределение беременных группы сравнения по возрасту представлено в таблице 10. Из приведенных в таблице данных видно, что основная масса обследованных женщин группы сравнения была в возрасте 26-35 лет (77,8%), первородящих юного возраста не было, а первородящих старше 30 лет – 23 (51,1%), как и в основной группе.

Таблица 10.

Распределение по возрасту беременных группы сравнения.

Возраст (годы)	до 20	21-25	26-30	31-35	старше 35
Количество женщин	-	10	12	15	8
% от общего числа обследованных	-	22,2	26,7	33,3	17,8

Средний возраст менархе женщин этой группы составил $12,2 \pm 1,1$ года и достоверно не отличался от этого показателя у женщин контрольной и основной групп ($p > 0,05$). Регулярный менструальный цикл продолжительностью менструаций 3-7 дней имели 38 (84,4%) женщин. Альгодисменорея и полименорея были отмечены у 7 (15,6%) обследованных.

С ОГА составили 36 (80%) пациенток группы сравнения. Структура гинекологических заболеваний представлена в таблице 11.

Таблица 11.

Гинекологические заболевания у беременных группы сравнения.

Перенесенные заболевания	Количество наблюдений	Относительное количество (%) от	
		пациенток с ОГА	общего числа пациенток
ИППП	19	52,8	42,2
Эктопия шейки матки	28	77,7	62,2
Полип цервикального канала	4	11,1	8,9
ДМК	5	13,9	11,1
Миома матки	13	36,1	28,9
Дисфункция яичников	8	22,2	17,7
Кисты яичников	6	16,7	13,3
Мастопатия	7	19,4	15,6

При сборе акушерского анамнеза, выявлено, что в группе сравнения первобеременных женщин было 6 (13,3%), повторнобеременных - 39 (86,7%) женщин, из них 10 (25,6%) - первородящих и 29 (74,4%) - повторнородящих. Особенности акушерского анамнеза женщин группы сравнения представлены в таблице 12. Данные о течении и исходах предыдущих беременностей у повторнородящих группы сравнения представлены в таблице 13.

Таблица 12.

Особенности акушерского анамнеза у обследованных беременных группы сравнения.

Исходы беременности	Количество наблюдений	Относительное количество (%) от	
		повторно беременных	общего числа пациенток
Самопроизвольные выкидыши	7	17,9	15,6
Неразвивающаяся беременность	2	5,1	4,4
Искусственные аборты	25	64,1	55,6
Внематочная беременность	2	5,1	4,4

Таблица 13.

Данные о течении и исходах предыдущих беременностей у повторнородящих группы сравнения.

Течение и исходы предыдущих беременностей	Количество женщин с данным течением и исходом беременности	Относительное количество (%) от общего числа повторнородящих
Без осложнений	6	20,7
Ранний токсикоз	17	58,6
Угроза прерывания беременности	15	51,7
Угроза преждевременных родов	12	41,4
Гестоз	21	72,4
СЗРП	7	24,1
Физиологические роды	16	55,2
Кесарево сечение	13	44,8
Аntenатальная гибель плода	3	10,3

Следует отметить, что у 8 (27,6%) из 29 повторнородящих женщин группы сравнения предыдущая беременность осложнилась тяжелым гестозом. В 7

случаях (87,5%) показанием к операции кесарева сечения являлись преэклампсия и неэффективность интенсивной терапии гестоза. Антенатальная гибель плода произошла на сроках гестации 25, 27 и 34 недели у 3 (6,67%) пациенток.

Течение и длительность АГ у беременных группы сравнения не отличалось от основной группы. Гипертензия, индуцированная беременностью, наблюдалась у 11 (24,4%), ГБ I и II стадии у 34 (75,6%) пациенток. До беременности регулярную гипотензивную терапию различными препаратами получали 8 (17,8%) женщин, остальные принимали гипотензивную терапию только при повышении АД.

При изучении соматического статуса выявлено наличие экстрагенитальной патологии у 41 (91,1%) пациентки. Наиболее часто в этой группе встречались заболевания дыхательных путей (хронический бронхит, ОРВИ, хронический тонзиллит), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка, дискинезия желчевыводящих путей, хронический колит), заболевания мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь), варикозное расширение вен нижних конечностей, миопия различной степени, нарушения жирового обмена I-III степени. Имели отягощенный наследственный анамнез (АГ у одного или двух родителей) 37 (82,2%) женщин. Тяжелой экстрагенитальной патологии не было выявлено ни в одном наблюдении. Течение настоящей беременности у женщин в группе сравнения представлено в таблице 14.

Беременность закончилась своевременными родами у 34 (75,6%) женщин группы сравнения из них через естественные родовые пути произошли у 20 (58,8%) беременных. Операция кесарева сечения была произведена у 14 (41,2%) пациенток, из них 11 (78,6%) в плановом и 3 (21,4%) в экстренном порядке. Показаниями к плановому оперативному родоразрешению являлись: рубец на матке после кесарева сечения, миопия высокой степени с дистрофическими изменениями на глазном дне, возраст первородящей более 30 лет, крупный

плод, тазовое предлежание плода мужского пола. В 3 наблюдениях беременные были родоразрешены в экстренном порядке в связи с клинически узким тазом, дискоординацией родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции, преждевременной отслойкой плаценты и острой гипоксией плода.

Преждевременные роды произошли у 11 (24,4%) женщин из них у 2 пациенток произошла антенатальная гибель плода на сроке гестации 24 и 27 недель. Показаниями к досрочному родоразрешению на сроке 35-37 недель беременности путем операции кесарева сечения явились: тяжелый гестоз у 7 (63,6%) беременных, преждевременная отслойка плаценты и декомпенсированная ПН. Послеродовый период осложнился полным плотным прикреплением плаценты, в связи с чем, было произведено ручное отделение плаценты и выделение последа - в 1 (2,22%) наблюдении, гематометрой - 3 (6,67%), эндометритом - 1 (2,22%), нефропатией послеродового периода - 1 (2,22%). Все операции, произведенные пациенткам группы сравнения, прошли без технических сложностей. Послеоперационных осложнений у обследованных пациенток не было.

В группе сравнения родилось 43 живых ребенка, из них - 9 (20,9%) детей родились недоношенными, 34 (79,1%) - доношенными. Новорожденные в удовлетворительном состоянии (8-9 баллов по шкале Апгар) - 35 (81,5%), с асфиксией легкой степени (6-7 баллов) - 6 (13,9%), с асфиксией средней степени (4-5 баллов) - 1 (2,3%), с асфиксией тяжелой степени (1-3 баллов) - 1 (2,3%). При анализе перинатальных исходов в группе сравнения установлено: аспирационный синдром был у 1 (2,3%), респираторные нарушения - у 3 (6,9%), гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы - у 2 (4,6%) новорожденных. Реанимационные мероприятия в первые минуты после рождения проводились 2 (4,6%) новорожденным. В раннем неонатальном периоде 7 (16,3%) детей были переведены в отделение для недоношенных, где им проводилась интенсивная терапия с положительным эффектом. На второй этап выхаживания в детский боксированный корпус 7 ГКБ были переведены 3 (6,9%) ребенка. Средняя масса новорожденных группы сравнения составила

2907±624 г, средняя длина – 48,9±3,08 см с индивидуальными колебаниями от 1340 до 4150 г и 42 – 55 см соответственно. Неонатологами были расценены 17 (39,5%) детей как гипотрофичные.

Таблица 14.

Особенности течения I, II и III триместра у беременных группы сравнения.

Осложнения беременности	Количество наблюдений			Частота, %		
	I	II	III	I	II	III
Ранний токсикоз	34	-	-	75,6	-	-
Угроза прерывания	42	-	-	93,3	-	-
Повышение АД↑130/80 мм рт ст	38	-	-	84,4	-	-
Нарушение гемостаза	35	41	38	77,8	91,1	88,4*
Урогенитальные инфекции	37	-	21	82,2	-	48,8*
Бактериальный вагиноз	26	-	14	57,8	-	32,6*
Угроза позднего выкидыша и преждевременных родов	-	27	24	-	60	55,8*
Гестоз	-	24	37	-	53,3	86,1*
Гестоз легкой степени	-	8	21	-	17,7	48,8*
Гестоз средней степени	-	12	9	-	26,7	20,9*
Тяжелый гестоз	-	4	7	-	8,9	16,3*
СЗРП	-	19	28	-	42,2	65,1*
I степени	-	6	18	-	13,3	41,9*
II степени	-	11	9	-	24,4	20,9*
III степени	-	2	1	-	4,4	2,3*
Симметричная форма	-	4	7	-	8,9	16,3*
Асимметричная форма	-	7	12	-	15,6	27,9*
Смешанная форма	-	8	9	-	17,8	20,9*
Гемодинамические нарушения в системе МПП:	-	29	35	-	64,4	81,4*
I А степени	-	11	16	-	24,4	37,2*
I Б степени	-	13	11	-	28,9	25,6*
II степени	-	3	5	-	6,7	11,6*
III степени	-	2	3	-	4,4	6,9*
Патология плаценты и плодных оболочек:						
Предлежание и низкое прикрепление плаценты	-	7	2	-	15,6	4,6*
Преждевременное созревание плаценты	-	8	25	-	17,8	58,1*
Маловодие, многоводие	-	6	19	-	13,3	44,2*
Анемия беременных	34	26	33	75,6	57,8	76,7*
Гестационный пиелонефрит	-	18	7	-	40	16,3*

Примечание: * - процент от числа беременных, которые наблюдались в III тр. (n=43).

Следует отметить в группе сравнения более высокую частоту развития осложнений беременности и послеродового периода, оперативного родоразрешения, преждевременных родов, более низкую массу детей при рождении и осложненное течение неонатального периода.

II.2. Методы исследования.

Ретроспективный анализ проведен сплошным методом по материалам 140 историй родов, женщин с АГ, родильного дома при ГКБ№7 г. Москвы за период с 2004-2007гг.

На первом этапе нами была составлена карта обследования, на втором - данные внесены в электронные компьютерные таблицы Microsoft Excel, на третьем - произведена статистическая обработка материала. Анализ полученных результатов произведен с целью определения частоты развития тяжелых осложнений гестации при беременности на фоне ГБ.

Проспективное исследование проведено у 110 женщин. Клиническая часть обследования включала детальное изучение анамнеза, включая семейный, объективное исследование, оценку клинико-лабораторных анализов, результатов специальных методов исследования, определение клинического значения и диагностической ценности ангиогенных ФР (VEGFR-1, PlGF, IGF-1) в материнской крови при АГ.

На каждую пациентку заполняли разработанную карту обследования, в которую вносились паспортные данные, соматический, акушерско-гинекологический, наследственный анамнезы, результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, подробные сведения о течении беременности и родов. Затем осуществлялся перенос информации в электронные таблицы и проведение статистической обработки.

В процессе обследования производили общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, с целью выявления экстрагенитальной патологии всех женщин консультировали терапевт и окулист, по показаниям - кардиолог, уролог, эндокринолог.

Диагноз ГБ устанавливали на основании изучения анамнеза (наличие наследственного фактора, давность и характер течения заболевания, наличие осложнений), жалоб беременных, документальных сведений о ранее произведенных обследованиях, лечении и их результатах, подтверждающих диагноз; данных клинических исследований (осмотр терапевта, исследование глазного дна, данные СМАД, ЭКГ и эхокардиографии).

Для оценки степени тяжести ГБ использовали классификацию ГБ экспертов ВОЗ (1993, 1996), предусматривающая выделение стадий в связи с возможностью вовлечения в процесс различных органов и систем.

Классификация АГ, по стадиям (ВОЗ 1993, 1996)

I стадия - отсутствуют изменения органов, обусловленные АГ (ГЛЖ, поражение сетчатки, нефросклероз);

II стадия – имеются изменения внутренних органов (сердце, почки, мозг, глазное дно), обусловленные АГ, но без нарушения их функции;

III стадия – имеются изменения органов, обусловленные АГ, с нарушением их функции (сердечная недостаточность, кровоизлияния на глазном дне и его дегенеративные изменения, отек и/или атрофия зрительного нерва, хроническая почечная недостаточность, инсульт).

АГ у беременных диагностировали согласно рекомендациям ВОЗ (1989, 1996, 2003) в том случае, если регистрировалось повышение САД на 30% и ДАД на 15% от исходного, при ГБ – при уровне АД более 140/85 мм рт.ст. Измерение АД проводили по стандартной методике, не менее двух раз, с интервалом 2-3 минуты и расчетом среднего значения.

Проводили СМАД, что позволило более информативно, чем при эпизодических измерениях, выявлять и оценивать выраженность АГ. СМАД во время беременности имеет не только диагностическое и прогностическое, но и терапевтическое значение, так как позволяет определить индивидуальную лечебную тактику, ее эффективность, тем самым снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы. Исследование АД проводилось с помощью монитора ВРLab-3400 (Россия) по стандартному

протоколу 24-часового мониторинга с 15-минутными интервалами днем и 30-минутными — ночью. Перед исследованием исключались значимые физические нагрузки, прием продуктов, содержащих кофеин. Пациентки в течение суток самостоятельно вели «Дневник СМАД», в котором отмечали:

- время и длительность периодов физической и умственной активности и отдыха;
- время отхода ко сну и пробуждения;
- моменты приемов пищи и лекарств;
- появление и прекращение различных изменений самочувствия.

Эти данные необходимы для последующей интерпретации данных СМАД. После завершения 24-часового цикла измерений данные переносятся посредством интерфейсного кабеля в персональный компьютер для последующего анализа, вывода полученных результатов на дисплей монитора или на принтер и их сохранения в базе данных. Анализировались стандартные показатели СМАД: среднеарифметические показатели и вариабельность САД, ДАД, Ср.АД и частоты пульса (мм рт.ст., уд/мин) в периоды бодрствования, сна и за 24 часа. Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ) с использованием традиционных критериев: *dipper* при величине СИ 10-20%, *non-dipper* – СИ 0-10%, *over-dipper* – СИ >20%, *night-peaker* – СИ <0. Для нормального циркадного ритма АД и частоты пульса характерно не менее чем 10% снижение во время сна. Снижение этого показателя обычно присуще гестозу средней и тяжелой степени тяжести.

Эхографическое исследование осуществляли с помощью аппарата «Logiq-400» фирмы «GE» снабженный функцией цветного доплеровского картирования и конвексным электронным датчиком с частотой 3,5 МГц. Для получения качественных кривых скорости кровотока использовали частотный фильтр 100 Гц, позволяющий нивелировать низкочастотные сигналы от пульсирующих стенок сосудов.

С целью оценки состояния центральной гемодинамики у беременных использовали динамическое эхокардиографическое исследование.

Исследования проводились в положении беременной лежа на спине. При эхокардиографическом исследовании датчик устанавливался в промежутке от третьего до пятого межреберья, что зависело от конституции обследуемой беременной. Измерение полости ЛЖ проводили в положении датчика несколько смещенном вниз и латеральнее от места локации митрального клапана, на участке между краями створок клапана и папиллярными мышцами. При данной позиции ультразвуковой луч пересекает межжелудочковую перегородку и заднюю стенку ЛЖ практически под прямым углом, что позволяет максимально стандартизировать измерения (Мухарлямов Н.М., 1987). После получения эхокардиограммы ЛЖ определяли конечно-диастолический и конечно-систолический диаметры ЛЖ и проводили расчеты следующих эхокардиографических показателей.

Объем полости ЛЖ в систолу или диастолу V рассчитывали по формуле L. Teicholz и соавт. (1972):

$$V = 7,0 / (2,4 + D) \cdot D \text{ (мл)},$$

где D - переднезадний размер ЛЖ в систолу или диастолу.

УО - количество крови, выбрасываемое ЛЖ сердца в аорту за одно сокращение - вычисляли как разность систолического и диастолического объемов:

$$УО = V \text{ диаст.} - V \text{ систол. (мл)}$$

Для определения минутного или сердечного выброса ЛЖ, величину УО умножали на ЧСС.

САД и ДАД определяли методом Короткова. Ср.АД определяли по формуле Б.Фолков и Э. Нил (1976):

$$\text{Ср.АД} = \text{ДАД} + 1/3 \text{ ПД},$$

где ПД - пульсовое давление (САД - ДАД), или

$$\text{Ср.АД} = (\text{САД} + 2 \times \text{ДАД}) / 3$$

ОПСС вычисляли по формуле:

$$\text{ОПСС} = (\text{Ср.АД} \times 80) / \text{МО (дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}),$$

Поскольку объем СВ зависит от роста и массы тела, то для сравнения беременных различного телосложения основные гемодинамические параметры (ударный и минутный выброс) пересчитывали в зависимости от площади поверхности тела, вычисляя УИ и сердечный индекс СИ.

Типы кровообращения определяли на основании значений УИ и СИ: эукинетический (УИ от 24,7 до 61,6 мл/м², СИ - от 2,4 до 5,0 л/мин/м²), гиперкинетический (УИ более 61,6 мл/м², СИ более 5,0 л/мин/м²), гипокинетический (УИ менее 24,7 мл/м², СИ менее 2,4 л/мин/м²) (Ляшенко Е.А., 1995).

С целью оценки почечной гемодинамики производили доплерометрическое исследование кровотока в ПА и их внутриорганных ветвях. Исследование проводилось при положении беременной лежа на левом боку, спиной к исследователю. Кривые скоростей кровотока ПА получали при продольном сканировании почки в области ворот. При этом пробный объем устанавливали за пределами контура почки для полной уверенности в том, что полученный сигнал соответствует ПА, а не ветви второго порядка. Регистрацию кривых скоростей кровотока осуществляли при получении максимальных скоростей в обе фазы сердечного цикла. Для оценки внутрпочечной гемодинамики получали также доплерограммы кровотока в основных ветвях ПА в области почечного синуса АЦЗП и АПП. Следует отметить, что кривые скоростей кровотока в ПА, АЦЗП и АПП имеют типичную для артериальных сосудов форму двухфазной кривой с положительным диастолическим компонентом. Для оценки кровотока в системе почечных артерий вычисляли СДО.

При анализе нарушений почечного кровотока использовали классификацию гемодинамических нарушений в системе почечных артерий, разработанную Л.С.Храмовой (1991). При I стадии нарушений почечного кровотока наблюдается изолированное повышение периферической сосудистой резистентности в АПП, при II стадии - нарушение кровотока во всех сосудах системы почечных артерий, при этом возрастание суммарного

периферического сосудистого сопротивления в исследуемых сосудах не превышает 25%, при III стадии - при нарушении кровотока во всех трех артериях суммарное периферическое сосудистое сопротивление возрастает более чем на 25%.

При оценке результатов исследования центральной материнской и почечной гемодинамики у женщин с неосложненной беременностью для сравнения использовали нормативные показатели эхокардиографии и доплерометрии полученные при обследовании здоровых нерожавших и небеременных женщин, разработанные Л.С.Храмовой (1991) и Л.Г.Ковалевой (1995).

Функциональное состояние системы МПП оценивали по данным, полученным при эхографическом, доплерометрическом и кардиотокографическом исследовании.

Исследование производилось в положении беременной лежа на спине. Перед началом исследования женщине предоставляли десятиминутный отдых для адаптации. Начинали с серии продольных и поперечных сечений для определения положения и предлежащей части плода и измерения основных фетометрических параметров (бипариетальный размер, окружность головы, окружность живота и длина бедренной кости плода). Полученные данные сравнивали с нормативными значениями фетометрических показателей, применяемых при скрининговом ультразвуковом исследовании (Медведев М.В., 2005).

Ультразвуковое исследование плаценты включало определение ее локализации, толщины и структуры, а также оценку патологических изменений. В норме плацента располагается высоко, то есть ее нижний край находится на расстоянии не менее 5 см от внутреннего зева во II триместре и не менее 7 см - в III триместре беременности. Уменьшение расстояния между нижним краем плаценты и внутренним зевом до 3 см во II триместре и 5 см в III триместре беременности свидетельствует о низком расположении плаценты (Медведев М.В., 2005). Толщину плаценты измеряли в месте отхождения от нее

вены пуповины перпендикулярно к стенке матки и сравнивали с нормативными показателями, разработанными В.Н. Демидовым (1981). Для определения структурности плаценты использовали классификацию P.Granum и соавт. (1979), предполагающей 4 степени зрелости. Обнаружение I степени зрелости ранее 28 недель, II – ранее 32 и III – ранее 36 недель беременности расценивалось как преждевременное созревание плаценты.

Количество околоплодных вод оценивали с помощью вычисления ИАЖ, предложенного J. Phelan и соавт. (1987), который определялся путем суммирования вертикальных размеров наибольших «карманов» околоплодных вод, свободных от петель пуповины и мелких частей плода, расположенных в четырех квадрантах полости матки. Диагноз маловодие устанавливали в случаях, когда численные значения индекса находятся ниже 5 перцентиля для данного срока беременности. Особого внимания заслуживали пациентки, у которых численные значения индекса составляли менее 2,5 перцентиля, что свидетельствует о выраженном маловодии, которое никогда не сопровождает нормальные беременности. Многоводие характеризуется увеличением численных значений ИАЖ более 97,5 перцентиля для данного гестационного срока (Медведев М. В., 2005).

При доплерометрическом исследовании гемодинамики в системе МПП проводился качественный анализ КСК в следующих сосудах: МА с двух сторон, СА, АП и ее терминальных ветвях, аорте плода, СМА.

Кровоток в МА изучали при продольном сканировании в области боковой стенки малого таза. Сначала находили бифуркацию общей подвздошной артерии на наружную и внутреннюю. КСК в наружной подвздошной артерии характеризовались высокой пульсацией в фазу систолы и обратным кровотоком в фазу диастолы. После этого датчик перемещали медиальнее к боковой стенке матки до регистрации характерных КСК МА. В норме они отличались высокой диастолической скоростью кровотока. Характерный спектр кровотока в МА представлен на рис.2.



Рис. 2. Спектр кровотока в маточных артериях при неосложненной беременности.

Кровоток в СА исследовали по следующей методике: «окно» цветного доплеровского картирования устанавливали на толщу плацентарной ткани с прилежающим к базальной мембране участком децидуальной оболочки.

Характеристиками нормального кровотока в СА являлись относительно высокая степень кровотока в диастолу и низкая сосудистая резистентность (рис.3).

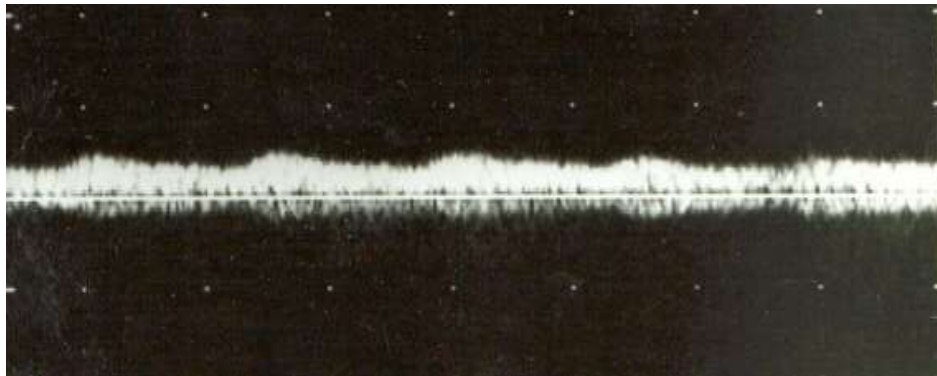


Рис. 3. Спектр кровотока в спиральных артериях при физиологической беременности.

В связи с влиянием высокоамплитудных дыхательных движений и двигательной активности плода на кровоток в его магистральных сосудах исследование проводили в период апноэ и двигательного покоя плода, при значениях ЧСС плода от 120 до 160 уд/мин. Пробный объем устанавливали равным 1 - 3 мм. Угол между продольной осью сосуда и направлением доплеровского луча - угол инсонации составлял 30 - 45 градусов.

Исследование кровотока в АП производили в ее средней части на достаточном удалении как от места вхождения в плаценту, так в брюшную

полость плода. Спектр кровотока в АП в условиях неосложненной беременности представлен на рис. 4.



Рис. 4. Спектр кровотока в артерии пуповины при неосложненной беременности.

Исследование кровотока в ТВАП проводили по следующей методике: «окно» цветного доплеровского картирования устанавливали на толщу плацентарной ткани в радиусе более 2 см от хориальной мембраны. Спектр плодового кровотока отличали от спектра материнского по ЧСС и типичной форме кривой скорости кровотока (рис. 5).



Рис. 5. Спектр кровотока в терминальных ветвях артерии пуповины при неосложненной беременности.

Изучение кровотока в СМА проводилось с использованием цветного доплеровского картирования, позволявшего четко визуализировать сосуды виллизиева круга. КСК в мозговых артериях имеют вид, характерный для сосудистой системы средней резистентности без отрицательных значений диастолического кровотока (Бунин А.Т., 1990). Спектр кровотока в СМА представлен на рис.6.

Исследование кровотока в аорте плода проводили в ее грудном отделе выше купола диафрагмы до отхождения крупных артериальных стволов, располагая датчик так, чтобы продольная ось аорты находилась в области сканирования. Спектр кровотока в аорте плода имеет типичную форму

двухфазной кривой, отражающей пульсирующий характер кровотока в этом сосуде (рис. 7).

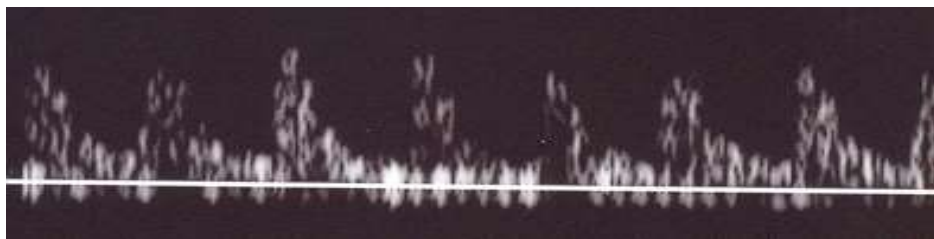


Рис. 6. Спектр кровотока в средней мозговой артерии при неосложненной беременности.

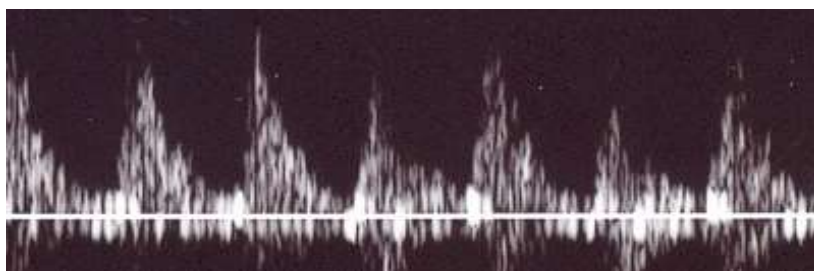


Рис. 7. Допплерограмма кровотока в аорте плода при неосложненной беременности.

Для анализа КСК в исследуемых сосудах производили вычисление общепринятых уголнезависимых показателей: СДО, ИР и ПИ.

$$\text{СДО} = \text{МССК}/\text{КДСК}$$

$$\text{ИР} = (\text{МССК}-\text{КДСК})/\text{МССК}$$

$$\text{ПИ} = (\text{МССК}-\text{КДСК})/\text{ССК},$$

где МССК – максимальная систолическая скорость кровотока,
 КДСК - конечная скорость диастолического кровотока,
 ССК – средняя скорость кровотока.

КСК получали на протяжении 3-5 кардиоциклов и вычисляли усредненные значения показателей.

Нарушения маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и внутриплацентарного кровотока оценивали согласно классификациям, разработанным в лаборатории ультразвуковой диагностики кафедры

акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Стрижаков А.Н., 1990, 1996, Игнатко И.В., 2005).

- **IA степень** – нарушение МПК при сохранном плодово-плацентарном;
- **IB степень** – нарушение МПК при сохранном маточно-плацентарном;
- **II степень** – одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранение положительно направленного диастолического кровотока в АП);
- **III степень** – критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (отсутствие или ретроградное направление конечно-диастолического кровотока) при сохраненном или нарушенном МПК.

Диагностика ПН основывалась на клинических и лабораторно-инструментальных данных. Диагностическими критериями служили: данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза беременной, данные общего осмотра, указания беременной на изменения характера двигательной активности плода, отставание высоты стояния дна матки и окружности живота от нормативных значений для данного гестационного срока, расхождение данных эхографической фетометрии и расчетного срока беременности на 2 недели и более, выявление маловодия, признаков преждевременного созревания плаценты и дистрофических изменений плацентарной ткани, возрастание доплерометрических индексов сосудистого сопротивления в маточных и пуповинных артериях, аорте и снижение в СМА плода, наличие кардиотокографических признаков гипоксии.

В нашем исследовании ПН выявлена у 2 (5,7%) и 28 (65,1%) женщин I и II групп соответственно. Для распределения беременных по степени тяжести ПН мы пользовались классификацией, предложенной А.Н.Стрижаковым и соавт. (2004), которая выделяет компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную ПН.

К **компенсированной ПН** мы относили наблюдения, в которых выявлены:

- СЗРП I степени асимметричной формы;
- ГДН в системе МПП I степени с изолированным поражением маточно-плацентарного или плодово-плацентарного звена;
- нормальным типом кардиотокограмм.

Во всех наблюдениях у беременных с компенсированной ПН отмечался положительный эффект от проведенной терапии, нормализация маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, а также прирост фетометрических показателей, что позволило пролонгировать беременность до доношенного срока.

Для **субкомпенсированной ПН** характерным является:

- СЗРП II степени асимметричной и смешанной формы;
- ГДН в системе МПП II степени с поражением как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного звеньев, начальные признаки централизации кровообращения плода (изолированное снижение СДО в СМА ниже 2,8);
- признаки хронической внутриутробной гипоксии плода по данным КТГ;
- преждевременное созревание плаценты;
- умеренное маловодие.

Для **декомпенсированной ПН** характерны:

- СЗРП III степени симметричной, асимметричной и смешанной формы;
- III степень нарушений гемодинамики в системе МПП: критическое состояние плодово-плацентарного кровообращения (отсутствие диастолического компонента в АП) в сочетании с двухсторонними нарушениями кровотока в МА и централизацией плодового кровотока (снижение СДО в СМА ниже 2,8; повышение СДО в аорте плода выше 8);
- тяжелая гипоксия плода по данным КТГ;
- выраженное маловодие;
- преждевременное созревание плаценты.

При выявлении декомпенсированной ПН во всех наблюдениях беременность заканчивалась операцией кесарева сечения в экстренном или срочном порядке.

Присоединение такого осложнения как гестоз, в нашем исследовании наблюдалось в 7 (20%) случаях в основной группе и 37 (86,1%) – группы сравнения. Степень тяжести гестоза оценивалась по классификации предложенной Г.М. Савельевой и соавт. (2000), которая выделяет гестоз легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Данная классификация включает в себя не только общеклиническую оценку симптомов заболевания, но и длительность его течения, выраженность внутриутробной задержки развития плода и наличие экстрагенитальной патологии.

Для гестоза **легкой степени** тяжести характерно:

- позднее начало (35-36 нед) и непродолжительное течение (1-2 нед);
- Ср.АД составляет 105-110 мм рт ст;
- снижение диуреза на 12-15%;
- суточная потеря белка \uparrow 300 мг/сут, но не более 1 г/л;
- гипер- и эукинетический тип ЦМГ;
- отеки голеней;
- ГДН в системе МПП I ст.

Гестоз **средней степени** тяжести оценивался по таким критериям:

- начало гестоза 30-34 нед и длительность течения не превышает 3-4 нед;
- Ср.АД составляет 111-127 мм рт ст;
- снижение диуреза на 20-30%;
- суточная потеря белка составляет 1-3 г/л;
- гипопроteinемия 60-55г/л (гипоальбуминемия, диспротеинемия);
- гипер-, гипо- и реже эукинетический тип ЦМГ;
- отеки локальные или генерализированные;
- гематокритное число 35-39 (\uparrow Нв и эритроцитов);
- \downarrow СОЭ;
- СЗРП I ст;

- ГДН в системе МПП II ст;
- признаки хронической в/у гипоксии плода по КТГ;

Для **тяжелого гестоза** характерно:

- начало гестоза 22-27 нед и длительность течения превышает 4-5 нед;
- Ср.АД составляет 128-130 мм рт ст;
- снижение диуреза на 30-40%;
- суточная потеря белка составляет более 3 г/л;
- ↓ мозгового кровотока, нарушение микроциркуляции печени;
- выраженная гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия;
- гиперкоагуляционный синдром (прогрессирует тромбоцитопения);
- генерализированные отеки;
- гипокинетический тип ЦМГ;
- СЗРП II-III ст;
- критическое состояние плодово-плацентарного кровотока, двусторонние нарушения в МА, централизация плодового кровотока;
- тяжелая внутриутробная гипоксия плода по КТГ.

Кардиотокографическое исследование проводили беременным со сроком 28 недель и более, по общепринятой методике с компьютерной программой (OXFORD System 8002, Великобритания) созданной для наблюдения за состоянием плода в антенатальном периоде. Полученные данные сравниваются со средними нормальными показателями и сопоставляются со сроком беременности. Программа была предложена профессорами G.Dawes и C.Redman (1992). Для этого использовался фетальный монитор OXFORD Sonicaid Team (Великобритания).

В нашей работе мы использовали критерии Dawes/ Redman, которые включают многие характеристики кардиотокограммы. Оценивали эпизоды высокой и низкой вариабельности базального ритма. Эпизодом высокой или низкой вариабельности считается участок записи, где 5 из 6 последовательных минутных интервалов находится выше или ниже установленной границы. Порогом для высоких эпизодов выбраны 32 мсек.,

для низкого - 30 мсек. При нормальном состоянии плода должен быть зарегистрирован хотя бы один высокий эпизод, где вариабельность превышает 1-й процентиль для данного гестационного срока (рис.8).

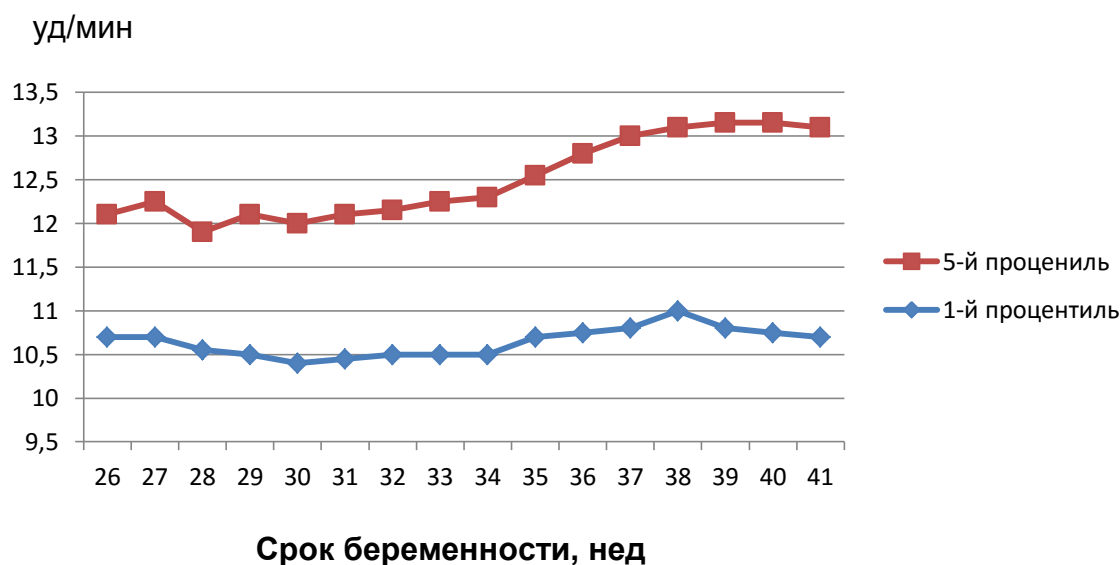


Рис. 8. Первая и пятая процентильные кривые для определения низкой вариабельности сердечного ритма плода.

Особое внимание уделялось в компьютерном анализе показателю *STV* (аббревиатура английских слов "*short-term variation*", т.е. "короткая вариабельность"). Это показатель разности между средними пульсовыми интервалами, зарегистрированными в течение предыдущего и последующего промежутка, равного 1/16 минуты. В норме этот показатель колеблется между 5 и 10 мсек. и призван заменить собою показатель амплитуды мгновенных осцилляций, точный расчет которого был бы крайне труден ввиду большого количества мгновенных осцилляций, регистрируемых в ходе исследования. *STV* менее 5 мсек. необходимо интерпретировать как признак низкой вариабельности, *STV* более 10 мсек. - аналогичен регистрации сальтаторного типа вариабельности. По мнению G.Dawes и C.Redman, *STV* является надежным параметром, позволяющим прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы.

Таблица 15.

Частота неблагоприятных исходов в зависимости от показателей STV.

STV, мсек	Метаболическая ацидемия, в/у гибель плода, %
≥ 4	0
3,5-4	8
3,0-3,49	29
2,5-2,99	33
$\leq 2,5$	72

Согласно рекомендациям G.Dawes и C.Redman критериями *нормальной кардиотокограммы* являются следующие признаки:

- базальный ритм в пределах 110-160 уд/мин;
- амплитуда variability сердечного ритма - 5-25 уд/мин;
- децелерации отсутствуют или выявляются спорадические, неглубокие и очень короткие;
- регистрируются 2 и более акцелерации на протяжении 10 мин. записи. Если такой тип КТГ обнаруживается за короткий период исследования, запись можно не продолжать.
- наличие минимум одного шевеления плода или трех акцелераций;
- отсутствие признаков синусоидального ритма;
- STV 3 мсек. или более;
- наличие либо акцелерации, либо эпизода высокой variability.

Для "*подозрительной*" кардиотокограммы характерны следующие признаки:

- ✓ базальный ритм в пределах от 110 до 100 или от 150 до 170 уд/мин;
- ✓ амплитуда variability базального ритма - между 5 и 10 уд/мин. более чем за 40 мин. исследования или более 25 уд/мин;
- ✓ отсутствие акцелераций более чем за 40 мин. записи;
- ✓ спорадические децелерации любого типа, кроме тяжелых. При обнаружении таких признаков на кардиотокограмме должен быть проведен любой из стрессовых тестов.

К *патологическим типам* кардиотокограмм относятся следующие признаки:

- ✓ базальный ритм менее 100 или более 170 уд/мин;
- ✓ вариабельность базального ритма менее 5 уд/мин, наблюдаемая на протяжении более чем 40 мин. записи;
- ✓ повторяющиеся выраженные ранние децелерации или вариабельные децелерации;
- ✓ поздние децелерации любой конфигурации;
- ✓ синусоидальный тип кривой, характеристиками которого является наличие частоты менее чем 6 осцилляций в мин., амплитудой менее 10 уд/мин и продолжительностью 20 мин и более.

Более объективные данные о состоянии плода дает комплексное обследование, включающее кардиотокографию и доплерографию.

Нарушения коагуляционных свойств крови исследовали в лаборатории клинической биохимии ГКБ №7. Проводили определение показателей плазменного звена гемостаза (АЧТВ, ПИ, МНО), D-димера (маркер процессов тромбообразования и фибринолиза). Большие значения D-димера в крови сопровождают многие осложнения беременности.

Помимо общепринятых методов исследования, мы также дополнительно определяли уровень ангиогенных ФР (VIGFR-1, PlGF, IGF-1) в сыворотке крови всех обследуемых женщин в 16-22, 23-29, 30-36, 37-41 недель беременности. Определение проводили в лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина с помощью стандартных наборов для прямого ИФА: Human VEGF (Biosource, США), Human PlGF (Quantikine, R&D Systems, США), Human VEGF-R1 (Quantikine, R&D Systems, США), Non-Extraction IGF-I ELISA (DSL, Великобритания) – в соответствии с инструкцией производителя. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет EL_x800 (Bio-Tec Instruments, Inc., США).

Определение ФР в сыворотке крови основано на количественном ИФА (quantitative sandwich enzyme immunoassay technique) (R&D systems).

В случае выявления гестоза и ПН проводилась медикаментозная коррекция, основанная на современных принципах лечения этих осложнений. Терапия была направлена на создание лечебно-охранительного режима, нормализацию функций центральной нервной системы, нормализацию АД, улучшение реологических свойств крови, микроциркуляции, активации клеточного метаболизма и ликвидацию сосудистого спазма. Также проводилась терапия угрозы прерывания беременности, анемии, инфекционных и других заболеваний и патологических состояний. Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся на основании оценки эхокардиографического исследования, прироста фетометрических показателей и доплерометрии в динамике.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся методом вариационной статистики. Оценку достоверности различий проводили с использованием парного двухвыборочного t-теста для средних и теста Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Значения средних, имеющие колебания по генеральной совокупности представлены в виде $M \pm m$, где m – доверительный интервал при $\alpha = 0,001$. Статистическая обработка базы данных осуществлялась на персональной ЭВМ PC Intel 2 Core Duo 2470 в системе Window's 2000, с использованием пакета программ MsOffice™2007 и надстроек для статистического и математического анализа данных MsExcel™2007, прикладных статистических пакетов «Statistica 5.5».

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

III.1. Особенности течения и исходы беременности и родов у женщин с артериальной гипертензией, по данным ретроспективного анализа.

В результате проведенного ретроспективного анализа 140 историй беременности и родов, женщин с АГ по данным родильного дома при ГКБ№7 г. Москвы за период с 2004-2007гг, мы определили частоту развития гестоза, ПН и перинатальные исходы на фоне данной патологии.

Средний возраст беременных составил $30 \pm 5,4$ лет с индивидуальными колебаниями от 18 до 43 лет. В основном женщины были в возрасте от 26 лет и старше (77,1%) (таблица 16).

Таблица 16.

Распределение по возрасту беременных с артериальной гипертензией.

Возраст (годы)	до 20	21-25	26-30	31-35	старше 35
Количество женщин	8	24	37	53	18
% от общего числа обследованных	5,7	17,2	26,4	37,9	12,8

Средний возраст менархе $12,7 \pm 0,8$ лет, что достоверно не отличалось от этого показателя у всех женщин проспективного исследования ($p > 0,05$). Регулярный 24-33-дневный менструальный цикл имели 116 (82,9%) с продолжительностью менструаций 3-7 дней. Дисменорея и полименорея отмечалась у 16 (17,1%), что достоверно не отличалось от этого показателя у пациенток II и III проспективных групп ($p > 0,05$). У всех женщин диагноз ГБ I и II стадии был поставлен до беременности, цифры АД колебались в пределах 140/90 – 170/110 мм рт. ст. Гипотензивную терапию до беременности получали 67 (47,8%) женщин, во время беременности - 58 (41,4%). Распределение женщин по длительности АГ представлено в таблице 17.

В анамнезе данных пациенток наблюдалось наличие и другой соматической патологии: заболевания дыхательной системы - у 21 (15%), заболевания мочевыделительной системы - у 28 (20%), заболевания желудочно-

кишечного тракта - у 35 (25%), миопия - у 84 (60%), нарушения жирового обмена I-III степени - у 82 (58,6%).

Таблица 17.

Распределение по длительности заболевания женщин с артериальной гипертензией.

Длительность заболевания	Количество женщин	% от общего числа обследованных
1-3 года	53	37,9
3-5 лет	48	34,3
более 5 лет	39	27,8
Всего	140	100

При сборе гинекологического анамнеза было установлено, что 114 (81,4%) женщин обращались за гинекологической помощью. У 36 (31,6%) пациенток отмечались различные нарушения менструального цикла, 72 (63,2%) женщины перенесли в прошлом воспалительные заболевания матки придатков, 64 (56,1%) - эрозию шейки матки, у 41 (35,9%) - диагностировали миому матки.

Проведенный анализ акушерского анамнеза показал, что беременность была первой у 37 (26,4%) женщин, повторной – у 103 (73,6%). Первородящих женщин было 79 (56,4%), повторнородящих – 61 (43,6%). Данные об особенностях акушерского анамнеза у беременных с АГ представлены в таблице 18. Как видно из таблицы, большинство повторнобеременных женщин с АГ имеют отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Таблица 18.

Особенности акушерского анамнеза у беременных с АГ.

Исходы предыдущих беременностей	Количество женщин с данным исходом беременности	% от общего числа повторнобеременных
Искусственное прерывание беременности	74	71,8
Самопроизвольные выкидыши	15	14,6
Нерзвивающаяся беременность	22	21,4
Внематочные беременности	7	6,8
Самопроизвольные роды	49	47,6
Кесарево сечение по сочетанным показаниям	12	11,6

Среди осложнений данной беременности, как представлено на диаграмме (рис.9) наблюдающихся у женщин с АГ следует, прежде всего, отметить высокую частоту гестоза (116 – 82,9%), ПН (102 – 72,9%), ранних токсикозов (97 – 69,3%), анемии различной степени тяжести (85 – 60,7%), угрожающего прерывания беременности в I и II триместрах (81 – 57,8%).

Следует отметить, что у 53 (45,7%) женщин с гестозом диагностировали легкую степень тяжести, гестоз средней степени у 34 (29,3%) женщин, тяжелый гестоз был выявлен у 29 (25%) беременных (рис.10).

Моносимптомный гестоз выявлен у 26 (22,4%) беременных, сочетание 2 симптомов - у 51 (43,9%), триада Цангемейстера - у 39 (33,7%) беременных.

Компенсированная ПН диагностирована в 48 (47,1%) наблюдениях, субкомпенсированная - в 46 (45,1%), декомпенсированная – 8 (7,8%) (рис.11).

СЗРП подтвержден при рождении у 48 (34,3%) беременных. Хроническая внутриутробная гипоксия плода диагностирована в 76 (54,3%) случаях.

Нами был проведен подробный ретроспективный анализ особенностей течения родов и послеродового периода у беременных с АГ. Полученные нами данные представлены в таблице 19.

Таблица 19.

Частота осложнений течения родов и послеродового периода у беременных с артериальной гипертензией.

Особенности течения родов и послеродового периода	Количество женщин	% от общего числа беременных
Самопроизвольные роды	41	29,3
Дородовое/раннее излитие о/п вод	52	37,1
Длительный безводный промежуток	17	12,1
Слабость родовой деятельности	29	20,7
Патология послеродового периода	13	9,3
Преждевременные роды	52	37,1
Запоздалые роды	18	12,9
Кесарево сечение плановое	21	15
Кесарево сечение экстренное	78	55,7
Лечение в отделении ИТ	52	37,1
Осложнения в послеродовом периоде	23	16,4
Осложнения в послеоперационном периоде	9	6,4

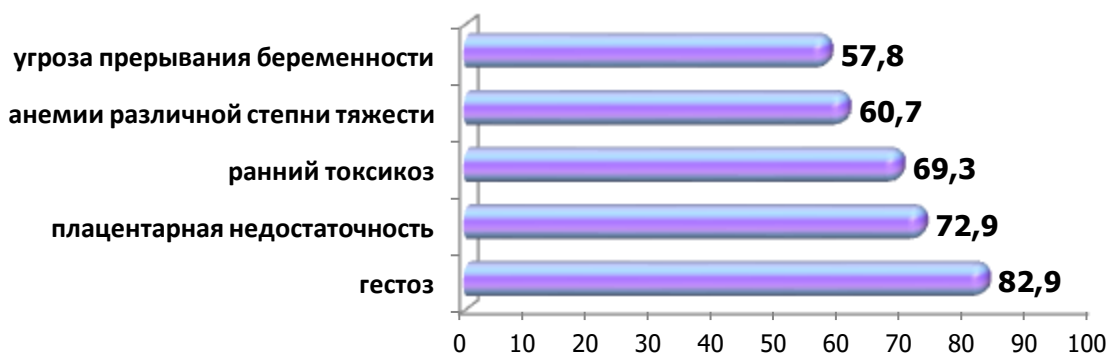


Рис. 9. Частота различных осложнений беременности у женщин с АГ(%).

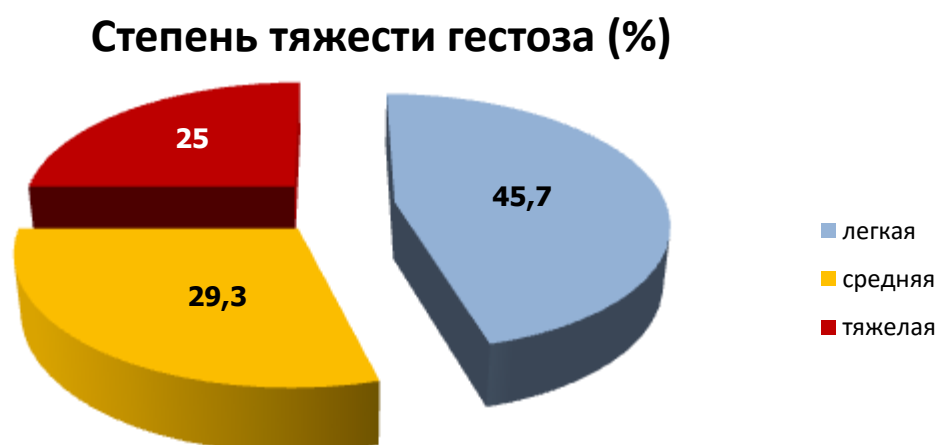


Рис 10. Частота гестоза различной степени тяжести у беременных с АГ по данным ретроспективного исследования.

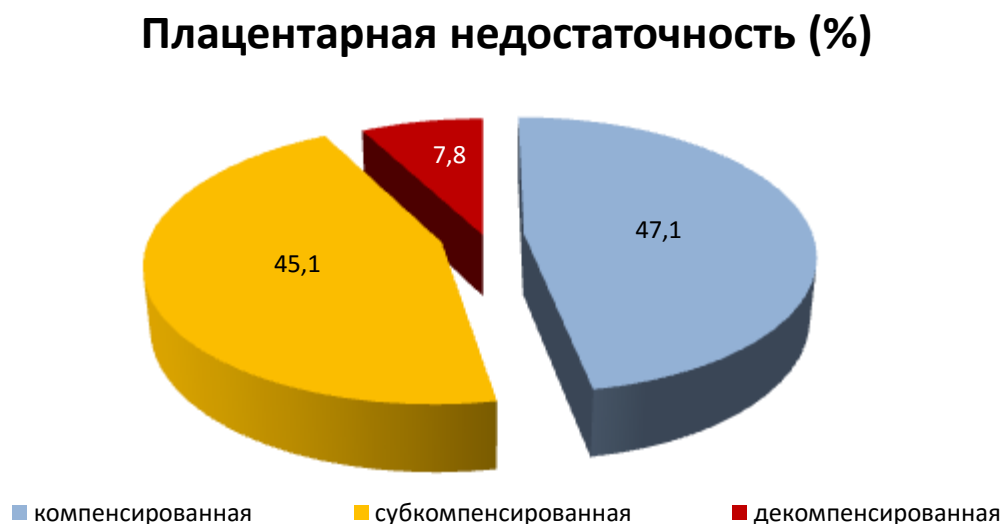


Рис. 11. Частота плацентарной недостаточности различной степени тяжести у беременных с АГ по данным ретроспективного исследования.

На основании тщательного анализа акушерско-гинекологического анамнеза женщин с АГ можно сделать вывод о том, что данная патология играет важную роль в развитии патологического течения родов и послеродового периода. При этом основными показаниями для экстренного оперативного родоразрешения явилось наличие гестоза средней и тяжелой степени, критическое состояние плода, острая гипоксия плода и аномалия родовой деятельности. Перинатальные исходы при данной беременности у женщин с АГ представлены на диаграмме (рис.12)



Рис.12. Перинатальные исходы у беременных с АГ по данным ретроспективного исследования (%).

Всего родилось 140 новорожденных, массой от 810 до 4270гр ($3042 \pm 518,2$), ростом от 35 до 58 ($49,4 \pm 3,6$).

Новорожденные без асфиксии (8-9 баллов по шкале Апгар) - 73 (52,1%). Среди живорожденных у 64 (45,7%) детей отмечался широкий спектр неонатальной патологии, проявляющийся в гипоксически-ишемическом поражении ЦНС с элементами угнетения или возбуждения, общем отечном синдроме, синдроме дыхательных расстройств центрального генеза, конъюгационной желтухе. В раннем неонатальном периоде умерло 5

новорожденных: у 3 смерть наступила из-за глубокой недоношенности и выраженных гемодинамических нарушений, 2 - вследствие выраженного гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Перинатальная заболеваемость составила 45,7 %, перинатальная смертность – 36% .

На основании, проведенного нами ретроспективного анализа историй беременности и родов, а так же карт развития новорожденных можно сделать вывод о том, что АГ является патологическим состоянием организма матери, которое оказывает существенное неблагоприятное влияние на течение беременности, родов, послеродового периода, а также перинатальные исходы. Параллельное использование нескольких разнонаправленных методов диагностики состояния матери и фетоплацентарной системы дает возможность своевременно выявить гестоз и ПН. Полноценное обследование беременных с АГ, с применением современных методов оценки адаптивных механизмов гемодинамики матери, а также ранняя профилактика нарушений центральной и периферической гемодинамики матери, позволит на новом уровне подойти к профилактике материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Весьма актуальной в этой связи представляется, возможность поиска и подбора рациональной этиопатогенетической терапии беременных с ГБ.

Ш.2. Особенности и взаимосвязь изменений центральной и периферической гемодинамики матери и плода на протяжении неосложненной беременности.

С целью изучения особенностей адаптации ЦМГ при прогрессировании неосложненной беременности нами были изучены ее основные параметры у 30 женщин в сроки беременности от 7 до 41 недель.

На диаграмме (рис.13) представлены показатели среднего АД у беременных на протяжении неосложненной беременности. Как видно из представленных данных, на протяжении неосложненной беременности среднее АД находится в пределах от 76 до 82 мм рт. ст. На фоне стабильного АД происходит снижение ОПСС на протяжении всего гестационного срока, с минимальными его значениями к концу II триместра беременности. Средние

значения ОПСС на протяжении физиологически протекающей беременности можно представить в виде диаграммы (рис.14).

При распределении женщин контрольной группы по типам центральной гемодинамики было установлено, что при неосложненном течении беременности у 17 (56,6%) обследованных выявлялся эукинетический (**УИ от 24,7 до 61,6 мл/м², СИ от 2,4 до 5,0 л/мин/м²**) тип кровообращения, у 11 (36,7%) – гиперкинетический (**УИ более 61,6 мл/м², СИ более 5,0 л/мин/м²**). Гипокинетический (**УИ менее 24,7 мл /м², СИ менее 2,4 л/мин/м²**) тип центральной материнской гемодинамики был выявлен лишь у 2 (6,7%) женщин с физиологической беременностью. Таким образом, для неосложненного течения периода гестации характерно наличие эукинетического, либо гиперкинетического типа центральной материнской гемодинамики (рис.15).

Суммируя вышесказанное, на основании полученных нами данных динамического эхокардиографического исследования центральной материнской гемодинамики можно сделать вывод, что при физиологической беременности уже в первом - начале второго триместрах беременности на фоне стабильного среднего АД происходит постепенное снижение ОПСС. При неосложненном течении беременности преобладающими являются эукинетический и гиперкинетический типы ЦМГ.

Проведенное нами доплерометрическое исследование кровотока в системе МПП позволило выявить закономерности становления маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения и изучить особенности внутривагитальной гемодинамики. На протяжении неосложненной беременности наблюдается прогрессирующее снижение показателей периферической сосудистой резистентности в МА и СА (рис.16). Так, СДО в МА с первых недель беременности до доношенного срока снижается в среднем на 27,6 %, а в СА – на 29,1%. Причем наиболее выраженное снижение сосудистой резистентности в МА и СА наблюдается в сроки 11-15 и 16-22 недели.

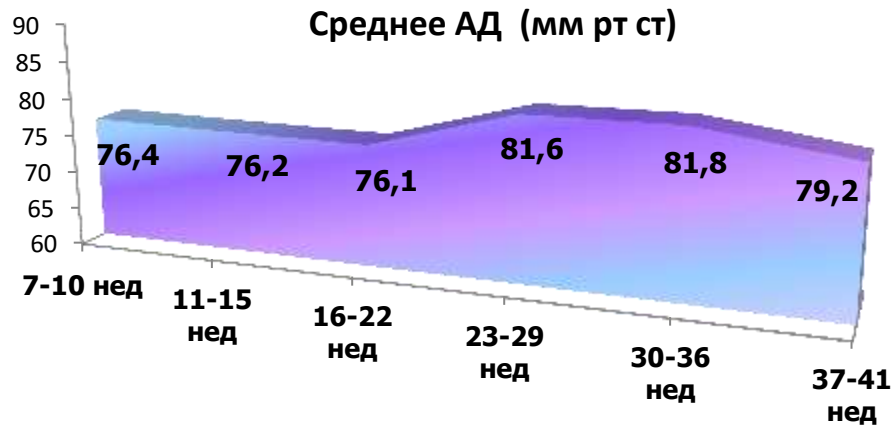


Рис.13. Динамика среднего АД у беременных с неосложненным течением гестации.

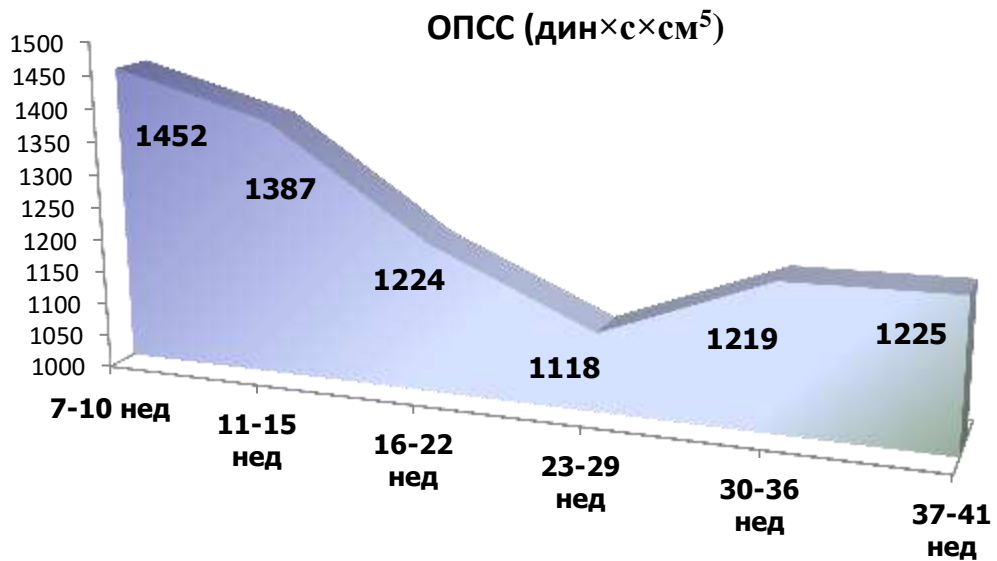


Рис.14. Динамика среднего ОПСС у беременных с неосложненным течением гестации.

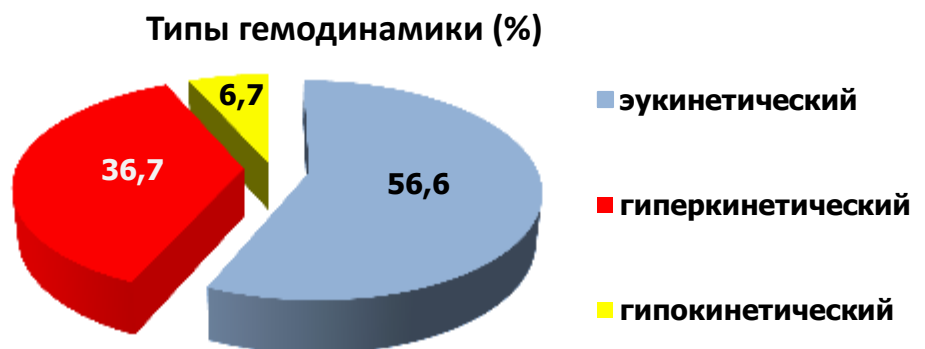


Рис.15. Частота выявления различных типов центральной гемодинамики беременной при неосложненном течении гестации.

Представленное на диаграмме (рис.16) снижение СДО в МА и СА связано, по нашему мнению, с завершением формирования маточно-плацентарного круга кровообращения.

В эти же сроки беременности, в связи с интенсивным развитием сосудистой системы плодовой части плаценты, возрастанием объема циркулирующей крови плода, а также повышением его АД, аналогичные изменения происходят в АП и ее терминальных ветвях, что обуславливает появление в начале второго триместра диастолического компонента кровотока в этих сосудах (рис.17).

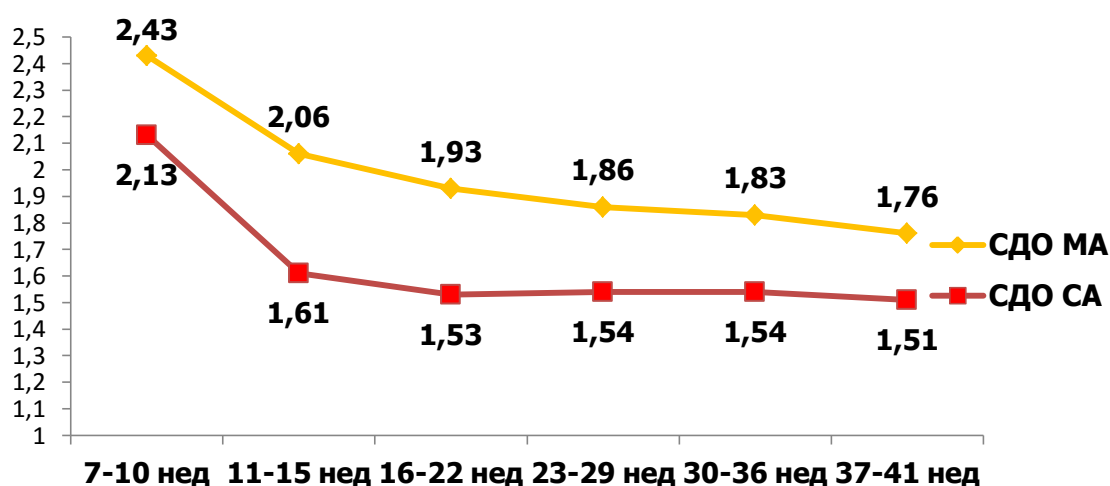


Рис.16. Динамика изменений СДО в маточных и спиральных артериях на протяжении неосложненной беременности.

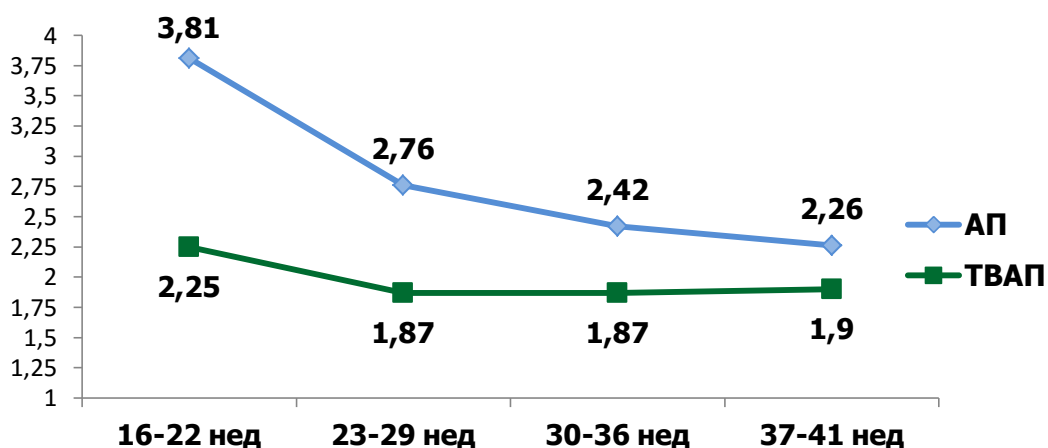


Рис.17. Динамика изменений СДО в артерии пуповины и ее терминальных ветвях на протяжении неосложненной беременности.

Как видно из диаграммы (рис.17), с 16 недель физиологической беременности до доношенного срока СДО в АП снижается на 40,7%, а ее терминальных ветвях – на 15,6%.

Особого внимания заслуживают данные, полученные при комплексной оценке центральной гемодинамики плода, изменений артериального кровотока плода на протяжении неосложненной беременности.

Наиболее информативным и доступным при проведении эхокардиографического исследования является четырехкамерный срез сердца плода. С целью оценки показателей центральной гемодинамики плода при эхокардиографическом исследовании мы использовали сочетание В- и М-методов.

Основные показатели насосной и сократительной функции ЛЖ сердца плода, полученные нами при эхокардиографическом исследовании, представлены в таблице 20.

Таблица 20.

Основные эхокардиографические показатели плода при неосложненной беременности.

Гемодинамический показатель	Срок беременности (недели)			
	16-22	23-29	30-36	37-41
ЧСС, уд/мин	162,4±18,2	154,7±19,3	149±14,8	146,7±13,3
УО, мл	2,64±0,4	3,7±0,4	4,5±0,5	5,1±0,7
УИ, мл/см ²	1,2±0,04	1,7±0,05	2,0±0,05	2,4±0,04
МО, л/мин	0,45±0,06	0,57±0,05	0,68±0,09	0,75±0,07
СИ, л/ми/см ²	2,5±0,13	2,9±0,16	3,4±0,17	3,5±0,12
КДО, мл	2,1±0,06	2,7±0,03	3,1±0,05	3,5±0,04
КСО, мл	0,43±0,04	0,64±0,06	0,75±0,04	0,9±0,05
МVCF, с ⁻¹	1,78±0,06	1,96±0,08	2,45±0,09	2,78±0,05
ФВ, %	53,6±0,17	58,3±0,26	63,1±0,26	65,5±0,23

На протяжении антенатального периода показатели сократительной активности миокарда претерпевают закономерные изменения, связанные с формированием и развитием водителей ритма, проводящей системы сердца, изменением периферического сопротивления плодово-плацентарного звена кровообращения, а также увеличением массо-ростовых показателей плода.

Как видно из таблицы 20, диаграммы (рис.18) общая тенденция к постепенному прогрессивному возрастанию всех параметров центральной гемодинамики плода прослеживается на всем протяжении неосложненной беременности. При этом наибольшее возрастание претерпевают УО (в 1,93 раза), УИ (в 2 раза), МО (в 1,67 раза), КДО (в 1,67 раза), КСО (в 2,1 раза). Обращает на себя внимание сонаправленность формирования типа гемодинамики плода с типом центральной гемодинамики матери. Большинство плодов (23 - 76,7%) имеют уже после 32 недели эукинетический тип гемодинамики, 6 (20%) - гиперкинетический, и лишь у 1 (3,3%) - в сроках после 32 недель сформировался гипокинетический тип (рис.19).

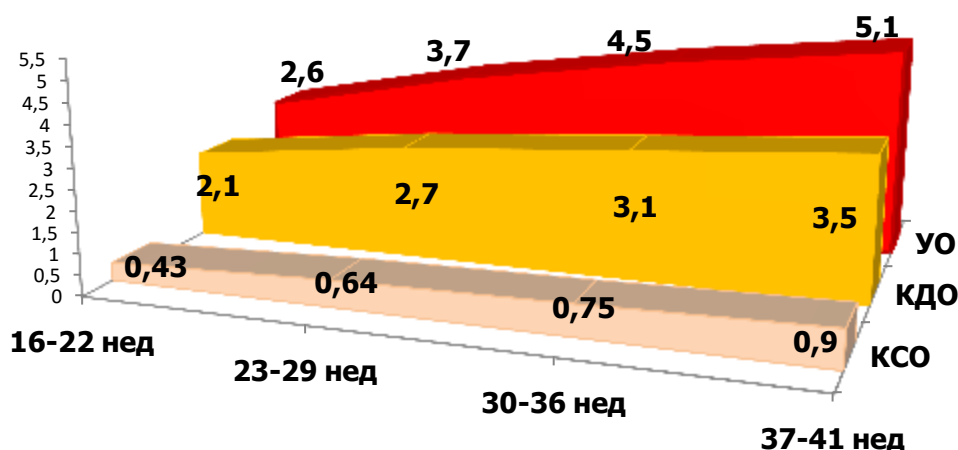


Рис. 18. Динамика основных гемодинамических параметров кровотока плода на протяжении неосложненной беременности.

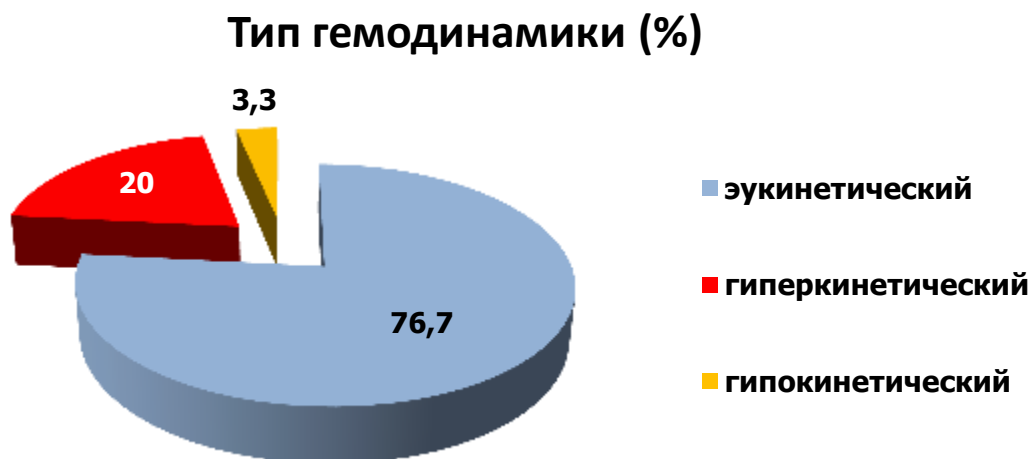


Рис. 19. Частота выявления различных типов центральной гемодинамики плода при неосложненном течении гестации.

Особенности становления артериального кровообращения плода изучали, исследуя характер кровотока в аорте плода и СМА плода. Нами было установлено, что на протяжении неосложненной беременности отмечается постепенное прогрессивное снижение периферического сосудистого сопротивления в аорте плода, что характеризуется появлением постоянного диастолического компонента кровотока с 16 недель беременности. На протяжении второй половины беременности происходит увеличение массы плода и диаметра аорты, сердечного выброса, средней линейной скорости кровотока в аорте. В СМА плода, как и в аорте, постоянный диастолический компонент кровотока появляется также к 16 неделе, но степень снижения сосудистой резистентности более выражена, чем в аорте на протяжении второго триместра беременности, как показано на диаграмме (рис. 20).

Это указывает на наличие низкого сосудистого сопротивления сосудов головного мозга плода и превалирование мозгового кровообращения плода в первой половине неосложненного процесса гестации. На протяжении III триместра мозговой кровоток сохраняет относительное постоянство, но к концу беременности происходит более ускоренное возрастание интенсивности мозгового кровообращения, что проявляется в дальнейшем увеличении диастолического компонента. Численные значения индексов периферического сосудистого сопротивления в аорте плода и СМА плода представлены в таблице 21.

Таблица 21.

Численные значения индексов периферического сосудистого сопротивления в аорте и средней мозговой артерии плода на протяжении неосложненной беременности (M±SD).

Срок беременности	Аорта плода		СМА	
	<i>СДО</i>	<i>ИР</i>	<i>СДО</i>	<i>ИР</i>
16-22 нед	6,8±0,31	0,85±0,06	9,2±0,19	0,87±0,08
23-29 нед	5,7±0,19	0,82±0,08	5,8±0,16	0,83±0,07
30-36 нед	5,2±0,19	0,81±0,06	4,1±0,21	0,75±0,06
37-41 нед	4,9±0,17	0,79±0,04	3,2±0,16	0,68±0,05

Таким образом, нами были установлены типичные закономерности развития и становления артериального кровообращения плода на протяжении неосложненной беременности.

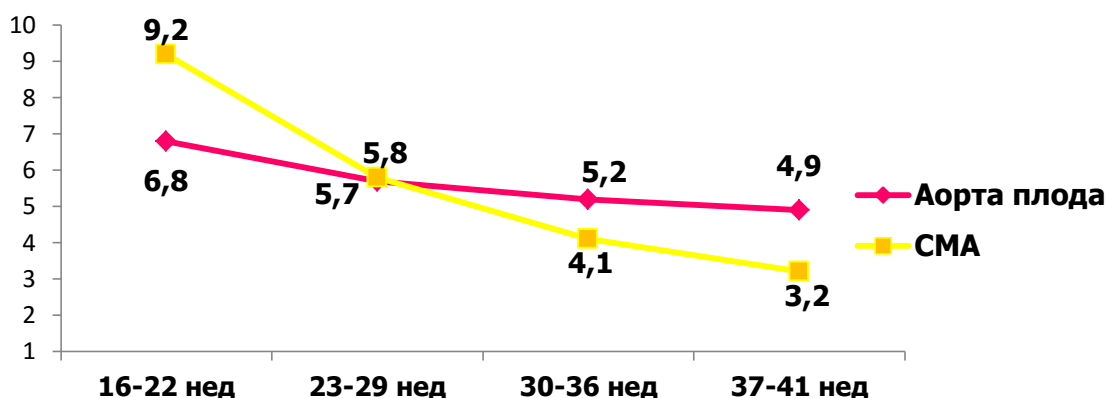


Рис.20. Степень снижения сосудистого сопротивления в артериальной системе плода на протяжении неосложненной беременности.

При доплерометрическом изучении почечной гемодинамики беременной было установлено, что на протяжении неосложненного течения гестационного процесса наблюдалась симметричность кровотока как в почечных артериях, так и в их внутриорганных ветвях. Прогрессирующее снижение сосудистой резистентности в почечных артериях и их внутриорганных ветвях происходит с 13 недель беременности (рис.21).

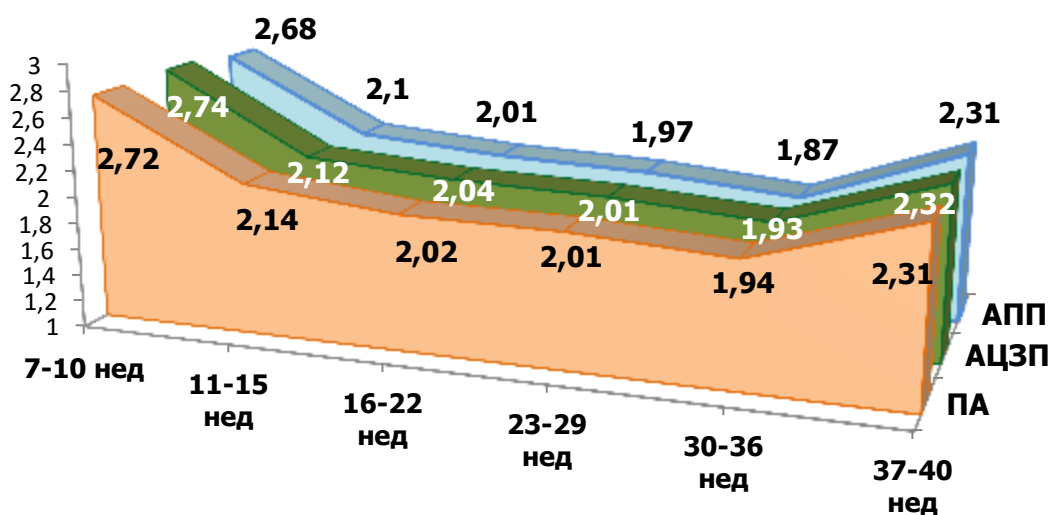


Рис.21. Динамика изменений СДО в почечных артериях (ПА), артериях центральной зоны почки (АЦЗ) и артериях паренхимы почки (АПП) на протяжении неосложненной беременности.

На доплерограммах это отражалось увеличением диастолического компонента спектра кровотока исследуемых сосудов. Наиболее выраженное уменьшение численных значений СДО отмечалось в 16-22 недели. Постепенное снижение периферического сосудистого сопротивления в ПА и их внутриорганных ветвях продолжалось до 36 недель, когда значения СДО приобретали свои минимальные значения. При этом СДО с 7 недель беременности до срока родов снижалось в ПА в среднем на 15%, в АЦЗП - на 15,3%, в АПП - на 13,8%. Причем в доношенном сроке беременности уровень периферического сопротивления в ПА, АЦЗП и АПП выравнивался, и численные значения СДО составляли - $2,31 \pm 0,13$; $2,32 \pm 0,16$ и $2,31 \pm 0,19$ соответственно.

Следовательно, при неосложненном течении беременности при симметричном характере кровотока почечной гемодинамики происходит прогрессирующее снижение периферической сосудистой резистентности с незначительным ее повышением в доношенном сроке беременности.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить, этапы и особенности адаптации центральной гемодинамики матери в течение неосложненной беременности, определить закономерности формирования низкорезистентной системы маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. Определены основные этапы становления центральной гемодинамики плода на протяжении неосложненной беременности и разработаны нормативные параметры, отражающие насосную и сократительную функцию сердца плода. Определены закономерности внутрисердечной гемодинамики плода, сопряженность их изменений с особенностями внутриутробного кровообращения и развитием адаптивных механизмов.

Ш.3. Особенности центральной и периферической гемодинамики матери и плода, при беременности протекающей на фоне артериальной гипертензии.

В целях выявления особенностей центральной и периферической материнской и плодовой гемодинамики при АГ нами было обследовано 80 женщин с данной патологией в сроках от 7 до 41 недели беременности.

Всем пациенткам проводили комплексное динамическое эхокардиографическое исследование матери и плода (с определением СИ, УИ и ОПСС), СМАД с определением среднего АД, доплерометрию в системе МПП, изучали особенности артериального кровообращения плода, а так же оценивали внутривисочечную гемодинамику беременных (СДО в ПА, АЦЗП и АПП).

Проведенный сравнительный анализ основных показателей ЦМГ в сроках 7-10 недель позволил выявить следующие данные. Значения Ср.АД у женщин с АГ достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля на 35,5% (рис. 22) и отмечается достоверное увеличение ОПСС (рис. 23) на 64% в основной группе и на 40% в группе сравнения.

При анализе структуры типов ЦМГ было выявлено, что доля гиперкинетического типа кровообращения у обследованных женщин с ГБ составляла - 47%, эукинетического – 34%, и гипокинетического – 19% (рис. 24). Как видно из диаграммы при АГ наблюдается доминирование гиперкинетического и эукинетического типов ЦМГ, однако практически в 3 раза частота гипокинетического типа выше, чем при нормотензии.

При изучении состояния кровотока в почечных артериях и их внутривисочечных ветвях, а так же в маточных и спиральных артериях при помощи доплеровского исследования у беременных с АГ в сроке 7-10 недель нами отмечено возрастание сосудистого сопротивления в указанных сосудах, что выражалось в снижении диастолического компонента с одновременным повышением систоло-диастолического отношения (СДО) (рис. 25).

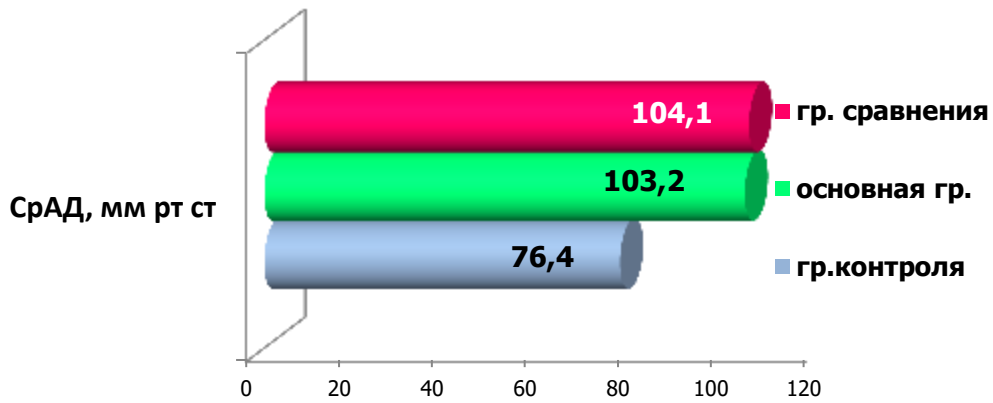


Рис.22. Значения среднего АД (мм рт ст) в сроке 7-10 недель у беременных с артериальной гипертензией.

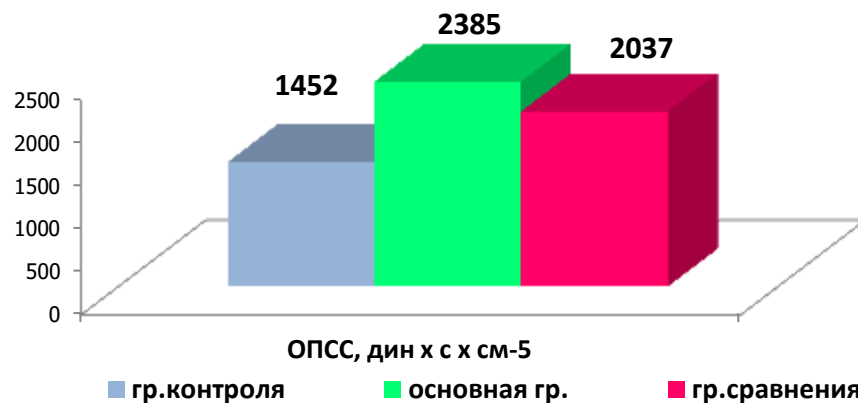


Рис.23. Значения ОПСС (дин·с·см⁻⁵) в сроке 7-10 недель у беременных с артериальной гипертензией.

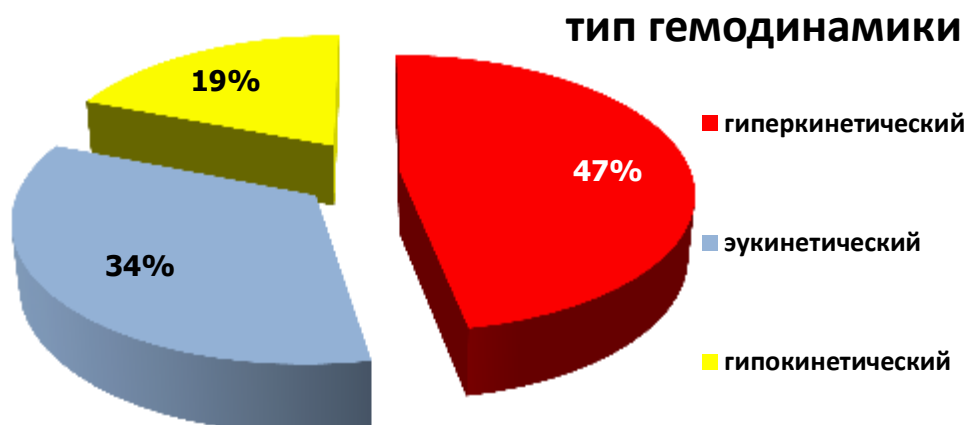


Рис. 24. Частота различных типов ЦМГ у беременных с артериальной гипертензией в 7-10 недель.

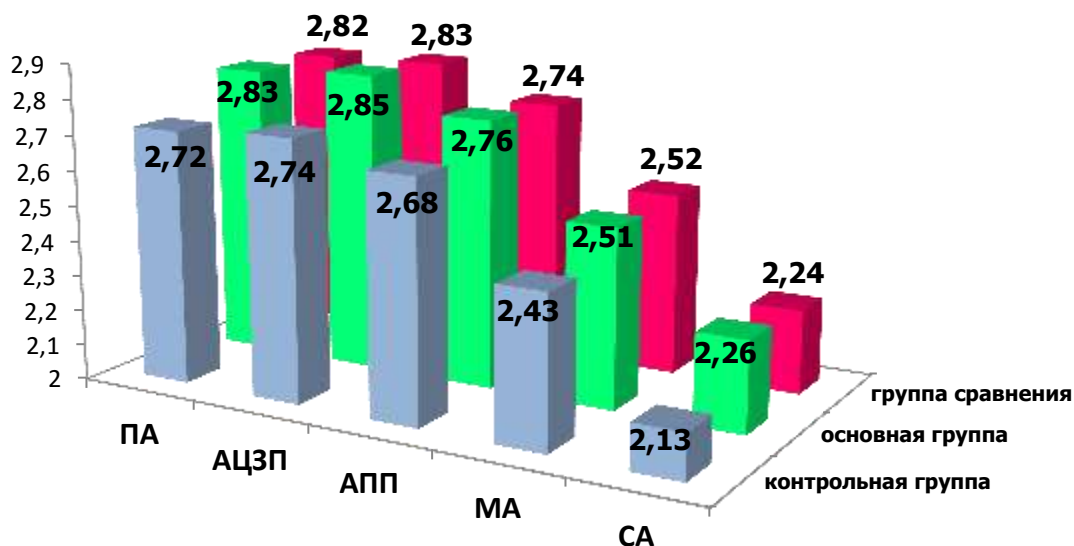


Рис.25. Показатели периферической сосудистой резистентности на сроке гестации 7-10 недель.

Как видно из данных диаграммы, при АГ средние значения СДО в ПА и ее внутриорганных ветвях, МА и СА, были выше по сравнению с неосложненной беременностью. СДО в ПА, АЦЗП, АПП и МА повышается в среднем на 18%, в СА на 20%, что свидетельствует о нарушении механизмов ауторегуляции периферической гемодинамики, заключающемся в перераспределении внутриорганного кровотока. Показатели ЦМГ и периферического кровообращения оценивались при динамическом исследовании в сроках 11-15, 16-22, 23-29, 30-36, 37-41 недели.

На основании выявленного типа ЦМГ в соответствии с механизмом действия гипотензивных препаратов, беременным основной группы назначали курсы гипотензивной терапии. Беременные группы сравнения по разным причинам отказывались от предложенной терапии, аргументируя нормальным самочувствием, пациенткам этой группы гипотензивную терапию назначали врачи женской консультации без учета типа центральной гемодинамики, чаще спорадически при повышении АД более 140/90 мм рт ст преимущественно (в 75%) применялись спазмолитики (папазол, дибазол), реже в (25%) – антагонисты кальция (верапамил, амлодипин), блокаторы и стимуляторы адренергических рецепторов (небиволол, клонидин).

Женщины группы сравнения получали терапию с момента клинических признаков осложнений беременности амбулаторно и/или в условиях стационара. Численные значения основных параметров центральной гемодинамики и периферической сосудистой резистентности в I триместре на фоне лечения (основная группа) и без лечения (группа сравнения) АГ представлены в таблице 22.

Таблица 22.

Показатели центральной гемодинамики и периферической сосудистой резистентности в I триместре.

Параметры гемодинамики	Срок беременности, нед					
	7-10			11-15		
	Контр. гр.	Основ. гр.	Гр. сравн.	Контр. гр.	Основ. гр.	Гр. сравн.
Ср.АД, мм рт ст	76,4± 7,41	103,2± 9,32*	104,1± 13,4*	76,2± 3,89	96,7± 11,2	102,3± 6,69*
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1452± 136	2385± 758*	2037± 931*	1387± 114	1527± 394	2162± 485*
СДО в ПА	2,72± 0,13	2,83± 0,37	2,82± 0,29	2,14± 0,08	2,32± 0,11	2,47± 0,32
СДО в АЦЗП	2,74± 0,19	2,85± 0,23	2,83± 0,26	2,12± 0,03	2,15± 0,11	2,38± 0,27
СДО в АПП	2,68± 0,11	2,76± 0,17	2,74± 0,21	2,10± 0,12	2,10± 0,07	2,30± 0,11
СДО в МА	2,43± 0,21	2,51± 0,14	2,52± 0,12	2,06± 0,12	2,04± 0,13	2,48± 0,23*
СДО в СА	2,13± 0,20	2,26± 0,13	2,24± 0,09	1,61± 0,14	1,67± 0,11	1,96± 0,12*

* - достоверность разницы при сравнении аналогичных показателей при неосложненной беременности.

При сравнительном анализе показателей периферической сосудистой резистентности в I триместре, после начала терапии, нами отмечена достоверная ($p < 0,05$) разница показателей кровотока в изучаемых сосудах в основной группе и группе сравнения. Так СДО в ПА выше на 17% в группе сравнения в АПП на 15%, АЦЗП на 21%, МА на 22%, СА на 28% по сравнению с основной группой. Как видно из приведенных в таблице данных к концу I триместра происходит снижение величины Ср.АД на 16,3% в основной группе и на 9,7% в группе сравнения по сравнению с показателями на 7-10 нед.

беременности. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что на фоне комплексной дифференцированной терапии, проводимой с ранних сроков беременности женщинам с АГ, происходит развитие компенсаторно-приспособительных механизмов, что проявляется постепенным снижением некоторых показателей, в частности Ср.АД, ОПСС, а также резистентности почечного кровотока, МА и СА.

При последующем динамическом обследовании во II триместре после начала проведения гипотензивной терапии нами было отмечено дальнейшее снижение Ср.АД, объемных показателей ЦМГ, почечного кровотока, маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения (таблица 23).

Таблица 23.

Показатели центральной гемодинамики и периферической сосудистой резистентности во II триместре.

Параметры гемодинамики	Срок беременности, нед					
	16-22			23-29		
	Контр. гр.	Основ. гр.	Гр. сравн.	Контр. гр.	Основ. гр.	Гр. сравн.
Ср.АД, мм рт ст	76,1 ± 4,18	94,76 ± 6,57	108,4 ± 8,4*	81,6 ± 5,62	89,8 ± 4,73	112,3 ± 8,05*
ОПСС, дин · с · см ⁻⁵	1224 ± 92	1505 ± 238	1894 ± 485*	1118 ± 116	1375 ± 362	2012 ± 472*
СДО в ПА	2,02 ± 0,08	2,27 ± 0,12	2,38 ± 0,25*	2,01 ± 0,07	2,09 ± 0,08	2,52 ± 0,27*
СДО в АЦЗП	2,04 ± 0,07	2,24 ± 0,05	2,40 ± 0,08*	2,01 ± 0,09	2,08 ± 0,04	2,46 ± 0,16*
СДО в АПП	2,01 ± 0,08	2,18 ± 0,09	2,37 ± 0,02*	1,97 ± 0,12	2,04 ± 0,07	2,48 ± 0,13*
СДО в МА	1,93 ± 0,12	2,03 ± 0,11	2,33 ± 0,17*	1,86 ± 0,13	1,91 ± 0,14	2,25 ± 0,18*
СДО в СА	1,53 ± 0,11	1,55 ± 0,09	1,94 ± 0,13*	1,54 ± 0,08	1,55 ± 0,12	2,02 ± 0,11*
СДО в АП	3,81 ± 0,43	3,92 ± 0,23	4,66 ± 0,25*	2,76 ± 0,22	2,71 ± 0,21	3,97 ± 0,32*
СДО в ТВАП	2,25 ± 0,12	2,26 ± 0,17	2,37 ± 0,18	1,87 ± 0,09	1,92 ± 0,11	2,14 ± 0,08*

* - достоверность разницы при сравнении аналогичных показателей при неосложненной беременности.

Как видно из приведенных данных Ср.АД у беременных основной группы к концу второго триместра беременности снизилось на 13,4 мм рт ст (22,9%) и стало достоверно ($p < 0,05$) ниже таковых показателей при исследовании в 7-10 недель. Ср.АД в группе сравнения во II триместре повысилось на 8,2 мм рт ст (17,9%) по сравнению с аналогичным показателем в ранние сроки беременности (рис.26).

Обращает на себя внимание снижение величины ОПСС в основной группе беременных, численные значения по сравнению с неосложненной беременностью достоверно не отличаются. В группе сравнения аналогичный показатель остается без изменений, такой же высокий, как и в I триместре (рис.27).

Клинический интерес представляют данные о повышении сосудистой резистентности маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения.

Проведенное нами комплексное доплерометрическое исследование позволило установить, что во II триместре у 29 пациенток (64,4%) группы сравнения отмечается достоверное ($p < 0,05$), по сравнению с неосложненной беременностью, повышение периферической сосудистой резистентности в МА на 21% (рис.28), СА на 31,2% (рис.29) и АП на 43,8% (рис. 30). Аналогичные показатели у 31 беременной (88,6%) основной группы находились в пределах нормативных значений и достоверно не отличались от таковых при неосложненной беременности в эти же сроки гестации.

Как видно из диаграмм (рис.28, 29, 30) у беременных основной группы получавших комплексную терапию и профилактику ПН с ранних сроков, нарушений в системе МПП во II триместре практически не наблюдается.

При анализе частоты выявления нарушений гемодинамики различной степени тяжести в системе МПП, нами были получены следующие данные (таблица 24).

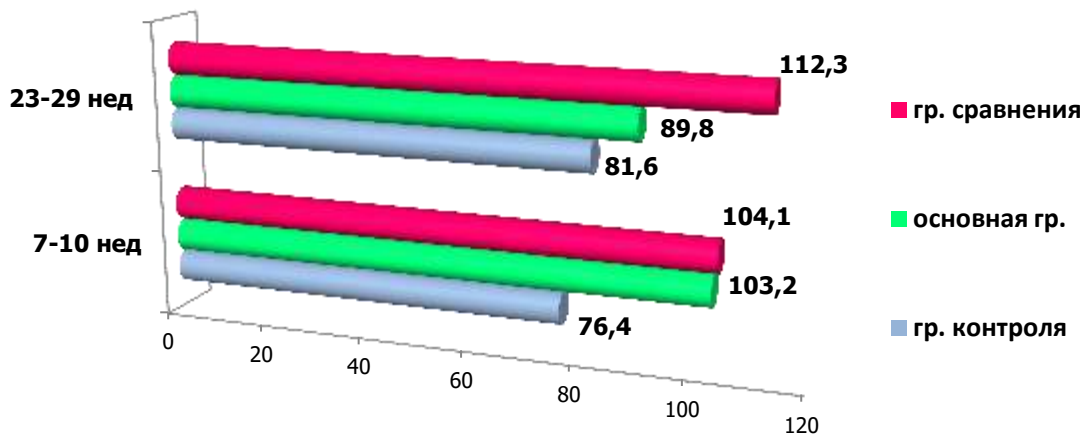


Рис.26. Динамика Ср.АД у беременных с АГ в зависимости от тактики ведения беременности на протяжении I-II триместров гестации (мм рт. ст.).

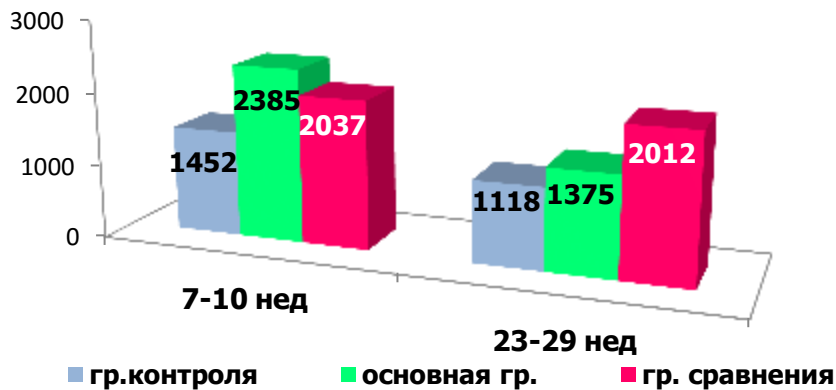


Рис.27. Динамика ОПСС (дин·с·см⁻⁵) у беременных с АГ в зависимости от тактики ведения беременности на протяжении I-II триместров гестации.

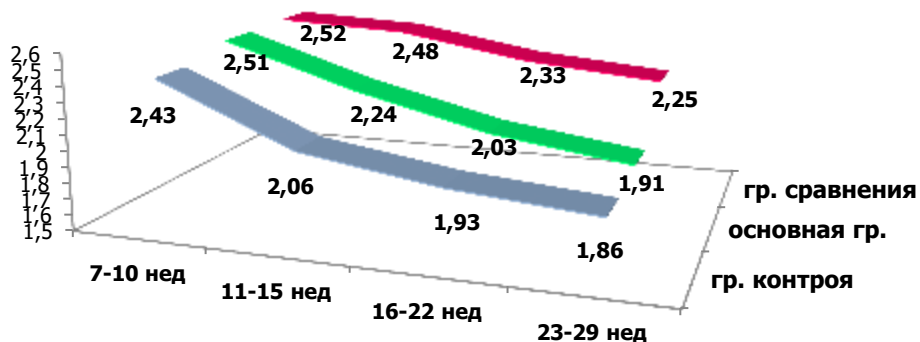


Рис.28. Динамика сосудистого сопротивления в МА у беременных с АГ в зависимости от тактики ведения беременности.

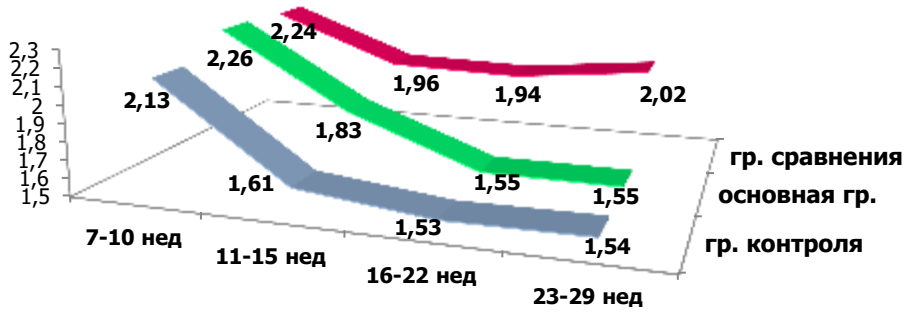


Рис. 29. Динамика сосудистого сопротивления в СА у беременных с АГ в зависимости от тактики ведения беременности.

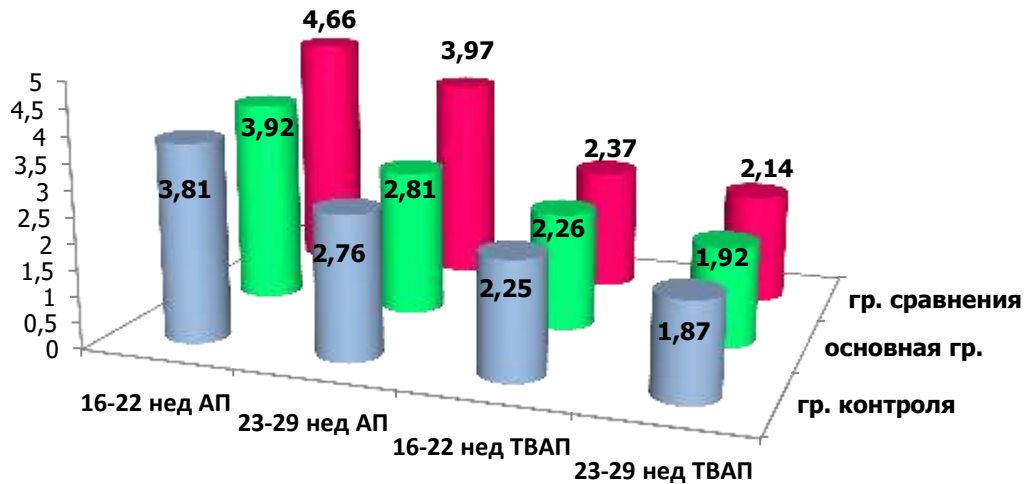


Рис.30. Динамика сосудистого сопротивления в АП и ТВАП у беременных с АГ в зависимости от тактики ведения беременности.

Таблица. 24.

Частота нарушений гемодинамики в системе МПП во II триместре у беременных с АГ.

Степень тяжести нарушений гемодинамики	Количество женщин	% от общего числа обследованных беременных (n=80)
Изолированные нарушения кровотока в МА (IA степень)	14	17,5%
Изолированные нарушения кровотока в АП (IV степень)	14	17,5%
Сочетанные нарушения кровотока (II степень)	3	3,75%
Критическое состояние плодово-плацентарной гемодинамики (III степень)	2	2,5%
Всего	33	41,25%

Обращает на себя внимание тот факт, что практически у трети беременных с АГ уже во II триместре выявляются те или иные нарушения кровотока в системе МПП. В этой связи нам представляется целесообразным представить полученные нами данные об изменениях центральной гемодинамики плода у беременных с АГ (таблица 25).

Таблица 25.

Основные параметры кардиогемодинамического профиля плода у беременных с АГ на фоне развития гемодинамических нарушений в системе МПП во II триместре беременности.

Срок бер., нед.	Гемодинамический показатель							
	ЧСС, уд/мин	УО, мл	МО, л/мин	СИ, л/ми/см ²	КДО, мл	КСО, мл	MVCF, с ⁻¹	ФВ, %
16-22	158,7± 16,2	3,2± 0,4*	0,53± 0,08*	2,8± 0,15*	2,4± 0,03	0,54± 0,02*	1,83± 0,07	54,2± 0,12
23-29	146,2± 13,5	4,1± 0,7*	0,62± 0,06	3,2± 0,18*	2,9± 0,06	0,71± 0,05*	2,12± 0,08*	57,2± 0,14

Примечание: * - достоверность разницы показателя по сравнению с неосложненной беременностью

Как видно из таблицы основные параметры центральной гемодинамики плода (УО, МО, СИ, КСО, MVCF) у беременных с АГ были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем при неосложненной беременности. Следует отметить, такие параметры гемодинамики плода соответствовали беременным с повышенными значениями ОПСС и разными типами центральной материнской гемодинамики.

При анализе изменений почечного кровотока на фоне гипотензивной терапии нами выявлено, что цифры СДО в основной группе достоверно ($p < 0,05$) отличаются от таковых при сроке беременности 7-10 недель. Показатели СДО в АПП снизились на 26%, в АЦЗП на 23%, в ПА на 22%.

По сравнению с группой контроля в сроке гестации 23-29 недель СДО в АПП выше на 13,5% , в АЦЗП на 18,4%, в ПА на 18,9% в основной группе, на 25,9%, 22,4%, и 25,3% выше в группе сравнения соответственно.

При последующем обследовании женщин в III триместре нами отмечено дальнейшее снижение объемных показателей ЦМГ, Ср.АД, ОПСС и почечного

кровотока у беременных с АГ. Результаты обследования представлены в таблице 26.

Таблица 26.

Показатели центральной гемодинамики и периферической сосудистой резистентности у беременных с АГ в III триместре.

Параметры гемодинамики	Срок беременности, нед					
	30-36			37-41		
	Контр. гр.	Основ. гр.	Гр. сравн.	Контр. гр.	Основ. гр.	Гр. сравн.
Ср.АД, мм рт ст	81,8± 3,32	93,1± 4,77	116,3± 7,35*	79,2± 5,14	84,3± 4,51	108,3± 3,58*
ОПСС, дин ·с ·см ⁻⁵	1219± 102	1419± 236	1792± 487*	1225± 96	1364± 295	1602± 243
СДО в ПА	1,94± 0,08	2,11± 0,07	2,57± 0,24*	2,31± 0,13	2,34± 0,11	2,43± 0,17
СДО в АЦЗП	1,93± 0,09	2,08± 0,08	2,68± 0,14*	2,32± 0,16	2,33± 0,09	2,65± 0,16
СДО в АПП	1,87± 0,10	1,89± 0,09	2,71± 0,19*	2,31± 0,19	2,33± 0,12	2,64± 0,15
СДО в МА	1,83± 0,12	1,84± 0,15	2,61± 0,13*	1,76± 0,12	1,78± 0,14	2,26± 0,11*
СДО в СА	1,54± 0,13	1,56± 0,14	1,98± 0,08*	1,51± 0,07	1,53± 0,11	1,84± 0,08
СДО в АП	2,42± 0,17	2,44± 0,21	3,34± 0,24*	2,26± 0,22	2,31± 0,19	2,93± 0,15*
СДО в ТВАП	1,87± 0,12	1,91± 0,08	2,47± 0,16*	1,90± 0,07	1,91± 0,1	2,38± 0,17*

* - достоверность разницы при сравнении аналогичных показателей при неосложненной беременности.

Как видно из приведенных данных Ср.АД на протяжении III триместра в группе сравнения снизилось на 8 мм рт ст (16,8%) и составило 108,3 мм рт ст, что на 22 % выше аналогичного показателя в основной группе. Ср.АД у женщин основной группы и группы контроля достоверно не отличалось, и было в пределах нормативных значений (рис.31).

Исходя из полученных данных, в зависимости от величины объемных показателей на фоне проводимой терапии к доношенному сроку беременности распределение женщин по типам ЦМГ выглядело следующим образом: для

основной группы (рис.32) - доля гиперкинетического типа кровообращения составила 17%, эукинетического – 80%, а гипокинетического – 3%; для группы сравнения (рис.33) - 51%, 18% и 31% соответственно.

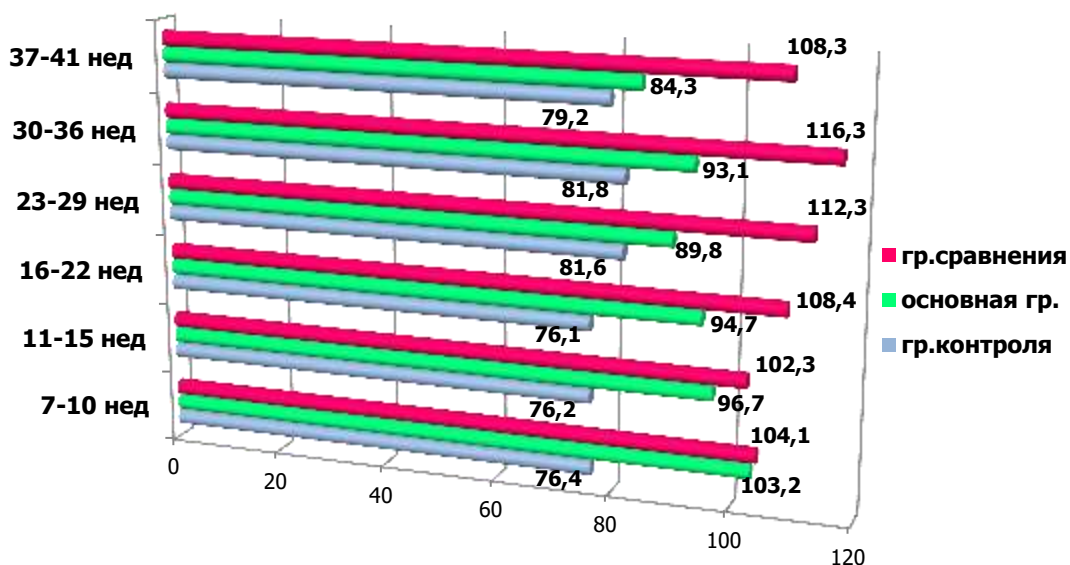


Рис.31. Динамика Ср.АД у беременных с АД в зависимости от тактики ведения беременности (мм рт ст).

тип гемодинамики
ОПСС 1200-1500
дин*с*см⁻⁵

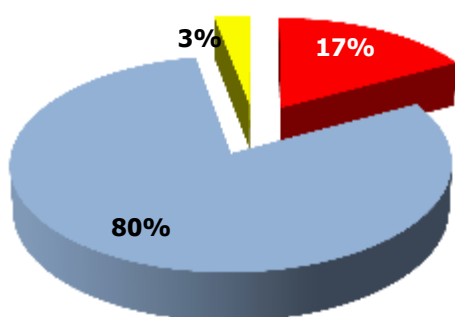
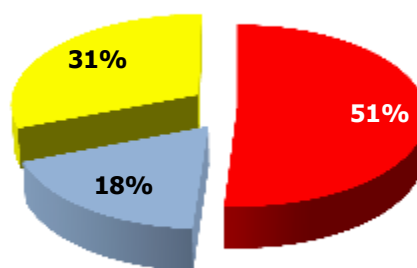


Рис. 32. Распределение по типам ЦМГ беременных основной группы в III триместре.

тип гемодинамики
ОПСС 1500-1900
дин*с*см⁻⁵



■ гиперкинетический
■ эукинетический
■ гипокинетический

Рис. 33. Распределение по типам ЦМГ беременных группы сравнения в III триместре.

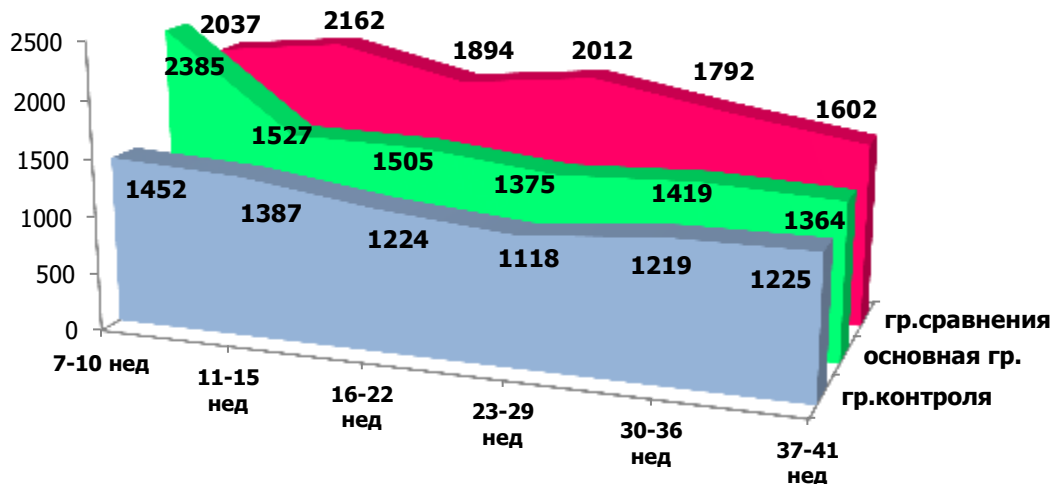


Рис. 34. Динамика ОПСС (дин·с·см⁻⁵) у беременных с АГ в зависимости от тактики ведения беременности.

Нами отмечено достоверное снижение ОПСС на фоне гипотензивной терапии у всех обследованных беременных по сравнению с исходными цифрами в 7-10 недель (рис.34) У беременных основной группы ОПСС максимально снизилось ко II триместру и в последующем, к доношенному сроку беременности, находилось в пределах нормативных значений. У женщин группы сравнения так же отмечалось некоторое снижение значений ОПСС, однако цифры оставались выше 1500 дин·с·см⁻⁵.

В III триместре у беременных группы сравнения, как правило, выявляются те или иные нарушения кровотока, причем преобладающими являются нарушения маточно-плацентарного звена и сочетанные формы, при этом критическое состояние плодово-плацентарной гемодинамики составило 18,6% и выявилось у 8 пациенток (у 7 женщин на фоне гестоза тяжелой степени и у одной - на фоне декомпенсированной ПН), которым не проводилась дифференцированная гипотензивная терапия и они поступили в родильный дом в 34-37 недель беременности, что потребовало их досрочного родоразрешения.

При анализе частоты выявления нарушений гемодинамики различной степени тяжести в системе МПП у беременных с артериальной гипертензией в III триместре нами были получены следующие данные (таблица 27).

Таблица. 27.

Частота нарушений гемодинамики в системе МПП в III триместре у беременных с АГ.

Степень тяжести нарушений гемодинамики	Количество женщин	% от общего числа беременных (n=78)
Изолированные нарушения кровотока в МА (IA степень)	21	26,9%
Изолированные нарушения кровотока в АП (IV степень)	15	19,2%
Сочетанные нарушения кровотока (II степень)	6	7,7%
Критическое состояние плодово-плацентарной гемодинамики (III степень)	3	3,8%
Всего беременных с нарушениями кровотока	45	57,6%

Следует отметить - у женщин основной группы, были выявлены нарушения в системе МПП только IA и IV степени в 6,4%, и 5 % случаев соответственно.

При проведении эхокардиографии плода в III триместре среди беременных с артериальной гипертензией были получены следующие данные (таблица 28).

Динамика основных параметров центральной гемодинамики плода при осложненном течении беременности на фоне артериальной гипертензии отражена на диаграмме (рис.35)

Таблица 28.

Основные параметры кардиогемодинамического профиля плода в III триместре у беременных с АГ на фоне развития осложнений беременности.

Срок бер, нед	Гемодинамический показатель							
	ЧСС, уд/мин	УО, мл	МО, л/мин	СИ, л/ми/см ²	КДО, мл	КСО, мл	MVCF, с ⁻¹	ФВ, %
30-36	149,1± 11,3	3,5± 0,4*	0,57± 0,11*	2,5± 0,15*	2,7± 0,06	0,62± 0,04*	2,22± 0,08*	51,4± 0,15*
37-41	151,7± 9,4	4,2± 0,7*	0,61± 0,07*	2,5± 0,12*	2,8± 0,04*	0,67± 0,05*	2,28± 0,06*	51,5± 0,16*

Примечание: * - достоверность разницы показателя по сравнению с неосложненной беременностью.

В доношенном сроке у женщин с осложненным течением беременности на фоне АГ мы установили доминирующий вариант центральной гемодинамики плода, каковым как видно из диаграммы (рис.35) явился гипокинетический тип, что согласуется с преобладающим типом ЦМГ при развитии гестоза средней и тяжелой степени тяжести.

При изучении параметров кровотока в аорте и СМА плода нами было выявлено, что у всех беременных основной группы СДО в указанных сосудах на протяжении всего срока гестации находилось в пределах нормативных значений. У женщин в группе сравнения артериальное кровообращение плода было несколько выше нормы и достоверно не отличалось от аналогичных показателей при физиологической беременности. И лишь у 5 (6,25%) беременных группы сравнения были выявлены признаки централизации плодового кровообращения (СДО в СМА↓ 2,8, в аорте плода ↑8), из них 2 случая в конце второго триместра и 3 – в третьем триместре.

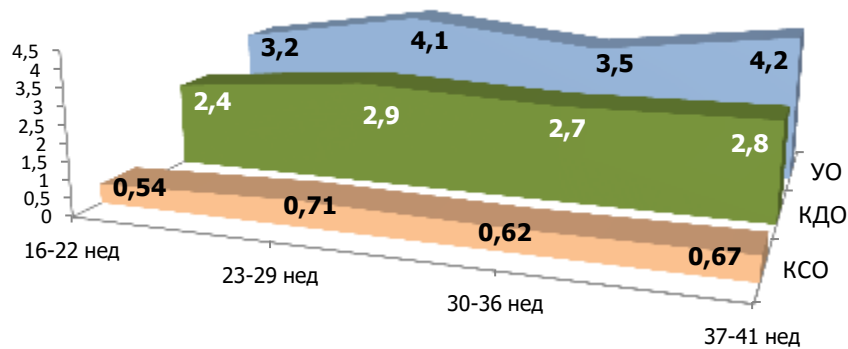


Рис.35. Динамика основных параметров центральной гемодинамики плода при осложненном течении беременности на фоне АГ.

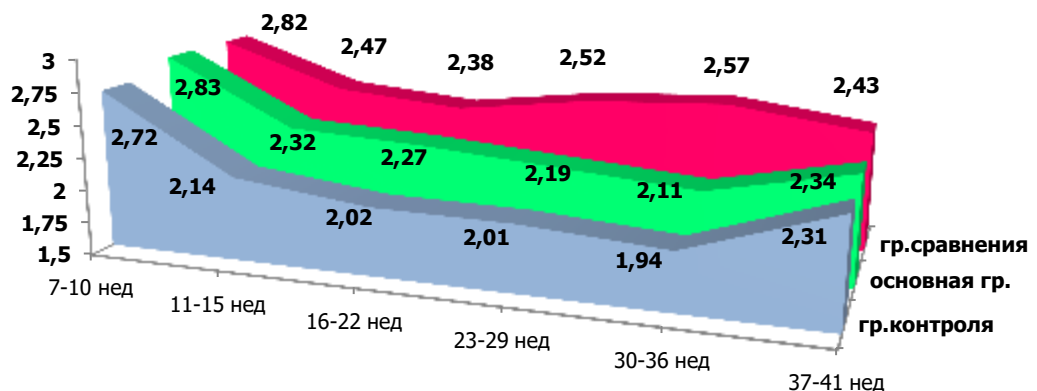


Рис.36. Динамика сосудистого сопротивления в ПА у беременных с АГ при дифференцированном подходе к терапии

При оценке изменений почечного кровотока на фоне проводимой терапии нами установлено, что СДО в изучаемых сосудах снизилось у всех женщин с АГ (рис.36). Со II триместра и до доношенного срока беременности значения СДО в АПП, АЦЗП и ПА у беременных основной группы достоверно не отличались от значений контрольной группы. В группе сравнения СДО в аналогичных сосудах начало снижаться только к концу III триместра и стало на 14,3%, 14,2%, 5,1% выше по сравнению с группой контроля. Для сравнения, в сроке гестации 30-36 недель эти же показатели были выше соответственно на 44,9%, 38,8%, 32,4% нормативных значений.

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами были выявлены основные изменения центральной материнской и плодовой гемодинамики, в системе МПП и внутрпочечного кровообращения в первом и начале второго триместра беременности у женщин с АГ, в зависимости от типа ЦМГ и проведения своевременной дифференцированной гипотензивной терапии. Выявлено, что у беременных с ГБ уже в сроке 7-10 недель Ср.АД значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе, ОПСС \approx в 1,8 раз выше, чем физиологической беременности. Превалирует гиперкинетический тип ЦМГ, в большом проценте определялся гипокинетический тип. Особое значение имеет возрастание СДО в почечных сосудах в ранние сроки гестации. Таким образом, исходно неблагоприятные показатели гемодинамики регистрировались как в основной группе, так и в группе сравнения. Однако на фоне своевременной, адекватной терапии в динамике в основной группе происходит значительное улучшение всех показателей гемодинамики, что позволяет значительно улучшить течение беременности и перинатальные исходы. На основании полученных нами данных может быть сделан вывод о значительных сдвигах в кровообращении беременной, отражающих развитие компенсаторно-приспособительных механизмов, что в дальнейшем ведет к снижению патологического течения беременности, родов и послеродового периода, а так же, к уменьшению перинатальной заболеваемости и смертности.

III.4. Продукция факторов роста при неосложненной беременности и, при развитии осложнений у беременных с артериальной гипертензией.

С развитием учения о ФР, возрос интерес к роли этих клеточных регуляторов в период гестации, их участию в процессах эмбриогенеза, плацентации (Чернуха Г.Е. и соавт., 1996; Li R.H. et al., 1997; Hill D.Y. et al., 1998). В последние годы также доказано, что в формировании полноценной гемодинамической системы при беременности значительную роль играют факторы роста (ФР). С появлением учения о ФР, которые предопределяют будущие особенности развития плаценты, наметилось новое направление в изучении осложнений беременности. (Бурлев В.А. и соавт., 1999; Радзинский В.Е. и соавт., 1999; Рыбин М.В., 2007; Стрижаков А.Н., 2009; Тарабрина Т.В., 2010; Ghosh D. et al., 2000). Система ФР включает полипептидные ростовые факторы, специфические клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество ФР, действующих на клетки-мишени.

В основе патогенеза различных патологических процессов беременности, а так же, ГБ лежит дисбаланс продукции ФР, ответственных как за состояние сосудистой стенки, так и за ангиогенез плаценты, за ее правильное формирование и развитие (Орлов А.В. и соавт., 2003; Evans P. et al., 1997; Lala P. K., 1998). ФР – биологически активные соединения, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференцировку различных клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки.

В настоящее время описаны несколько десятков ФР, многие из которых оказывают влияние на функцию репродуктивной системы женщины. Особое внимание заслуживают: PIGF, VEGFR-1, которые относятся к семейству сосудистых ФР и IGF-1 — один из важнейших представителей семейства инсулиноподобных ФР, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма (Ширяева Т.А. и соавт., 1998; Бурлев В.А., 2001; Орлов А.В., 2003; Hill D.J. et al., 1998; Espinoza J., 2007; Romero R., 2008).

Ш.4.1. Результаты исследования продукции инсулиноподобного фактора роста (IGF-1).

Проведенное нами исследование динамики уровня IGF-I в крови беременных контрольной группы показали, что при неосложненной беременности с увеличением гестационного срока возрастает продукция IGF-1 и достигает максимальных срокам значений в сроке гестации 30-36 недель. Незначительное снижение уровня IGF-1 к 37-41 неделя объясняется, по-видимому, снижением темпов роста плода в этот период гестации.

К сроку 16-22 недели его средние значения составили $264 \pm 18,3$ нг/мл. К концу второго триместра средние значения IGF-I составили $286 \pm 26,1$ нг/мл. На протяжении третьего триместра с 30 по 36 неделю уровень IGF-I продолжал возрастать и составил в среднем $473 \pm 32,6$ нг/мл, а ближе к доношенному сроку его средний уровень несколько снижается, однако остается более высоким, чем во втором триместре и составляет $446 \pm 22,8$ нг/мл. Динамика уровня IGF-I на протяжении неосложненной беременности представлена на диаграмме (рис.37)

У женщин с АГ, без развития осложнений беременности, уровень IGF-1 на сроке гестации 16-22 недель составлял 179 ± 37 нг/мл, что на 32,2% ниже аналогичного показателя в группе контроля. Однако уже с 23 недели уровень IGF-1 достоверно не отличался от нормативных значений и составил 337 ± 91 ; 426 ± 103 и 480 ± 108 нг/мл на сроке 23-29, 30-36 и 37-41 неделя соответственно.

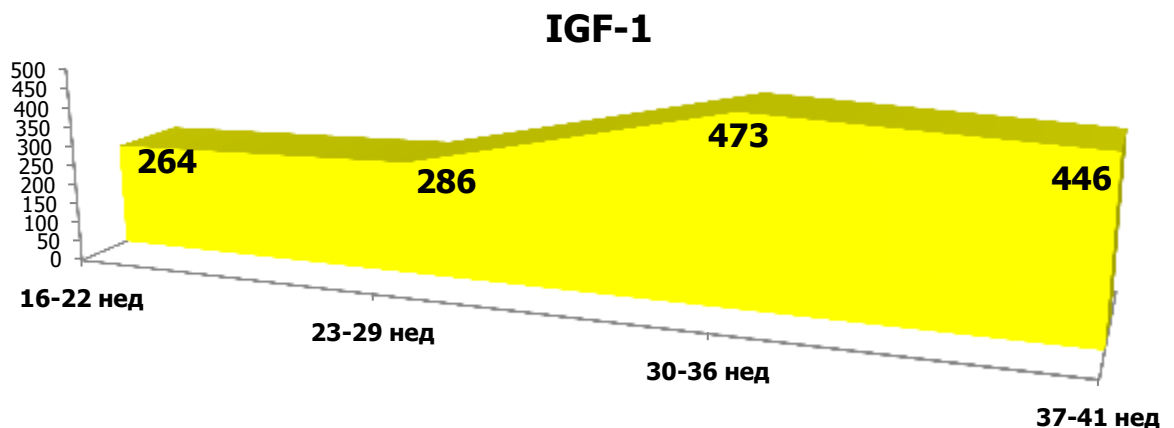


Рис.37. Динамика уровня IGF-I на протяжении неосложненной беременности (нг/мл).

Чувствительность клеток печени, синтезирующих соматомедины к СТГ, беременных женщин повышается в 3, а иногда даже в 6 раз. Плюс ко всему прочему сам плод начинает секретировать гормон роста, начиная с 7-9 недели внутриутробной жизни, и концентрация его резко увеличивается к 15-16 неделе.

У женщин, беременность которых, осложнилась гестозом и ПН отмечается снижение уровня IGF-1 на протяжении всего изученного периода гестации. Уже во II триместре с 16 недель, при последующем развитии гестоза легкой, средней степени тяжести и тяжелого гестоза, средний уровень IGF-1 ниже, чем при неосложненной беременности в - 1,7 (на 42%), в - 2,1 (на 53%) и в 2,3 - раза (на 56,5%), и составил - $153 \pm 13,8$; $124 \pm 18,3$; $115 \pm 22,6$ нг/мл соответственно. С 23-й недели уровень IGF-1 при гестозе легкой степени повысился и до конца гестационного срока достоверно не отличался от нормативных показателей, полученных при исследовании контрольной группы. При гестозе средней степени и тяжелом гестозе в 23-29 недель уровень IGF-1 составил - $148 \pm 21,3$ и $127 \pm 17,4$ нг/мл, что ниже нормы в 1,9 и в 2,25 раза соответственно. В III триместре показатели IGF-1 при гестозе средней степени составил $293 \pm 29,6$ нг/мл, то есть в 1,6 раз ниже по сравнению с неосложненной беременностью. При тяжелом гестозе составил $232 \pm 16,4$ нг/мл, что в 2 раза ниже физиологических значений (рис. 38).

При последующем развитии компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной ПН средний уровень IGF-1 в 16-22 недели ниже, чем при неосложненной беременности в 1,7 (на 41%); 1,8 (на 45,8%) и 2,1 раз (на 53,8%) соответственно. К 23-29 неделям уровень IGF-1 незначительно возрастал и составил при компенсированной ПН - $263 \pm 14,1$ нг/мл, что все-таки на 8% ниже, чем при неосложненной беременности, при субкомпенсированной и декомпенсированной ПН составил - $241 \pm 17,6$ и $236 \pm 12,8$ нг/мл, что на 15,7% и на 17,5% ниже нормы соответственно. В III триместре показатели IGF-1 при компенсированной ПН составили $392 \pm 16,1$ нг/мл, что на 17,1% ниже, чем нормативные показатели, полученные при исследовании контрольной группы.

При субкомпенсированной и декомпенсированной $334 \pm 18,3$ и $209 \pm 12,8$ нг/мл, что на 29,4% и на 49,8% ниже по сравнению с неосложненной беременностью (рис.38).

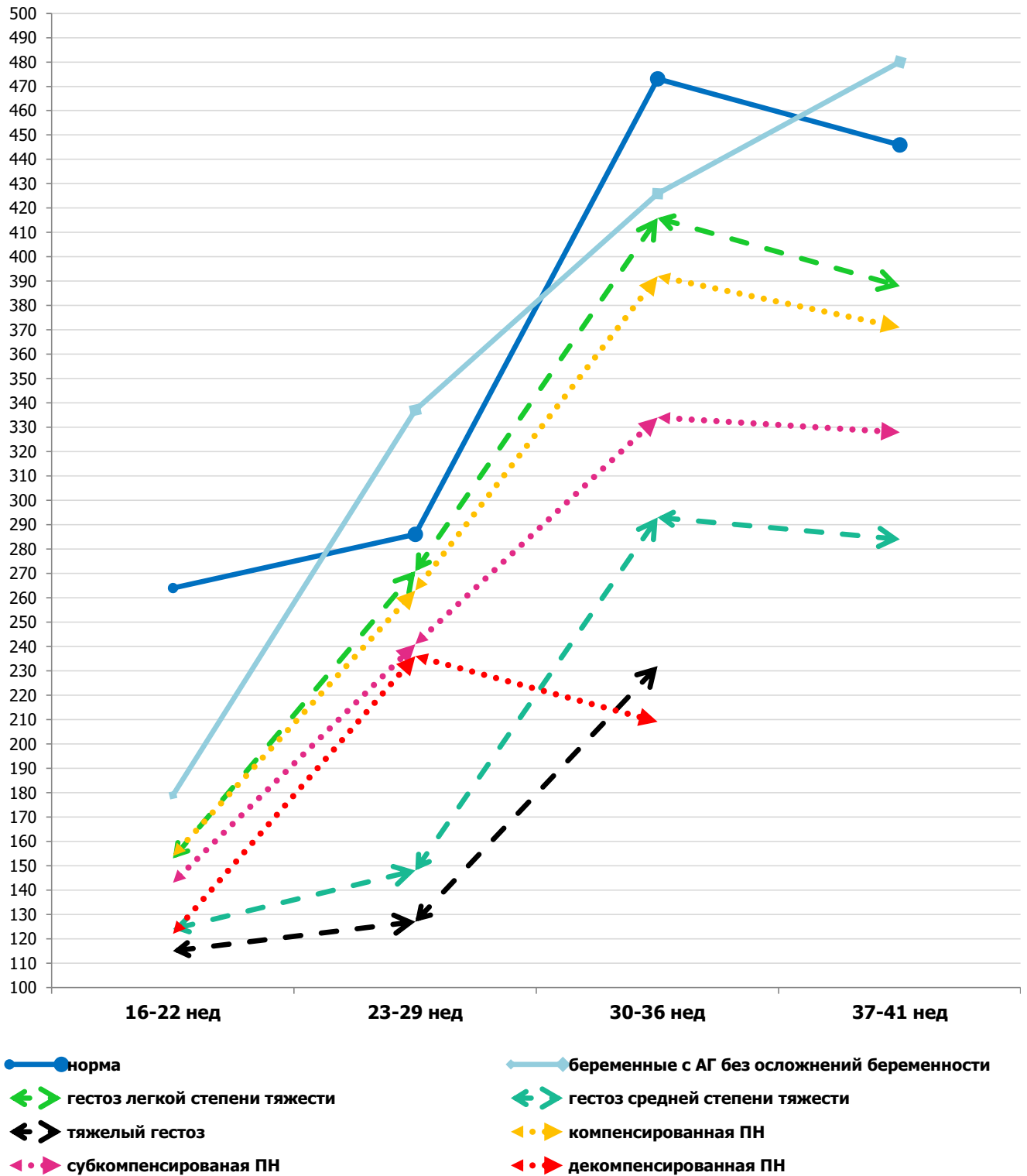


Рис. 38. Сравнительная динамика IGF-1 при неосложненной беременности и развитии гестоза и ПН (нг/мл).

III.4.2. Результаты исследования продукции плазменного рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR-1).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) – химическое вещество, вырабатываемое клетками и стимулирующее рост новых кровеносных сосудов, часть системы, которая восстанавливает снабжение тканей кислородом, когда кровообращение недостаточно. Нормальная функция факторов VEGF – создавать новые кровеносные сосуды в ходе эмбриогенеза, после травмы, для создания коллатерального кровообращения. Гиперпродукция VEGF может быть причиной сосудистых заболеваний.

При исследовании содержания VEGFR-1 в сыворотке крови небеременных женщин с АГ было обнаружено достоверное повышение этого показателя по сравнению с небеременными здоровыми женщинами на 27%.

Проведенное нами исследование динамики уровня VEGFR-1 в крови беременных контрольной группы показали, что при неосложненной беременности с увеличением гестационного срока возрастает продукция VEGFR-1 и к доношенному сроку достигает максимальных значений. В начале II триместра его средние значения составили 2336 ± 872 пг/мл. К концу II триместра средние значения VEGFR-1 составили 3724 ± 1282 пг/мл. На протяжении III триместра его уровень растет и составил 4281 ± 1873 пг/мл в 30-36 недель, но ближе к доношенному сроку его значения несколько снижаются до 4102 ± 1427 пг/мл, однако остаются более высокими, чем во II триместре. Динамика уровня VEGFR-1 на протяжении неосложненной беременности представлена на диаграмме (рис.39).

У женщин с АГ, без развития осложнений беременности, уровень VEGFR-1 на сроке гестации 16-22 недель составлял 1293 ± 721 пг/мл, к концу второго триместра VEGFR-1 повысился до 1882 ± 867 пг/мл, что на 44,6% и 49,5% соответственно, ниже аналогичного показателя в группе контроля. Однако в третьем триместре уровень VEGFR-1 продолжал расти и достоверно не отличался от нормативных значений, к доношенному сроку составил 4869 ± 2464 пг/мл.

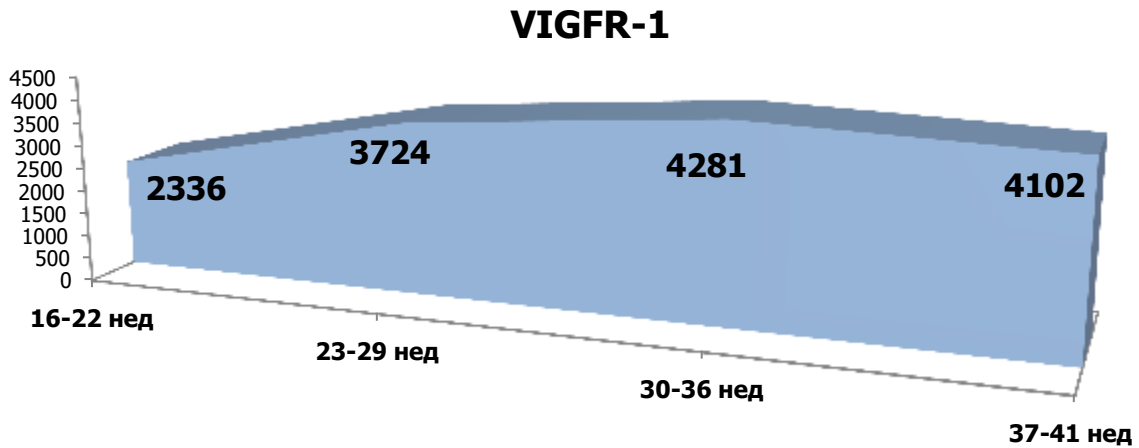


Рис. 39. Динамика уровня VEGFR-1 на протяжении неосложненной беременности (пг/мл).

При исследовании динамики VEGFR-1 отмечено достоверное повышение концентрации этого рецептора в крови беременных с последующим развитием гестоза и ПН. Так, при гестозе легкой степени тяжести уровень VEGFR-1 достоверно не отличался от показателей этого фактора при развитии компенсированной ПН и составил в начале второго триместра - 3455 ± 1844 пг/мл и 3681 ± 1357 , что в 1,4 и 1,6 раз выше аналогичного показателя в группе контроля. При развитии гестоза средней степени тяжести и тяжелого гестоза в эти же сроки его средний уровень в плазме крови составил 6112 ± 2376 пг/мл и 9368 ± 2173 пг/мл, что в 2,6 и 4 раза выше, чем в контрольной группе соответственно.

При сроке 23-29 недель средний уровень VEGFR-1 при гестозе легкой степени составил 5031 ± 2174 пг/мл, средней степени тяжести 8547 ± 2432 пг/мл, при тяжелом гестозе 14095 ± 2945 пг/мл, что в 1,3; 2,3 и 3,8 раз превышает уровень этого рецептора при неосложненной беременности.

В третьем триместре при тяжелом гестозе средний уровень VEGFR-1 достигает максимальных значений и составляет 16734 ± 3271 пг/мл, что в 3,9 раз выше физиологических показателей. При гестозе легкой степени тяжести на сроке 30-36 недель уровень VEGFR-1 составил 7302 ± 2443 пг/мл, что в 1,7 раз

выше нормативных показателей, а к доношенному сроку его уровень понижается до 6438 ± 1837 пг/мл.

При развитии гестоза средней степени тяжести в третьем триместре уровень VEGFR-1 продолжал расти: на сроке 30-36 недель составил 10231 ± 2742 пг/мл, к доношенному сроку 11206 ± 2217 пг/мл.

К концу второго триместра при последующем развитии компенсированной ПН средний уровень VEGFR-1 составил 5564 ± 1962 пг/мл, что в 1,5 раза выше, чем при неосложненной беременности. К третьему триместру (30-36 недель) средний уровень рецептора при компенсированной ПН составил 4252 ± 1376 пг/мл, что соответствует значениям при физиологической беременности. К доношенному сроку отмечается снижение уровня VEGFR-1 до 3816 ± 947 пг/мл. Такое снижение концентрации рецептора, по-видимому, отражает процессы компенсации в фетоплацентарной системе.

При развитии субкомпенсированной и декомпенсированной ПН достоверное возрастание концентрации VEGFR-1 отмечено уже с 16-22 недели. В эти сроки его средний уровень в плазме крови составляет 6125 ± 2163 пг/мл и 9482 ± 1572 пг/мл, что в 2,6 и 4 раза выше, чем в контрольной группе соответственно. При субкомпенсированной ПН средний уровень VEGFR-1 неуклонно растет, достигая 7942 ± 1415 пг/мл при сроке 23-29 недель, 9421 ± 2178 пг/мл в 30-36 недель и к доношенному сроку составил 9563 ± 729 пг/мл. При декомпенсированной ПН уровень VEGFR-1 достигает максимальных значений в конце второго триместра и составляет - 11155 ± 2351 пг/мл. В третьем триместре уровень изученного рецептора незначительно снизился и составил 10764 ± 722 пг/мл.

Сравнительная динамика уровня VEGFR-1 на протяжении неосложненной гестации, при беременности протекающей на фоне АГ без развития осложнений, и развитии гестоза и ПН различной степени тяжести представлена на диаграмме (рис.40).

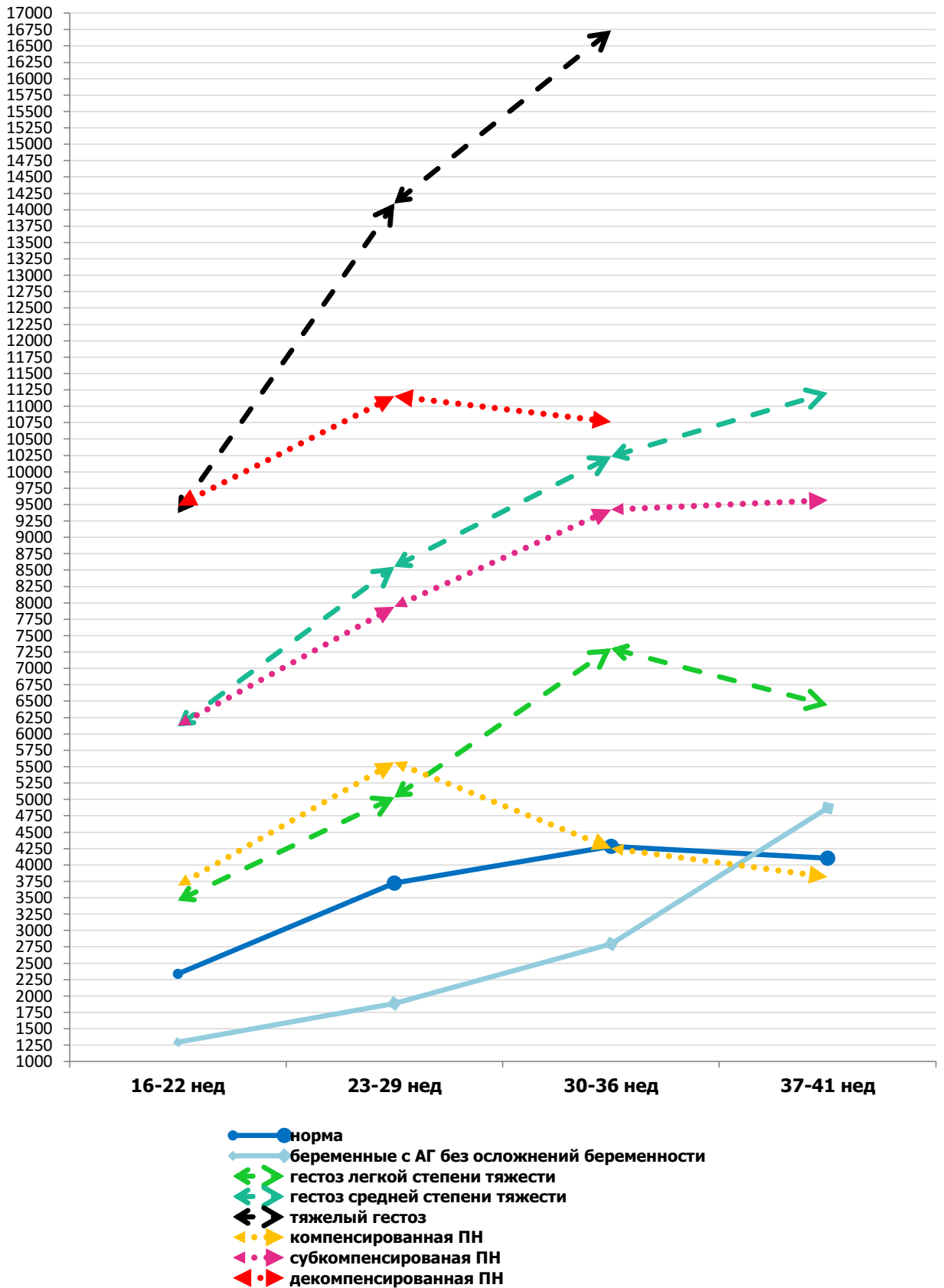


Рис. 40. Сравнительная динамика VEGFR-1 при неосложненной беременности и развитии гестоза и ПН (пг/мл).

III.4.3. Результаты исследования продукции плацентарного фактора роста (PIGF).

Концентрация PIGF возрастает в 4 раза с начала первого и до конца второго триместра физиологически протекающей беременности. У небеременных здоровых женщин уровень PIGF в крови составил $15,1 \pm 4,1$ пг/мл.

Проведенное нами исследование показало, что уровень PIGF при физиологическом течении гестационного процесса характеризовался быстрым нарастанием концентрации к концу второго триместра и плавным снижением в третьем триместре (рис.41).

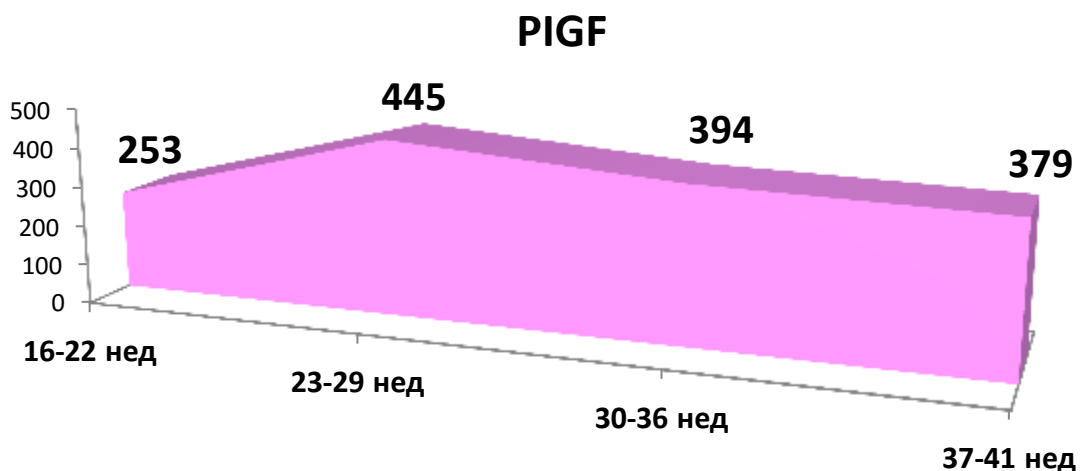


Рис. 41. Динамика уровня PIGF на протяжении неосложненной беременности (пг/мл).

Как видно из диаграммы, средний уровень PIGF в 16-22 недели составил 253 ± 62 пг/мл. В 23-29 недель приобрел свое максимальное значение 445 ± 83 пг/мл, и в третьем триместре произошло плавное снижение уровня PIGF до 394 ± 71 пг/мл в 30-36 недель и 379 ± 104 пг/мл в доношенном сроке.

У женщин с артериальной гипертензией, без развития осложнений беременности, уровень PIGF на сроке гестации 16-22 недель составлял 229 ± 59 пг/мл, к концу второго триместра PIGF повысился до 424 ± 106 пг/мл. В 30-36 недель уровень PIGF составил 406 ± 142 пг/мл, к доношенному сроку снизился

до 232 ± 123 пг/мл. Следовательно, даже при неосложненной беременности у женщин с АГ отмечается несколько сниженная продукция плацентарного фактора роста, однако достоверно не отличающаяся от показателей при физиологическом течении гестации у соматически здоровых женщин. Однако к доношенному сроку уровень плацентарного фактора роста снижается существенно, в 1,7 раза ниже, чем у здоровых беременных. Таким образом, компенсаторные резервы маточно-плацентарной системы даже при неосложненном течении беременности у женщин с артериальной гипертензией снижены.

При последующем развитии гестоза легкой степени тяжести уровень PIGF в начале второго триместра составил 198 ± 59 пг/мл, в 23-29 недель $-353,7 \pm 32$ пг/мл, что в 1,3 и 1,26 раза ниже, чем при неосложненной беременности у здоровых женщин. В третьем триместре отмечается снижение его уровня до 203 ± 74 пг/мл и к доношенному сроку составил 131 ± 67 пг/мл, что в 1,94 и 2,89 раза ниже нормы.

При развитии гестоза средней степени тяжести и тяжелого гестоза PIGF на сроке 16-22 неделе достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем при неосложненной беременности в 1,9 и 2,1 раза, его уровень составил 133 ± 24 пг/мл и 119 ± 37 пг/мл соответственно. К концу второго триместра PIGF незначительно повысился до 177 ± 46 пг/мл при гестозе средней степени и 128 ± 22 пг/мл при тяжелом гестозе, что ниже нормативных показателей в 2,5 и 3,5 раз соответственно.

В третьем триместре зарегистрированы минимальные значения PIGF при тяжелом гестозе 77 ± 18 пг/мл, что в 5 раз ниже, чем при неосложненной беременности. При развитии гестоза средней степени тяжести уровень PIGF на сроке 30-36 недель составил 159 ± 25 пг/мл и к доношенному сроку снизился до 123 ± 31 пг/мл, что так же достоверно ниже, чем при физиологической беременности в эти же сроки гестации в 2,4 и 3,2 раза (рис.42).

Показатели PIGF снижаются по мере прогрессирования гипоксии, и при критическом состоянии плода зарегистрированы минимальные значения этого

фактора роста. Уже во втором триместре (16-22 недели) при последующем развитии компенсированной ПН, средний уровень PIGF составил 179 ± 42 пг/мл и был в 1,4 раза ниже, чем при неосложненной беременности. С увеличением срока гестации отмечено понижение кривой его нарастания и максимального пика в конце второго – начале третьего триместра по сравнению с неосложненной беременностью. При развитии компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной ПН уровень PIGF достоверно не отличался от показателей этого фактора при развитии гестоза легкой средней степени тяжести и тяжелого гестоза (рис.42).

Следует отметить, что после проведения комплексной патогенетической терапии плацентарной недостаточности и гестоза, уровни факторов роста приближались к физиологическим показателям. Так, показатели IGF-1 через 2-3 недели после начала терапии повысились на 16-21%, уровень рецептора VEGFR-1 снизился на 56-65% от исходных значений. Эффект терапии зависит от гестационного срока, на котором начато лечение: на сроке 23-29 недель произошло увеличение уровня PIGF на 56%, на сроке 30-36 недель – на 35%, а на доношенном сроке – лишь на 13% (рис.43). В группе беременных, где лечение было неэффективно и отмечено прогрессирование плацентарной недостаточности, установлено отсутствие нормализации показателей всех изученных факторов роста. Все беременные данной подгруппы были родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения в связи с развитием критического состояния плода.

Было выявлено, что в течение беременности наблюдалась значимая прямая связь между уровнем VEGFR -1 и PIGF ($R=0,45$; при $p=0,001$), т.е. с увеличением срока беременности происходит рост уровня как ангиогенного фактора роста (PIGF), так и его антагониста (VEGFR-1), что является необходимым условием для нормального течения беременности и развития плода. Любое отклонение от установленного равновесия может привести к развитию осложнений беременности (таблица 29).

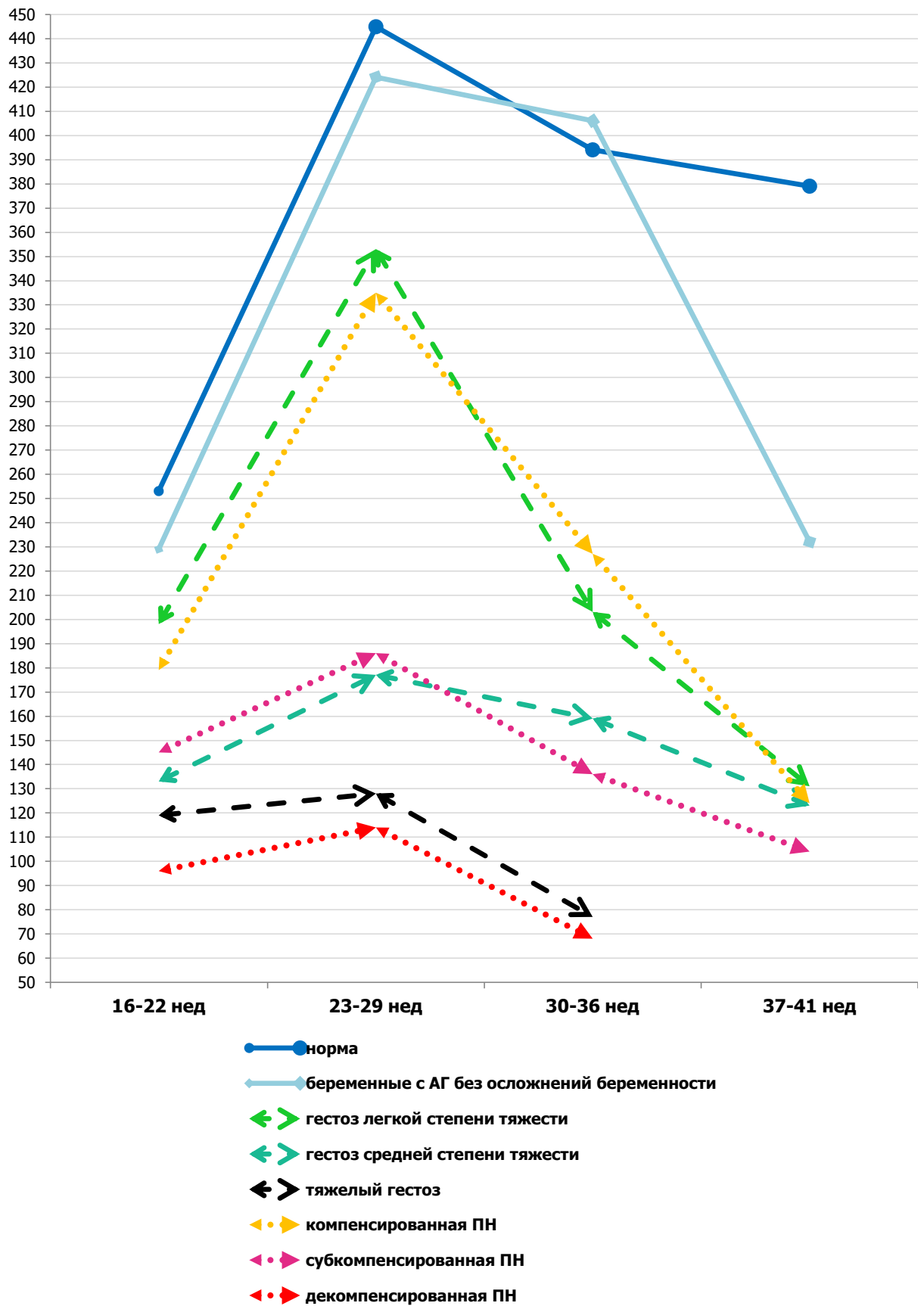


Рис. 42. Сравнительная динамика PIGF при неосложненной беременности и развитии гестоза и ПН (пг/мл).

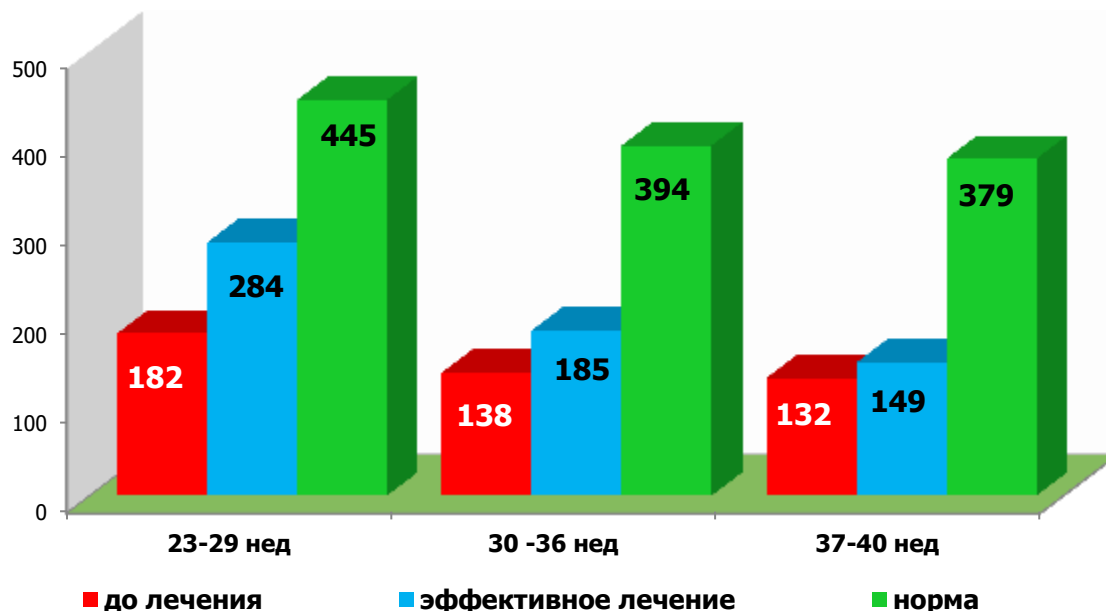


Рис.43. Концентрация PIGF (пг/мл) в разные сроки гестации на фоне комплексного лечения ПН у беременных с АГ.

Таблица 29.

Коэффициент соотношений VEGFR-1/PIGF в норме и при осложненном течении беременности.

Срок гестации Категории беременных	16-22 нед	23-29 нед	30-36 нед	37-41 нед
Здоровые беременные	9,23	8,37	10,86	10,82
Беременные с АГ без осложнений беременности	5,65	4,44	6,88	20,99*
Гестоз легкой степени тяжести	17,45*	14,25*	35,97*	49,14*
Гестоз средней степени тяжести	45,95*	48,29*	64,35*	91,11*
Тяжелый гестоз	78,72*	110,12*	217,32*	
Компенсированная ПН	20,56*	16,61*	18,73*	30,77*
Субкомпенсированная ПН	42,24*	42,7*	69,27*	91,95*
Декомпенсированная ПН	98,77*	97,85*	158,29*	

Примечание: * - статистически значимое различие по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$;

Таким образом, изучение уровня продукции инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), плацентарного фактора роста (PIGF), плазменного рецептора сосудисто-эпителиального фактора роста (VEGFR-1) является высокоинформативным в отношении оценки адекватности формирования системы мать-плацента-плод, а также полноценности инвазии трофобласта и сосудисто-эндотелиальной адаптации беременной к процессу гестации. Оценка, как уровня данных факторов, так и соотношения между ними (VEGFR-1/PIGF) особенно важно в прогнозировании осложнений беременности и их управляемости у женщин с артериальной гипертензией.

III.5. Сравнительный анализ исходов беременности и родов у женщин с гипертонической болезнью на фоне дифференцированной гипотензивной терапии.

Всем беременным с ГБ проводили эхокардиографическую оценку ЦМГ. Женщинам основной группы назначали гипотензивную терапию на основании выявленного типа гемодинамики, в соответствии с механизмом действия гипотензивных препаратов. При гиперкинетическом типе ЦМГ и ОПСС ≤ 1500 дин \times с \times см⁻⁵ лечение проводилось β 1-адреноблокаторами локреном (бетаксолол) по 20-40 мг/сут или атенололом по 50-100 мг/сут, при ОПСС ≥ 1500 конкором (бисопролола гемифумарат) по 5-10 мг/сут или локреном (бетаксолол) по 40-60 мг/сут. При выявлении эукинетического и гипокинетического типов ЦМГ гипотензивная терапия проводилась α -адреномиметиком - допегитом (метилдофа), доза препарата подбиралась в зависимости от значений ОПСС (от 250 до 1500 мг/сут). Показатели ЦМГ оценивались при динамическом исследовании на фоне проводимой дифференцированной терапии в сроках 11-15, 16-22, 23-29, 30-36, 37-41 недель беременности. Критериями эффективности считали нормализацию параметров центральной гемодинамики, снижение АД менее 130/80 мм рт ст.

Беременные группы сравнения получали гипотензивную терапию назначенную терапевтом женской консультации без учета типа центральной гемодинамики, чаще спорадически при повышении АД более 140/90 мм рт.ст.,

преимущественно (75,6%) применялись спазмолитики (папазол, дибазол), реже (24,4%) – антогонисты кальция (верапамил, амлодипин), блокаторы и стимуляторы адренергических рецепторов (небиволол, клонидин).

Помимо гипотензивной всем беременным основной группы проводилась комплексная терапия гестоза и ПН, согласно стандартам оказания медицинской помощи:

- лечение нарушений МПК (трентал, курантил, аспирин, спазмолитики, гинипрал);
- лечение нарушений плодово-плацентарного кровотока (курантил, актовегин);
- нарушений плодового кровотока и нормализация фетометрических параметров (актовегин, эссенциале, инстенон);
- коррекция нарушений гемостаза, реологических свойств крови (фраксипарин, клексан, фрагмин, инфукол).

Параллельно ЭХО-КГ проводилось определение коагуляционных свойств крови, доплерометрическое исследование в системе МПП, изучали состояние кровотока в ПА и ее внутриорганных ветвях, проводили эхокардиографию плода и кардиотокографическое исследование. При выявлении нарушений гемостаза в том или ином звене назначали антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, при обнаружении патологических изменений гемодинамики в системе МПП у беременных с АГ проводили их медикаментозную коррекцию. При этом критериями эффективности проводимой терапии считали нормализацию показателей кровотока в системе МПП, включая ее внутривнутриплацентарное звено, почечной гемодинамики, отсутствие нарушений артериального кровотока плода по данным КТГ.

Клинический интерес представляет собой изучение особенностей течения беременности и исходов родов в зависимости от проведения дифференцированной гипотензивной терапии на основании выявленного типа ЦМГ и спорадического назначения антигипертензивных препаратов. Полученные нами данные, о частоте осложнений беременности при

артериальной гипертензии в зависимости от проведенной терапии представлены в таблице 30.

Как видно из таблицы, наиболее благоприятное течение беременности было в основной группе, тяжелых форм гестоза и ПН не выявлено. У женщин, получавших систематическую гипотензивную терапию, профилактику гестоза и ПН (основная группа) частота гестоза составила 20%. При этом у 6 из 7 (85,71%) беременных наблюдался гестоз легкой степени. Только в 1 (2,9%) наблюдении развился гестоз средней степени тяжести в сочетании с компенсированной ПН.

Таблица 30.

Частота осложнений беременности у женщин с АГ

Осложнения беременности	Основная группа (n=35) %	Группа сравнения (n=45) %
Нарушения гемостаза	11,43% (4)	53,3% (24)
Гестоз легкой степени тяжести	17,1% (6)	46,7% (21)
Гестоз средней степени тяжести	2,9% (1)	20% (9)
Тяжелый гестоз	-	15,5% (7)
ПН компенсированная	5,7% (2)	40% (18)
ПН субкомпенсированная	-	20% (9)
ПН декомпенсированная	-	2,2% (1)
СЗРП	5,7% (2)	62,2% (28)
Хроническая в/у гипоксия плода	14,3% (5)	68,9% (31)

У беременных группы сравнения в 82,2% развился гестоз, что более чем в 4 раза чаще. Частота гестоза различной степени тяжести у беременных группы сравнения (не получавших систематической гипотензивной терапии и профилактики гестоза и ПН) представлена на диаграмме (рис.44).

Беременность, осложненная развитием ПН в группе сравнения наблюдалась у 28 (62,2%) женщин (рис.45). Декомпенсированная ПН (СЗРП III степени, критическое состояние плодово-плацентарного кровотока,

централизация плодового кровотока) на 35 неделе беременности диагностирована в 1 (2,2%) наблюдении.

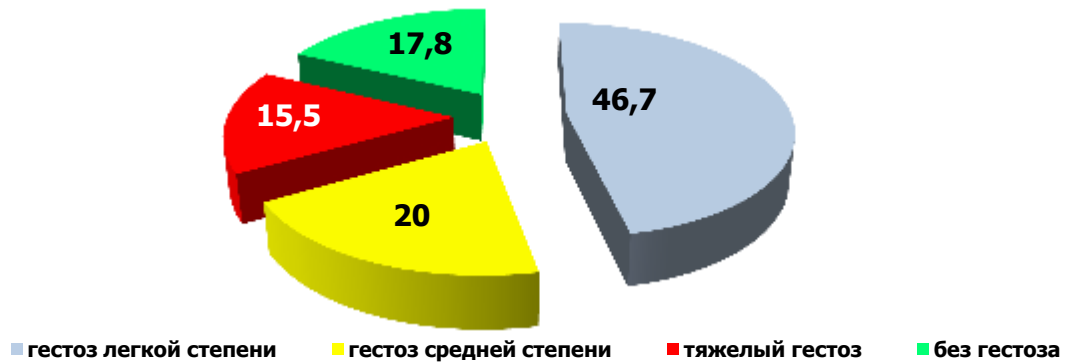


Рис. 44. Частота гестоза различной степени тяжести у женщин группы сравнения (%).

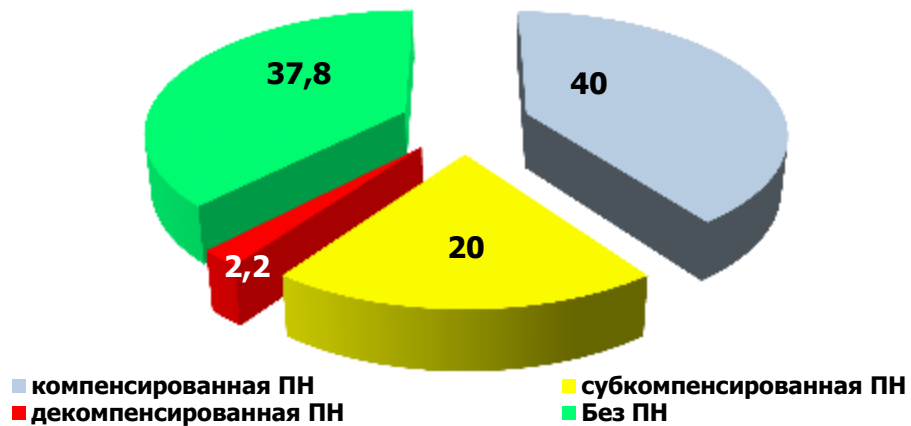


Рис. 45. Частота ПН различной степени тяжести у женщин группы сравнения (%).

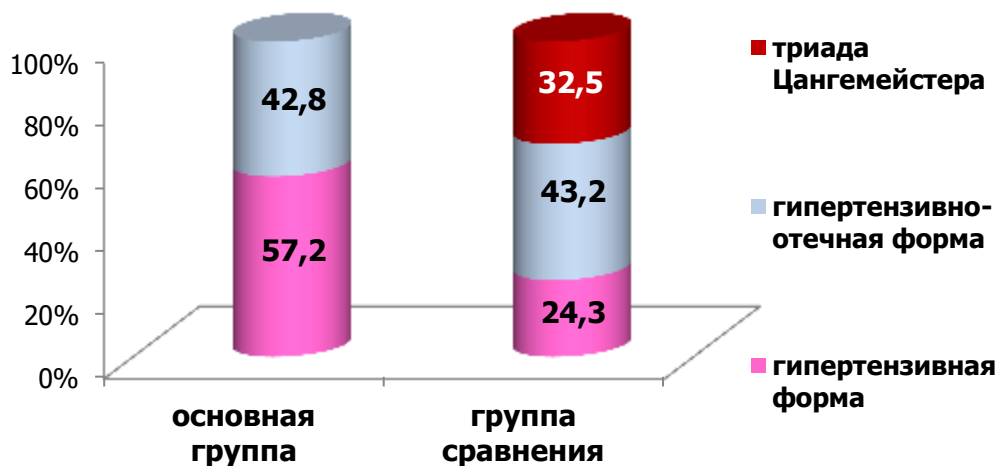


Рис. 46. Особенности течения гестоза у беременных с АГ.

Таблица 31.

Особенностей течения гестоза у беременных с АГ

Показатель	Основная группа (n=7)	Группа сравнения (n=37)
Гипертензивная форма гестоза	4 (57,2%)*	9 (24,3%)*
Гипертензивно-отечная форма гестоза	3 (42,8%)*	16 (43,2%)*
Триада Цангемейстера	-	12 (32,5%)*
Сочетание гестоза и ПН	2(28,6%)*	15 (40,5%)*

Примечание: * - процент рассчитан от общего числа женщин с гестозом в каждой подгруппе.

Интересным с клинической точки зрения представляется также анализ особенностей течения гестоза при беременности, протекающей на фоне артериальной гипертензии (таблица 31, рис.46).

Нами установлено, что у женщин основной группы преобладала гипертензивная форма гестоза - 57,2%. Гипертензивно-отечная форма гестоза встречалась практически с одинаковой частотой у беременных обеих групп. Однако классическая триада Цангемейстера выявлялась только в группе сравнения – 32,5%. Необходимо отметить, что появление признаков гестоза в виде отеков, гипертензии и протеинурии нами было зафиксировано в III триместре беременности преимущественно в сроки 33-37 недель. Досрочно были родоразрешены 7 женщин группы сравнения в сроки гестации 35-37 недель, показанием явилось нарастание тяжести гестоза не поддающегося медикаментозной коррекции.

Интересные данные представлены в таблице 32, полученные при анализе частоты развития осложнений беременности при различных типах ЦМГ и значениях ОПСС. Как видно из таблицы, более тяжелые осложнения беременности развиваются при гипокинетическом типе кровообращения с повышенным периферическим сосудистым сопротивлением. Наиболее благоприятным в отношении течения беременности является гиперкинетический и эукинетический типы центральной гемодинамики с нормальными значениями ОПСС (≤ 1500 дин·с·см⁻⁵).

В результате анализа исходов беременности при артериальной гипертензии, нами получены следующие данные (таблица 33).

Таблица 32.

Частота развития осложнений беременности при различных типах ЦМГ и значениях ОПСС.

Осложнения беременности (количество случаев, % от всех женщин (80) с АГ)	Тип гемодинамики				
	Гиперкинетический ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)		Эукинетический ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)		Гипокинетический ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)
	≤1500	≥1500	≤1500	≥1500	≥1500
Гестоз (44) 55%	2 (4,54%)	16 (36,4%)	1 (2,3%)	16 (36,4%)	9 (20,5%)
Гестоз легкой степени (27) 34%	1 (3,7%)	14 (51,9%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)	-
Гестоз средней степени (10) 13%	1 (10%)	2 (20%)	-	5 (50%)	2 (20%)
Тяжелый гестоз (7) 8%	-	-	-	-	7 (100%)
ПН (30) 37,5%	-	9 (30%)	-	13 (43,3%)	8 (26,7%)
Компенсированная (20) 25%	-	8 (40%)	-	11 (55%)	1 (5%)
Субкомпенсированная (9) 11,25%	-	1 (11,1%)	-	2 (22,2%)	6 (66,6%)
Декомпенсированная (1) 1,25%	-	-	-	-	1 (100%)

Таблица 33.

Исходы беременностей у женщин с артериальной гипертензией.

Исходы беременности	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=45)
Своевременные роды	35 (100%)	34 (75,6%)
Самопроизвольные роды	22 (62,8%)	20 (44,4%)
Плановое к/с	13 (37,2%)	22 (48,9%)
Экстренное к/с	-	3 (6,8%)
Досрочное родоразрешение	-	11 (24,4%)

Полученные нами данные свидетельствуют, что у большинства женщин роды произошли в доношенном сроке беременности, при этом у беременных основной группы – в 100% наблюдений, группы сравнения в 75,6%.

Через естественные родовые пути родоразрешены 42 (61%) женщины, операция кесарева сечения произведена в 27 (39%) случаях по различным показаниям (рубец на матке, миопия высокой степени, тазовое предлежание плода в сочетании с крупными размерами). В 3 (6,67%) наблюдениях беременные группы сравнения были родоразрешены в доношенном сроке по экстренным показаниям в связи с клинически узким тазом, дискоординацией родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции, преждевременной отслойкой плаценты и острой гипоксией плода. Показаниями к досрочному родоразрешению на сроке 35-37 недель гестации у беременных группы сравнения путем операции кесарева сечения явились: нарастание степени тяжести гестоза в 7 наблюдениях, преждевременная отслойка плаценты и декомпенсированная ПН по 1 наблюдению. В результате анализа перинатальных исходов у женщин в группе сравнения установлено: оценку по шкале Апгар 7 баллов и ниже получили 6 (13,3%) детей, аспирационный синдром был у 1 (2,2%), респираторные нарушения - у 3 (6,7%), гипоксически-ишемические поражения ЦНС - у 2 (4,4%) новорожденных. В раннем неонатальном периоде 7 (15,6%) детей были переведены в отделение для недоношенных. На второй этап выхаживания были переведены 3 (6,7%) ребенка. Неонатологами были расценены 17 (37,8%) детей как гипотрофичные.

В основной группе все дети родились без асфиксии, ранний неонатальный период протекал без осложнений.

Все вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что проведение гипотензивной терапии с учетом типа ЦМГ с ранних сроков беременности, медикаментозная коррекция системы гемостаза и динамический контроль центральной и периферической гемодинамики на протяжении всей беременности, а также ранняя терапия ПН и гестоза, позволяют снизить частоту различных осложнений беременности, что ведет к улучшению перинатальных исходов.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Ранняя диагностика и профилактика осложнений беременности у женщин с ГБ является одной из важнейших проблем клинической медицины, так как неадекватное и несвоевременное лечение АГ и возникающих во время беременности осложнений ведет к повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Аржанова О.Н., 1993, 1997; Супруга О.М., 1997; Шехтман М.М., 2005; Gifford R.W., 2000). Характер оказываемой помощи беременным, страдающими ГБ, может существенно повлиять на результаты лечения. В связи с этим мы хотим подробно остановиться на таких актуальных вопросах, как раннее выявление и профилактика осложнений беременности и дифференцированный подход к лечению АГ.

В настоящее время ведение беременных с ГБ в женских консультациях заслуживает особого внимания. Это продиктовано тем, что именно врачи амбулаторного звена впервые выявляют беременных с повышенным АД, составляют план ведения и лечения данной категории больных. В I триместре беременности выясняют возможность дальнейшего продолжения беременности, уточняют дозу антигипертензивных препаратов. Если беременность наступила на фоне средств, противопоказанных во время беременности, их необходимо заменить и подобрать дозы безопасных гипотензивных средств.

Не вызывает сомнений тот факт, что ведущими в возникновении осложнений беременности и родов у женщин с ГБ являются системные сосудистые нарушения, приводящие к выраженным сдвигам во всех звеньях системы кровообращения. Адекватная гипотензивная терапия служит основой профилактики их развития, при этом немаловажное значение имеет дифференцированный подход к выбору гипотензивных препаратов. Основными составляющими дифференцированного подхода к гипотензивной терапии является оценка фонового состояния системной гемодинамики, а также учет особенностей фармакодинамики препарата, в том числе его влияния

на ЦМГ, почечный кровоток, маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение (Меллина И.М., 1992; Самсолян З.А., 2003; Захаров И.В., 2006; Леонова М. В., 2008; Ильченко М.В., 2010; Ling F.W., 2002).

В современной литературе широко обсуждается вопрос терапии АГ, при этом, в основном, учитываются клинические проявления течения заболевания у беременной. Однако вопросы акушерской тактики, основанной на объективной оценке центральной гемодинамики, почечного кровотока и маточно-плацентарно-плодового кровообращения, а также дифференцированной гипотензивной терапии остаются малоизученными.

Одним из неблагоприятных признаков течения беременности у пациенток с АГ является отсутствие физиологического снижения АД в I триместре беременности. Если же АД до 12 недель имеет тенденцию к повышению, то в данном случае велик риск развития тяжелого гестоза и неблагоприятного исхода беременности.

До настоящего времени поиск новых методов ранней диагностики осложнений беременности продолжает оставаться одним из приоритетных направлений современного акушерства.

Гестоз, в основном, диагностируется на основании клинических проявлений, которыми, как известно, являются отеки, протеинурия и артериальная гипертензия. Однако в настоящее время встречаются моносимптомные (гипертензивные) формы гестоза, классическая триада Цангемейстера выявляется лишь у 15 % обследованных беременных. В практическом отношении при наблюдении за беременной наиболее важно своевременно диагностировать ранние признаки гестоза, к сожалению, у женщин с АГ это крайне затруднено, так как многие врачи считают повышенное АД у таких пациенток нормальным показателем (Стрижаков А.Н. и соавт., 2009).

В диагностике плацентарной недостаточности большое значение придается эхографии с определением фетометрических параметров, плацентографии, а также доплерометрическому исследованию маточно-

плацентарного и плодового кровотока (Бунин А.Т., Стрижаков А.Н., Медведев В.Н., 1990; Игнатко И.В., 2005; Мартынова И.В., 2006; Рыбин М.В., 2007). Исследование кровотока в маточно-плацентарном, плодово-плацентарном и плодном звеньях, имеют исключительно важное значение, поскольку позволяет выявить нарушения на доклиническом уровне, что позволяет провести своевременную профилактику ПН.

В последнее время интерес ученых вызывают медиаторы межклеточного взаимодействия - факторы роста. Термин “факторы роста пептидной природы” используется для обозначения группы пептидов, которые обладают низкой молекулярной массой и оказывают эффекты путем связывания со специфическими поверхностными рецепторами, обладающими высоким сродством к ним и расположенными на клетках-мишенях. В отличие от классических пептидных гормонов, ФР пептидной природы склонны действовать местно на смежные клетки (паракринное или юкстакринное действие) (Бурлев В.А. и соавт., 1999, 2007; Солоницын А.Н., 2008; Dignass A.U., 1996; Wallner W., Sengenberger R., 2007).

С развитием учения о ФР возрос интерес к роли этих клеточных регуляторов в период гестации, их участию в процессах эмбриогенеза, плацентации (Чернуха Г.Е. и соавт., 1996; Li R.H. et al., 1997; Hill D.Y. et al., 1998). В основе патогенеза различных патологических процессов беременности, а так же ГБ, лежит дисбаланс продукции ФР, ответственных как за состояние сосудистой стенки, так и за ангиогенез плаценты и ее правильное формирование и развитие (Evans P., 1998; Lala P.K., 1998; Орлов В.А. и соавт., 2003). Изменение продукции ФР, приводит к морфологическим и функциональным изменениям в плаценте с нарушением ее трофической, эндокринной, метаболической и антиоксидантной функций, что в дальнейшем проявляется нарушением состояния, роста плода и развитием гестоза и ПН.

На основании анализа проведенных нами исследований представляется необходимым обсудить следующие положения:

- особенности течения беременности и родов у женщин с АГ по данным ретроспективного исследования;
- состояние ЦМГ и почечного кровотока у беременных с артериальной гипертензией в зависимости от проведенной гипотензивной терапии;
- взаимосвязь изменений ЦМГ у беременных с АГ и состояние кровообращения в системе МПП;
- особенности динамики ангиогенных ФР в сыворотке крови у женщин с АГ без развития осложнений беременности;
- особенности динамики и прогностическая ценность факторов роста у женщин с АГ при развитии гестоза и ПН;
- исходы гестационного процесса и родов у женщин с АГ в зависимости от проведенной дифференцированной гипотензивной терапии.

Проведенный нами анализ особенностей акушерского анамнеза свидетельствует о неблагоприятном воздействии АГ на течение и исходы беременностей и родов, которая является одной из важных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, что не противоречит данным литературы (Самсолян З.А., 2003; Захаров И.В., 2006; Гайсин И.Р., 2009).

Полученные нами при ретроспективном анализе историй беременности и родов у женщин с АГ результаты позволили выявить высокую частоту различных осложнений беременности: ранний токсикоз наблюдался у 69,3%, угрожающее прерывание беременности - у 57,8% беременных, анемия различной степени тяжести составила 60,7%, гестоз при данной патологии диагностирован в 82,9 %, ПН - в 72,9% наблюдений, что согласуется с данными М.М. Шехтман (2005), Е.Ю. Демченко (1996). При этом обращает на себя внимание тот факт, что гестоз средней и тяжелой степени тяжести наблюдался у 45% беременных, из проявлений симптомов преобладающими были триада Цангемейстера и двусимптомный гестоз – 33,7% и 43,9% соответственно. Необходимо также отметить, что у большинства беременных - 54,3%, - признаки гестоза развивались со II триместра беременности.

Полученные нами данные также соответствуют исследованиям различных авторов – В.В. Абрамченко (1992), Э.К. Айламазяна (1997), З. А. Самсомян (2003), С. Borghi (2004).

Анализ особенностей течения родов и послеродового периода согласуется с данными М.М. Шехтман (2005), Е.Г. Пицхелаури (2003), показавшими, что на фоне АГ наблюдается ухудшение течение родового процесса. Обращает на себя внимание большое количество преждевременных (37,1%) и оперативных родов (70,7%) по различным показаниям, при этом увеличивается частота родоразрешений в экстренном порядке 55,7%.

Необходимо также отметить большое количество женщин, которым потребовалось наблюдение и лечение в условиях интенсивной терапии (37,1%), а так же наличие осложнений в послеродовом и послеоперационном периодах (22,9%).

При анализе перинатальных исходов у беременных с АГ обращает на себя внимание рождение детей с признаками хронической гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар (7 баллов и менее 47,9%), причем 24,3% новорожденных требовали длительного наблюдения и лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Необходимо отметить, что среди живорожденных у 45,7% детей отмечался широкий спектр неонатальной патологии. При этом общие перинатальные потери достигали 3,6%, что совпадает с данными литературы (Вихляева Е.М., 1998; Абрамченко В.В., 1994; Шехтман М.М., 2005).

Особый интерес представляют полученные нами в результате проспективного исследования данные о состоянии ЦМГ и почечного кровотока у беременных с АГ. В результате комплексного динамического исследования состояния ЦМГ нами установлено, что эхографические показатели варьировали в достаточно широких пределах, что объясняется различными типами кровообращения у женщин. По полученным нами данным, в 7-10 недель беременности у женщин с АГ преобладал гиперкинетический тип с повышенными значениями ОПСС (1500-1900 дин·с·см⁻⁵) и составил 47%,

эукинетический тип кровообращения с высоким ОПСС (1600-2200 дин·с·см⁻⁵) наблюдался у 34% женщин, гипокинетический тип ЦМГ с высокими цифрами ОПСС (1700-2300) был выявлен в 19% наблюдениях. Стоит отметить, что численные значения среднего АД и ОПСС у беременных с ГБ были достоверно выше (35,5% и 52% соответственно), чем при неосложненной беременности, что свидетельствует о снижении компенсаторно-приспособительных механизмов ССС. Полученные нами данные отражают основную направленность изменений центральной гемодинамики у женщин с АГ. При этом, наиболее неблагоприятным является - гипокинетический вариант с высоким ОПСС, отражающий недостаточный прирост ОЦК и эндотелиальную дисфункцию.

На фоне изменения ЦМГ и формирования системных нарушений функции эндотелия развиваются нарушения органного кровообращения. Проведенные исследования почечного кровотока позволили установить, что у беременных с АГ происходит возрастание резистентности почечному кровотоку (проявляющееся увеличением СДО), как в основном стволе ПА, так и ее внутренних ветвях. Это связано, по-видимому, с наличием патоморфологических изменений сосудов почек (эндотелиопатия, атероз, артериолосклероз, а также микротромбоз при длительно текущей ГБ) и сниженными компенсаторными возможностями ССС (гипокинетический тип ЦМГ с высокими значениями ОПСС). Так, в I триместре беременности СДО в ПА, и ее внутренних ветвях повышается на 14%, что свидетельствует о нарушении механизмов ауторегуляции почечной гемодинамики, заключающемся в перераспределении внутриорганного кровотока и возникновении регионарной эндотелиальной дисфункции.

Ишемизация почек, ведет к выбросу катехоламинов и активации ренин-ангиотензиновой системы. Данный процесс, наряду с увеличением чувствительности периферических сосудов к прессорному действию катехоламинов и ангиотензина II (Елисеев О.М., 1994; Мартынова И.В., 2006;

Гайсин И.Р., 2009) обуславливает дальнейшее повышение периферического сосудистого сопротивления.

Полученные нами данные о состоянии ЦМГ и почечного кровотока позволяют утверждать, что при лечении беременных с АГ с ранних сроков беременности необходимым является дифференцированный подход при назначении гипотензивных препаратов:

- при гипокинетическом и эукинетическом типах ЦМГ с высокими значениями ОПСС целесообразным является назначение допегита, эффект которого связан со снижением ОПСС, что вызывает умеренное снижение сердечного выброса, ЧСС, а также уменьшение активности ренина плазмы крови (Cunningham F.G. 1997; Самсоян З.А. 2003);
- при гиперкинетическом типе ЦМГ обоснованным является применение β -блокаторов, которые снижают силу и частоту сердечных сокращений, возбудимость и сократительную способность миокарда и уменьшает ударный объем сердца, кроме того подавляет секрецию ренина, что приводит к снижению ангиотензина II и альдостерона (Mahmud A., 2003).

Уже после начала приема гипотензивных препаратов, в зависимости от выявленного типа гемодинамики, к 16-22 неделе происходит развитие компенсаторно-приспособительных механизмов, которое проявляется постепенным снижением некоторых показателей, в частности среднего АД, ОПСС, а также почечного кровотока в основной группе. Наши данные не противоречат результатам исследований Л.С. Храмовой (1991), З.А. Самсоян (2003), И.В. Мартыновой (2006), И.Р. Гайсина (2009).

В динамике изменения ОПСС нами установлено, что у беременных основной группы к 23-29 неделе гестации его значения снизились на 42,3% и его численные значения достоверно не отличались от неосложненной беременности.

У женщин группы сравнения, которым также проводилась гипотензивная терапия, но без учета типа ЦМГ, максимальное снижение ОПСС (12%) наблюдалось только в III триместре после начала дифференцированной гипотензивной терапии, однако цифры оставались выше $1500 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$.

Проведенные нами исследования почечной гемодинамики показали, что у беременных основной группы, после начала дифференцированной терапии и до конца беременности наблюдалась нормализация показателей, и численные значения СДО достоверно не отличались от значений при неосложненной беременности. У женщин группы сравнения на фоне спорадической гипотензивной терапии также наблюдалось снижение резистентности почечному кровотоку, однако нормализации показателей зафиксировано не было. К доношенному сроку по сравнению с физиологической беременностью отмечено повышение СДО в ПА, АЦЗП и АПП в среднем на 12,5%.

В результате проведенной дифференцированной гипотензивной терапии к доношенному сроку беременности распределение женщин по частоте выявления типов ЦМГ выглядело следующим образом:

- преобладающим типом ЦМГ являлся эукинетический с ОПСС $1200-1500 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ (80%).
- гиперкинетический тип с ОПСС $1100-1300 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ составил 17 %
- гипокинетический тип с ОПСС $1300-1600 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ зафиксирован в 3% наблюдений.

Следует отметить, что у женщин группы сравнения в доношенном сроке преобладал гиперкинетический тип ЦМГ (51%) как и в I триместре, однако гипокинетический тип встречался в 10 раз чаще, чем в основной группе (31%), эукинетический выявлен у 18% беременных, значения ОПСС колебались в пределах $1500-1900 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$.

Как показали проведенные нами исследования, основные параметры центральной гемодинамики плода (УО, МО, СИ, КСО, MVCF) у беременных с АГ были достоверно выше, чем при неосложненной беременности. Следует

отметить, такие параметры гемодинамики плода соответствовали беременным с повышенными значениями ОПСС и разными типами ЦМГ. Однако на момент развития декомпенсированной ПН (у беременных группы сравнения) преобладающим типом ЦМГ плода был гипокинетический, что отражает срыв компенсаторных возможностей и адаптации плода при данном осложнении. Указанные изменения соответствовали гипокинетическому типу ЦМГ матери и наблюдались при тяжелых гестозах, СЗРП III степени, а также значительному нарушению продукции факторов роста: повышению уровня VEGFR-1, значительному снижению IGF-1 и PlGF.

Хотелось бы подчеркнуть, что гипокинетический тип ЦМГ сформировался в конце II триместра в группе сравнения в 45% наблюдений, из исходных эу- и гиперкинетического типов ЦМГ которые были определены в I триместре беременности. Следовательно, на фоне дифференцированной гипотензивной терапии с учетом ЦМГ происходит нормализация всех гемодинамических показателей, а при спорадическом назначении и нерегулярном режиме приема антигипертензивных средств, происходит срыв компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы.

Проведенные нами исследования позволили выявить тесную взаимосвязь между изменениями ЦМГ и состоянием кровообращения в системе МПП, что свидетельствует о единстве механизмов лежащих в основе этих нарушений у беременных с АГ. По мере снижения объемных показателей ЦМГ доля пациенток с нарушениями в системе МПП заметно увеличивалась. Так, при гипокинетическом и эукинетическом типах кровообращения с высокими значениями ОПСС более 50 % нарушений в системе МПП приходилось на II степень (сочетанные нарушения кровотока в МА и АП). Полученные данные позволяют предположить, что происходит максимальное напряжение компенсаторных механизмов ССС, вследствие чего не обеспечивается адекватный МПП кровоток. Более тяжелые степени нарушения в системе МПП сочетанные гемодинамические нарушения и критическое состояние плода

обнаруживаются при гипокинетическом типе кровообращения в сочетании высокими значениями ОПСС ($1500-2100 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$) (в 100% наблюдений).

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что в прогнозе возникновения гестоза и ПН у беременных с АГ наиболее неблагоприятным является гипокинетический тип ЦМГ с высокими значениями ОПСС, что совпадает с данными литературы (Медведев Б.И., 1991; Мусаев З.М., 1998; Ляшенко Е.А., 1995; Самсоян З.А., 2003).

Проведенное нами исследование динамики уровня ФР в крови женщин при неосложненной беременности показало, что с увеличением гестационного срока возрастает продукция всех исследуемых факторов, но к доношенному сроку отмечается плавное снижение их значений.

Так уровень растворимого плазменного рецептора сосудисто-эндотелиального ФР и инсулиноподобного ФР достигает максимальных значений в начале III триместра, плацентарного - в 23-29 недель.

В начале второго триместра при физиологической беременности средние значения инсулиноподобного ФР составили $\approx 265 \text{ нг/мл}$. К 23-29 неделям IGF-I плавно возрастали, и уже к третьему триместру его средние значения были на 44,2% выше исходного уровня. Ближе к доношенному сроку уровень несколько снижается, однако остается более высоким, чем во втором триместре и составляет $\approx 450 \text{ нг/мл}$. Незначительное снижение уровня IGF-1 к срокам 37-41 неделя объясняется, по-видимому, снижением темпов роста плода в этот период гестации. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Г.Б. Бапаевой, Н.М. Мамедалиевой, Л.С. Дзоз (2005), И.В. Маркарьян (2006), Т.В. Тарабриной Т.В. (2010) которые пришли к заключению, что уровень IGF-1 во время беременности увеличивается и его концентрация коррелирует с массой тела и размерами плода.

Средние значения рецептора сосудисто-эндотелиального ФР в начале второго триместра физиологической беременности составили $\approx 2330 \text{ пг/мл}$. К 23-29 неделям его уровень повысился на 37,3%, в начале третьего триместра на 45,4% выше исходного, но ближе к доношенному сроку средние значения

рецептора несколько снижаются \approx до 4100 пг/мл, однако остаются более высокими, чем во втором триместре.

Проведенное нами исследование показало, что уровень плацентарного ФР при физиологическом течении гестационного процесса характеризовался быстрым нарастанием концентрации и к концу второго триместра был в 30 раз выше значений, которые регистрировались у небеременных здоровых женщин.

При исследовании содержания рецептора сосудисто-эндотелиального ФР в сыворотке крови небеременных женщин с ГБ было обнаружено достоверное повышение этого показателя по сравнению с небеременными здоровыми женщинами на 27%. Что касается уровня инсулиноподобного ФР – он снижался по мере повышения АД.

Нами установлено, что у беременных с АГ, получавшие гипотензивную терапию в зависимости от типа ЦМГ с ранних сроков гестации в 80% наблюдений значения всех исследуемых факторов (**IGF-1, VEGFR-1, PIGF**) в первой половине беременности были **на 32,2%, 45%, 10%** соответственно, **ниже** аналогичных показателей в группе контроля. Однако, уже с 23-25 недели и до конца гестационного срока при неосложненном течении беременности, уровень перечисленных ФР достоверно не отличался от аналогичных показателей у женщин с физиологической беременностью. Только уровень плацентарного ФР к доношенному сроку снизился на 39% по сравнению с группой контроля в этом же гестационном сроке. Следует, еще раз отметить, что при данных значениях развитие осложнений беременности не наблюдалось. У этих беременных не развился синдром задержки роста плода, не отмечались гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод и не были выявлены признаки гипоксии плода.

У женщин, с АГ беременность которых, осложнилась гестозом и ПН (СЗРП, гипоксия плода) отмечается снижение уровня IGF-1 на протяжении всего изученного периода гестации. Уже во втором триместре с **16** недель при последующем развитии **гестоза легкой, средней степени тяжести и тяжелого**

гестоза, средний уровень **IGF-1** ниже, чем при неосложненной беременности в - 1,7 (на **42%**), в - 2,1 (на **53%**) и в 2,3 - раза (на **56,5%**) соответственно.

С 23-й недели уровень IGF-1 при гестозе легкой степени повышается и до конца гестационного срока достоверно не отличается от нормативных показателей, полученных при исследовании контрольной группы. При гестозе **средней степени и тяжелом гестозе в 23-29** недель уровень IGF-1 ниже нормы в **1,9** и в **2,25** раза соответственно.

При последующем развитии компенсированной (СЗРП 1 степени, изолированные гемодинамические нарушения в системе МПП, начальные признаки хронической внутриутробной гипоксии плода), субкомпенсированной (СЗРП 2 степени, сочетанные нарушения гемодинамики и умеренно выраженная гипоксия) и декомпенсированной ПН (критическое состояние плодово-плацентарной гемодинамики, СЗРП 3 степени) средний уровень IGF-1 в **16-22** недели ниже, чем при неосложненной беременности в 1,7 (на **41%**); 1,8 (на **45,8%**) и 2,1 раз (на **53,8%**) соответственно. К **23-29** неделям уровень **IGF-1** повысился и стал при компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной ПН на **-8%, 15,7% и 17,5%** ниже, чем при неосложненной беременности в эти же сроки соответственно. Однако в третьем триместре показатели IGF-1 при компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной ПН стали на **17,1%, 29,4% и 49,8%** ниже нормативных показателей.

Подводя итог по вышесказанному можно сделать следующий вывод: значения IGF-1 равные или ниже 120 пг/мл в 16-22 недели и 130 пг/мл в 23-29 недель указывают на вероятность развития тяжелого гестоза у женщин с ГБ.

Прогностическую роль в развитии декомпенсированной ПН (критического состояния плода) может играть определение IGF-1 в крови беременной на сроке не позднее 22 недель, т.к. в нашем наблюдении к 23-29 неделям гестации происходит повышение его уровня и достоверно не различаются. Тогда как на сроке 16-22 недели средний уровень IGF-1 меньше или равный 130 нг/мл указывает на вероятность развития декомпенсированной ПН.

При исследовании динамики VEGFR-1 отмечено достоверное повышение концентрации этого рецептора на протяжении всего гестационного периода в крови беременных с последующим развитием гестоза и ПН, что согласуется с данными литературы (Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C., 2003).

Так, при гестозе легкой степени тяжести уровень VEGFR-1 достоверно не отличался от показателей этого фактора при развитии компенсированной ПН и был в начале второго триместра в 1,4 и 1,6 раз выше аналогичного показателя в группе контроля. К доношенному сроку отмечается снижение концентрации рецептора при данных осложнениях и достоверно не отличается от значений при физиологической беременности, по-видимому, отражает процессы компенсации в фетоплацентарной системе. При развитии гестоза средней степени тяжести и тяжелого гестоза достоверное возрастание концентрации VEGFR-1 отмечено уже с 16-22 недели, в эти сроки средний уровень в плазме крови увеличился в 2,6 и 4 раза, чем в контрольной группе соответственно. Аналогичное повышение рецептора в эти же сроки зафиксировано и при последующем развитии субкомпенсированной и декомпенсированной ПН.

Показатели VEGFR-1 повышаются по мере прогрессирования гестоза и ПН. С увеличением срока гестации отмечено повышение кривой его нарастания и максимального пика в конце беременности.

У беременных с последующим развитием декомпенсированной ПН и критического состояния плода в 16-22 нед уровень VEGFR-1 в 4,5 раза выше нормативных показателей для данного срока гестации. Следует подчеркнуть, что указанное повышение уровня VEGFR-1 в эти сроки у беременных с АГ происходит и при последующем развитии гестоза, что подчеркивает безусловную патогенетическую связь данных осложнений беременности, основным пусковым фактором развития которых является исходная нарушенная инвазия трофобласта на фоне локальной эндотелиальной дисфункции и нарушенной адаптации гемодинамики женщин с АГ к процессу гестации. Степень возрастания уровня VEGFR-1 при гестозе и ПН соответствует степени уменьшения концентрации PIGF, что подтверждает их

специфическое взаимодействие и высокую ценность определения этих факторов для прогнозирования развития гестоза и ПН на доклиническом этапе.

Согласно нашим расчетам, значения VEGFR-1 равные или выше ≈ 6300 пг/мл в 16-22 недели и ≈ 9100 пг/мл в 23-29 недель указывают на риск развития декомпенсированной ПН, значения равные или выше 8300 пг/мл в 16-22 недели и ≈ 11300 пг/мл в 23-29 недель указывают на риск развития тяжелого гестоза.

При прогрессировании этих осложнений уровень VEGFR-1 значительно возрастает, что приводит к связыванию PlGF и дальнейшему нарушению ангиогенеза и усугублению морфофункциональных изменений в плаценте.

При определении уровня PlGF его показатели снижаются по мере прогрессирования гипоксии, а при критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока и СЗРП 3 степени зарегистрированы минимальные значения этого фактора роста.

При развитии гестоза средней степени тяжести и тяжелого гестоза PlGF на сроке 16-22 неделе достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем при неосложненной беременности в 1,9 и 2,1 раза соответственно. К концу второго триместра PlGF незначительно повысился, однако был ниже нормативных показателей в 2,5 и 3,5 раз соответственно. В третьем триместре при тяжелом гестозе зарегистрированы минимальные значения PlGF ≈ 70 пг/мл, что в 5 раз ниже, чем при неосложненной беременности. При развитии гестоза средней степени тяжести уровень PlGF к доношенному сроку так же достоверно ниже в 3,2 раза, чем при физиологической беременности.

При последующем развитии компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной ПН уровень PlGF достоверно не отличался от показателей этого фактора при развитии гестоза легкой средней степени тяжести и тяжелого гестоза. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными Т.В. Тарабриной (2010), которой было отмечено, что при критическом состоянии плода и выраженной гипоксии отмечается снижение показателей PlGF в 2 раза, что указывает на истощение компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы. При доплерометрическом исследовании автором

наблюдался нулевой или отрицательный кровоток в артерии пуповины, централизация плодового кровотока в средней мозговой артерии, а также тяжелая гипоксия по данным кардиотокографии.

На основании полученных данных мы рассчитали, что значения PIGF равные или ниже 125 пг/мл в 16-22 недели и 150 пг/мл в 23-29 недель указывают на вероятность развития декомпенсированной ПН, значения равные или ниже 120 пг/мл в 16-22 недели и 230 пг/мл в 23-29 недель указывают на риск развития тяжелого гестоза.

Таким образом, исследование уровня ФР в крови женщин с АГ со второго триместра беременности может играть прогностическую роль в отношении развития таких осложнений как гестоз и ПН.

Наиболее интересные и клинически значимые данные получены при сопоставлении уровней факторов роста при осложненном течении беременности и типов центральной материнской гемодинамики. По мере снижения объемных показателей ЦМГ снижался уровень IGF-1 и PIGF. При высоком периферическом сосудистом сопротивлении зафиксированы повышенные значения VEGFR-1.

- при гипокинетическом типе гемодинамики с высокими значениями ОПСС, уровни ФР и VEGFR-1 соответствовали тяжелому гестозу и суб- и декомпенсированной ПН в 100%, гестозу средней степени тяжести и субкомпенсированной ПН в 20% наблюдений;
- при эукинетическом типе с высокими значениями ОПСС уровни ФР и VEGFR-1 соответствовали гестозу средней степени тяжести в 80% и компенсированной ПН в 60%, гестозу легкой степени тяжести в 40% наблюдений;
- при гиперкинетическом типе с значениями ОПСС > 1500 дин·с·см⁻⁵ уровень исследуемых ФР и VEGFR-1 соответствовал гестозу легкой степени тяжести в 60% и компенсированной ПН в 40% наблюдений.

Следует отметить, что у женщин с АГ при эукинетическом и гиперкинетическом типе ЦМГ с нормальными значениями ОПСС уровни ФР достоверно не отличались от значений при физиологической беременности.

На основании полученных нами данных можно определить особенности патогенеза гестоза и ПН у беременных с АГ (рис.47).



Рис. 47. Особенности патогенеза гестоза, ПН и СЗРП у беременных с АГ.

Исходными звеньями нарушений, безусловно, является имеющаяся у женщин с АГ дисфункция эндотелия, локальная ишемия развивающегося хориона

и формирующейся плаценты, и возникающая тканевая гипоксия. Следует отметить, что принципиально важной является сосудистая адаптация организма беременной к процессу гестации, которую можно определить по типу ЦМГ, ОПСС, динамике Ср.АД, изменениям почечной гемодинамики. Возникающие нарушения продукции ФР инициируют каскад фосфорилирования, еще более усугубляющий эндотелиальную дисфункцию, сосудистый спазм, компенсаторное повышение АД, что в целом, способствует развитию и прогрессированию гестоза и ПН.

Интересными являются данные полученные при исследовании динамики значений ФР у беременных с АГ на фоне проводимой гипотензивной терапии в зависимости от типа ЦМГ. Как было сказано выше, у небеременных женщин с ГБ уровень VEGFR-1 значительно превышает значения аналогичного показателя у небеременных здоровых женщин, а уровень IGF-1 достоверно ниже, соответственно возрастает риск присоединения осложнений во время беременности. Однако на фоне гипотензивной терапии уровень рецептора во втором триместре на 45% ниже, чем при физиологической беременности. В последующем уровень выравнивается и соответствует нормативным значениям.

Важно отметить, что в 80% наблюдений беременность этих женщин протекала без осложнений. В одном случае наблюдалась компенсированная ПН на фоне гестоза средней степени тяжести, в 17% - присоединился гестоз легкой степени, однако значения VEGFR-1 у этих пациенток повысились за 2 недели до клинических проявлений осложнений.

Что касается IGF-1, его уровень зависел непосредственно от цифр АД и типа гемодинамики. При нормализации Ср.АД у женщин с гиперкинетическим и эукинетическим типами ЦМГ значения IGF-1 возрастали и даже были несколько больше нормы. Установлена взаимосвязь значений VEGFR-1, PIGF и IGF-1 у беременных с типом гемодинамики. У женщин с гиперкинетическим и эукинетическим типом ЦМГ и нормальным общим периферическим сосудистым сопротивлением, ни в одном наблюдении не развилась ПН при сниженных значениях PIGF на фоне повышенного уровня IGF-1. При таких же

типах гемодинамики и повышенных значениях VEGFR-1 и высоком уровне IGF-1 у беременных с АГ развития гестоза не наблюдалось.

Следует отметить, что после проведения комплексной патогенетической терапии плацентарной недостаточности и гестоза, уровни факторов роста приближались к физиологическим показателям. Так, показатели IGF-1 через 2-3 недели после начала терапии повысились на 16-21%, уровень рецептора VEGFR-1 снизился на 56-65% от исходных значений. Эффект терапии зависит от гестационного срока, на котором начато лечение: на сроке 23-29 недель произошло увеличение уровня PIGF на 56%, на сроке 30-36 недель – на 35%, а на доношенном сроке – лишь на 13%.

Таким образом, по уровню продукции факторов роста также возможно судить об эффективности терапии ПН у беременных с АГ.

Клинический интерес представляет собой изучение особенностей течения беременности и исходов родов в зависимости от проведения дифференцированной гипотензивной терапии на основании выявленного типа ЦМГ и спорадического назначения антигипертензивных препаратов.

Полученные нами данные, о частоте осложнений беременности при артериальной гипертензии в зависимости от проведенной терапии убедительно доказывают необходимость ранней оценки параметров центральной и периферической гемодинамики беременной, а также особенностей маточно-плацентарного кровотока для выбора дифференцированной гипотензивной, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Как показали результаты проведенного нами исследования, наиболее благоприятное течение беременности было в основной группе, тяжелых форм гестоза и плацентарной недостаточности не выявлено. Только в 1 (2,9%) наблюдении разв

ился гестоз средней степени тяжести в сочетании с компенсированной ПН. Нами установлено, что у женщин основной группы преобладала гипертензивная форма гестоза - 57,2%. Гипертензивно-отечная форма гестоза встречалась практически с одинаковой частотой у беременных обеих групп.

Однако классическая триада Цангемейстера выявлялась только в группе сравнения – 32,5%. Необходимо отметить, что появление признаков гестоза в виде отеков, гипертензии и протеинурии нами было зафиксировано в III триместре беременности преимущественно в сроки 33-37 недель.

В целом досрочное родоразрешение потребовалось только беременным группы сравнения (преимущественно по причине нарастания гестоза и ПН), а частота оперативных родов была в 1,3 раза выше, чем у женщин основной группы. Следует отметить, что все беременные основной группы были родоразрешены путем кесарева сечения в плановом порядке, экстренное родоразрешение не потребовалось ни в одном наблюдении. Однако, у беременных с АГ частота оперативного родоразрешения выше, чем у соматически здоровых женщин и составляет 37,2%. Адекватная терапия и профилактика ПН и гестоза позволяют снизить частоту кесарева сечения.

В результате анализа перинатальных исходов у женщин в группе сравнения установлено: оценку по шкале Апгар 7 баллов и ниже получили 13,3% детей, аспирационный синдром был у 2,2%, респираторные нарушения - у 6,7%, гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы - у 4,4% новорожденных. В раннем неонатальном периоде 15,6% детей были переведены в отделение для недоношенных. На второй этап выхаживания были переведены 6,7% ребенка. Неонатологами были расценены 37,8% детей как гипотрофичные. В основной группе все дети родились с оценкой по шкале Апгар 7 и более баллов, ранний неонатальный период протекал без осложнений.

Все вышесказанное, позволяет сделать вывод о том, что проведение гипотензивной терапии с учетом типа центральной гемодинамики с ранних сроков беременности, исследование уровня ангиогенных факторов роста, медикаментозная коррекция системы гемостаза и динамический контроль центральной и периферической гемодинамики на протяжении всей беременности, а также ранняя терапия гестоза и плацентарной

недостаточности, позволяют снизить частоту различных осложнений беременности, что ведет к улучшению перинатальных исходов.

ВЫВОДЫ:

1. Комплексное исследование параметров центральной гемодинамики и регионарного кровотока матери и плода, коагуляционных свойств крови, уровня ангиогенных ФР позволяет разработать дифференцированный подход к терапии АГ для профилактики, ранней диагностики и лечения гестоза и ПН и снижения перинатальной заболеваемости и смертности.
2. По данным ретроспективного анализа течения беременности и исходов родов у женщин с АГ выявлена высокая частота различных осложнений. У беременных с данной патологией гестоз был выявлен в 82,9%, ПН на фоне гестоза - в 85%. При этом обращает на себя внимание большая частота преждевременных (37,1%) и оперативных родов (70,7%). Среди живорожденных у 45,7% детей отмечался широкий спектр неонатальной патологии, общие перинатальные потери достигали 3,6%. Все вышесказанное позволяет отнести беременных с АГ к группе крайне высокого риска.
3. В 7-10 недель беременности у женщин с АГ определяется тип гемодинамики, на фоне которого формируется система МПП. Преобладает при этом гиперкинетический тип (47%), эукинетический наблюдается у 34% и гипокинетический - у 19% женщин. У всех женщин с АГ регистрировались высокие значения ОПСС ($>1500 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$). Нарушения кровотока в ПА ($\text{СДО} > 2,4$) и их внутриорганных ветвях выявляются у 80% беременных. Данные изменения центральной и регионарной гемодинамики свидетельствуют об исходной системной дисфункции эндотелия.
4. У 41,25% беременных с АГ уже во II триместре выявляются те или иные нарушения кровотока в системе МПП, преобладают изолированные формы маточного и плодового звена (35%). При нарушениях гемодинамики в этой системе наблюдалось увеличение объемных эхокардиографических показателей плода в среднем на 28,2% по

сравнению с физиологической беременностью (гиперкинетический тип), что соответствовало высоким значениям (≥ 1500 дин·с·см⁻⁵) ОПСС, Ср.АД более 100 мм рт ст и разным типам ЦМГ. В 78% при нарушениях гемодинамики в системе МПП отмечалось понижение уровня IGF на 53% от нормативного.

5. Прогностическое значение в развитии тяжелого гестоза и декомпенсированной ПН у женщин с АГ имеет определение уровня ФР в крови на сроке 16-22 недели. В 96% наблюдений при значениях IGF-1 ≤ 120 нг/мл, VEGFR-1 ≥ 7000 пг/мл и PIGF ≤ 125 пг/мл формируются данные осложнения. При неосложненном течении беременности у женщин с АГ, значения всех исследуемых факторов в первой половине беременности ниже нормативных показателей. Таким образом, компенсаторные резервы маточно-плацентарной системы даже при неосложненном течении беременности у женщин с АГ снижены.
6. При гипокинетическом типе гемодинамики с высокими значениями ОПСС, и уровне VEGFR-1 ≥ 10200 пг/мл - тяжелые формы гестоза с декомпенсированной ПН развивались в 100%. При эукинетическом типе с высокими значениями ОПСС, и уровне VEGFR-1 ≥ 9000 пг/мл - гестоз средней степени тяжести и субкомпенсированной ПН имели место в 80% и 60% соответственно. При гиперкинетическом типе с значениями ОПСС ≥ 1500 дин·с·см⁻⁵ и уровне VEGFR-1 ≥ 6000 пг/мл отмечалось развитие гестоза легкой степени тяжести в 60% и компенсированной ПН в 40% наблюдений.
7. После проведения комплексной патогенетической терапии АГ и коррекции выявленных нарушений гемодинамики матери и плода и гемостаза, уровни ФР приближались к физиологическим показателям. Так, показатели IGF-1 через 2-3 недели после начала терапии повысились на 16-21%, уровень VEGFR-1 снизился на 56-65% от исходных значений. Эффект терапии зависит от гестационного срока, на котором начато лечение: на сроке 23-29 недель произошло увеличение уровня PIGF на

56%, на сроке 30-36 недель – на 35%, а на доношенном сроке – лишь на 13%.

8. При раннем и адекватном подборе гипотензивной терапии и активном динамическом ведении беременности развитие тяжелых форм гестоза и ПН не отмечалось, частота легкого и среднетяжелого гестоза снизилась в 4 раза, ПН – в 11 раз, неблагоприятных исходов для плода не было. При отсутствии комплексного подхода и дифференцированной терапии досрочное родоразрешение потребовалось в 24,4%, 4,6% новорожденных нуждались в проведении реанимационных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Беременным с АГ, как составляющим группу высокого риска по развитию гестоза и ПН с 7-10 недель необходимо проводить комплексное эхокардиографическое исследование и доплерометрию кровотока в почечных сосудах и МА, оценивать параметры гемостаза. В 16-20 нед - определять уровни ангиогенных ФР в сыворотке крови с последующим контролем в конце 2 триместра.
2. Гипотензивная терапия должна основываться на параметрах ЦМГ и уровне Ср.АД:

тип гемодинамики	ОПСС (дин · с · см ⁻⁵)	
	≤1500	≥1500
эукинетический	метилдофа (допегит) 250 мг/сут	метилдофа (допегит) 500-1000 мг/сут
гиперкинетический	бетаксоллол (локрен) 20-40 мг/сут атенолол 50-100 мг/сут	бетаксоллол (локрен) 40 - 60 мг/сут бисопролола гемифумарат (конкор) 5-10мг/сут
гипокинетический	метилдофа (допегит) 500-750 мг/сут	метилдофа (допегит) 750-1500 мг/сут

3. В прогнозе возникновения тяжелых форм гестоза и ПН у беременных с АГ наиболее неблагоприятным является гипокинетический тип ЦМГ (УИ < 24,7 мл/м², СИ < 2,4 л/мин/м²) с значениями ОПСС >1500 дин×с×см⁻⁵.
4. Информативным, в прогнозировании тяжелых форм гестоза и ПН у беременных с АГ является оценка уровня ФР в 16-22 недели: значения IGF-1 ≤ 120 нг/мл; VEGFR-1 ≥ 7000 пг/мл; PIGF ≤ 125 пг/мл указывают на высокую вероятность развития данных осложнений.
5. Динамическое исследование уровня ФР в комплексе с другими современными методами обследования позволяет контролировать эффективность лечения. Показатели следует определять через 3-4 недели после начала комплексной патогенетической терапии.
6. При выявлении изолированных или сочетанных нарушений кровотока в МА и/или АП на сроке 20 - 23 недели показана госпитализация для дообследования и подбора соответствующей терапии.

7. Повторное обследование, включая оценку ЦМГ, доплерографии МА, СА, АП, ПА, результаты СМАД, и значения ангиогенных ФР необходимо провести не позднее 32 недель – для выявления осложнений, оценки степени их тяжести, решения вопроса о необходимости госпитализации и продолжения терапии в условиях стационара.
8. При положительном эффекте терапии, стабильно нормальном АД, соответствующих данному сроку гестации показателях ФР, эу- или гиперкинетическом типе ЦМГ с ОПСС <math>< 1500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}</math>, СДО в МА, СА, АП и ПА не превышающее нормативных значений – госпитализация для решения вопроса о родоразрешении не позднее 38 недель.
9. При отсутствии показаний для оперативного родоразрешения – возможно ведение родов через естественные родовые пути (62,8%) под контролем АД матери и кардиотокографии плода, тщательным поэтапным обезболиванием, профилактикой гипоксии плода - с благоприятным исходом для матери и плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Основные показатели гемодинамики у беременных и рожениц в норме и при позднем токсикозе. *Акушерство и гинекология* 1992; 3(7): 17-18.
2. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. Санкт-Петербург, 1994; 464.
3. Айламазян Э.К. Неотложная помощь в акушерстве. СПб, 1997.
4. Аржанова О.Н. Патогенетические механизмы гипертензивного синдрома при позднем токсикозе беременных, его лечение и профилактика. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 1993; 30.
5. Аржанова О.Н. Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции. *Вест. Росс. асс. акуш.-гин.* 1997; 4: 48-51.
6. Афанасьева Н. В., Стрижаков А. Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2004; 3(2): 7–13.
7. Бапаева Г.Б., Мамедалиева Н.М., Дзоз Л.С. Роль определения факторов роста в прогнозировании преждевременных родов. *Проблемы репродукции* 2005; 6.
8. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. М.: Деком, 2007; 147.
9. Битов А.Н., Быстрова М.М. Новые рекомендации объединенного национального комитета по предупреждению, диагностике и лечению артериальной гипертензии (США): OI JNC.VI к JNC.VII *Кардиология* 2003; 11: 93-97.
10. Бунин А.Т., Стрижаков А.Н., Медведев М.В., Григорян Г.А. Особенности мозгового кровообращения плода в норме и при синдроме задержки его развития. *Вопросы охраны мат. дет.* 1990; 2: 43-47.

11. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Кравченко Н.Ф., Коноводова Е.Н. Роль факторов роста в развитии фетоплацентарной недостаточности. Проблемы репродукции 1999; 5(6): 7-12.
12. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. Проблемы репродукции 1999; 5: 6-13.
13. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных. Проблемы репродукции 2001; 7(5): 31-34.
14. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Ильясова Н.А. Системный и локальный ангиогенез у беременных с акушерской патологией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2007; 6(6): 55-61.
15. Венцковский Б.М., Запорожан В.Н., Сенчук А.Я., Скачко Б.Г. Гестозы. Руководство для врачей. Киев, 2005; 312.
16. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. Рос. кард. журн. 2003; 6: 59-62.
17. Вихляева Е.М., Супряга О.М. Артериальная гипертензия у беременных. Терапевтический архив 1998; 70(10): 29-32.
18. Гайсин И.Р. Артериальная гипертензия у беременных: кардиоренальный континуум и оценка эффективности терапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Пермь, 2009; 51.
19. Гришаева Е. Е. Мониторинг параметров центральной и периферической гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2006; 23.
20. Гурьева В.М., Петрухин В.А., Башакин Н.Ф., Котов Ю.Б. Перинатальный исход как диагностический критерий при АГ у беременных. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» М., 2009; 56.

21. Демченко Е. Ю. Течение и исход беременности, состояние центральной и маточно-плодово-плацентарной гемодинамики при неосложненном течении беременности и осложнении ее ОПГ-гестозом. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1996; 29.
22. Демидов В.Н. Ультразвуковая плацентография. Акуш. Гинек. 1981; 11: 55-57.
23. Евтушенко И.Д., Аверн А.С., Рыжова И.А., Волков Р.В. Особенности суточного профиля АД у беременных с артериальной гипертензией. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» М., 2009; 64-65.
24. Елисеев О.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. М., Медицина, 1994; 320.
25. Елисеев О.М., Шехтман М.М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. Ростов на Дону. Феникс, 1997; 460.
26. Журавлева Л.В., Ковалева О.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией. Український кардіологічний журнал 2006; 5: 44-48.
27. Игнатко И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005; 51.
28. Ильченко М.В. Клинико-лабораторные и сонографические параллели с оценкой фетоплацентарного, печеночного и почечного кровотока у беременных с гестозом и групп риска его развития. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2010; 23.
29. Захаров И.В. Клиническая эффективность Дибикора при лечении артериальной гипертензии у беременных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006; 22.
30. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Дисфункция эндотелия: эксперим. и клин. Исследования. Труды III междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 2004; 201—204.

- 31.Климов В.А. Нарушение продукции факторов роста при ФПН. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» М., 2009; 91-92.
- 32.Ковалева Л.Г. Роль системных сосудистых нарушений в оценке степени тяжести гестоза и выборе акушерской тактики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995; 27.
- 33.Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии. Кардиология. 2003; 7: 61-64.
- 34.Кэмпбелл С., Лиз К. Акушерство от десяти учителей. М., 2004; 464.
- 35.Леонова М. В., С. Б. Ерофеева, А. В. Быков, Ю. Б. Белоусов Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций. Кардиология, 2008; 1: 43-50.
- 36.Ляшенко Е.А. Дифференцированный подход к лечению и выбор оптимальной акушерской тактики при ОПГ-гестозах в зависимости от состояния центральной материнской и плодовой гемодинамики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995; 27.
- 37.Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерстве и гинекологии. М., 2010; 485.
- 38.Маркарьян И.В. Роль ранней диагностики синдрома задержки роста плода в снижении акушерских осложнений и перинатальных потерь. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006; 24.
- 39.Мартынова И.В. Ведущие факторы риска и дифференциальная диагностика задержки внутриутробного роста плода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; 24.
- 40.Медведев М.В. Пренатальная эхография. М., 2005; 251.
- 41.Меллина И.М. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения осложнений беременности при гипертонической болезни. Автореф. дис. ...докт. мед. нук. Киев, 1992; 32.

42. Мишина Н.Е. Комплексная оценка гемодинамики, вегетативных нарушений, личностных особенностей у беременных с гипертонической болезнью и нейроциркуляторной дистонией и возможности их немедикаментозного лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998; 27.
43. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. Рекомендации. СПб, 2003.
44. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. М., Медицина, 1987; 1: 342.
45. Мусаев З.М. Системные нарушения материнской и плодовой гемодинамики при гестозах (патогенез, современные методы диагностики и акушерская тактика). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998; 47.
46. Мурашко Л.Е., Сухих Г.Т., Ахмедова Е.М. Материалы 36-го ежегодного конгр. междунар. общества по изучению патофизиологии беременности М., 2004; 148—149.
47. Небышинец Л.М., Силява В.Л. Микроэлементный состав крови у беременных с гестозом. Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. М., 2004; 154—156.
48. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца. Литтера, 2006; 1344с.
49. Орлов А.В., Маркарьян И.В. Ранние диагностические маркеры синдрома задержки развития плода. Пренатальная диагностика и беременность высокого риска: материалы пленумов Российской ассоциации акушеров-гинекологов, проблемная комиссия РАМН МЗ РФ Ростов-на-Дону, 2003; 154-157.
50. Пицхелаури Е.Г. Клиническое значение исследования центральной и регионарной гемодинамики и дифференцированный подход к выбору гипотензивной терапии у родильниц со средне-тяжелыми и тяжелыми формами гестоза. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2003; 28.

51. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Чукарева Н.А. Гестационная гипертензия. Критерии и методы диагностики. Принципы терапии. Учебное пособие. М., 2003; 36.
52. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Плацентарная недостаточность при гестозе. Акуш. и гин. 1999; 1: 11–16.
53. Рыбин М.В. Плацентарная недостаточность при гестозе: патогенез, диагностика, оценка степени тяжести и акушерская тактика. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2007; 45.
54. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические рекомендации №99/80. 2000; 10-11.
55. Савченко И.Ю. Акушерская тактика при плацентарной недостаточности с нарушением плодово-плацентарного кровотока. Автореф. канд. ... мед. наук. М., 1992; 24.
56. Самсонян З.А. Тактика ведения и дифференциальный подход к терапии беременных с артериальной гипертензией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003; 27.
57. Серов В.Н. Фарматека. 2004; 1: 67—71.
58. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М., ООО МИА, 1997; 436.
59. Сидорова И.С. Течение и ведение беременности по триместрам. М., ООО МИА, 2009; 304.
60. Сидорова И.С. Гестоз М.: Медицина, 2003; 416.
61. Солоницын А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогнеза для определения тяжести гестоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008; 24.
62. Спиридонова Н.В., Балтер Р.Б. Микроэлементарный состав крови и ротовой жидкости у беременных с гестозом. Вестник СамГУ Естественнонаучная серия Самара, 2007; 2(52): 256.

63. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. Москва, 1990; 239.
64. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Анализ нарушений внутриплацентарной гемодинамики у беременных с гестозом. Проблемы акушерства, 1996; 44.
65. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская тактика Акуш. и гин. 1996; 3: 16-20.
66. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В. Физиология и патология плода. М.: Медицина, 2004; 356.
67. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Инсулиноподобный фактор роста в прогнозировании СЗРП. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» М., 2009; 200-201.
68. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Акушерство. Курс лекций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 456.
69. Стрижакова М.А. Клинико-морфологическое обоснование доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях при физиологической и осложненной беременности. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 1992; 27.
70. Супряга О.М. Гипертензивные состояния у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997; 43.
71. Тарабрина Т.В. Клиническое значение исследования ангиогенных факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 25.
72. Тимохина Т.Ф. Современный подход к ведению беременности и выбору тактики родоразрешения у женщин высокого риска перинатальных и материнских осложнений. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003; 47.
73. Титченко Л.И. Диагностика и прогнозирование нарушений сердечно-сосудистой системы матери, плода и новорожденного при гипертензивном синдроме. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993; 47.

74. Фолков Б. и Нил Э. Кровообращение, пер. с англ., М., 1976.
75. Храмова Л.С. Клиническое значение доплерометрии в оценке почечной гемодинамики у женщин при неосложненной беременности и ОПГ-гестозах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991; 27.
76. Храмова Л.С. Состояние центральной и периферической материнской гемодинамики при неосложненном течении беременности и ОПГ-гестозах. Акуш. и гин. 1995; 2: 6-9.
77. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Литтерра, 2005; 972с.
78. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы. Пробл. Репрод. 1996; 2: 8–12.
79. Чайковски К., Сиенько Ю., Вуйцицка-Бентыю Ю. Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности М., 2004; 296.
80. Шалина Р.И. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и терапии ОПГ – гестозов. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1995; 48.
81. Шальнова С. А. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский Кардиологический Журнал 2006; 6: 45-50.
82. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., Триада-Х, 2005; 815.
83. Ширяева Т., Князев Ю. Гормональные факторы и задержка внутриутробного развития. Врач 1998; 5: 22–24.
84. Шляхова И.Ю. Прогнозирование и профилактика гестоза у беременных с сердечно-сосудистой патологией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2004; 25.
85. Barbagallo M., Shan J., Plang P.K., et al. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism. Am. J. Hypertens 1995; 8(4): 66A.

86. Benedetto C., Marosio L., Zonca M., Massobrio M. Clinical advantages of the circadian monitoring of blood pressure in pregnancy. Abstr 8 the World Congr Hypertens Pregnancy Buenos Aires 1992. *Hypertens Pregnancy* 1993; 12(2): 388.
87. Borghi C. Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study *J. Hypertens.*, 2004; 22: 1707-1716.
88. Bosio P.M., McKenna P.J., Conroy R., et al. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94: 978-984.
89. Chesley L.C., Lindheimer M.D. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. In Rubin PC. (ed.) «Handbook of Hypertensive» vol 10 (Hypertension in pregnancy) New York Elsevier Publishers 1988; 38-65.
90. Cunningham F.G. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, editor *Williams Obstetrics* Stamford CT: Appleton and Lange 1997; 693-744.
91. Cunze T. Magnesium and calcium concentration in the pregnant and non-pregnant myometrium *Am. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 48(1): 9–13.
92. Dawes G.S., Moulden M., Redman C.W.G. Short-term fetal heart rate variation, deceleration and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 637-678.
93. Dekker G.A., Sibai B.M. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179(5): 1359—1375.
94. Diez J., Laviades C.M., Martinez E. et al. Insulin-like growth factor binding protein in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophy. *J. Hypertension* 1995; 13: 349-355.
95. Dignass A.U., Podolsky D.K. Peptide growth factors in inflammatory bowel disease. *Cytokines in inflammatory bowel disease* Landers. N.Y. Company 1996; 137-148.
96. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 12(330): 7491: 549-550.

97. Espinoza J., Fu W., Todem D., Kusanovic J.P., Gotsch F., Edwin S., Nien J.K., Chaiworapongsa T., Mittal P., Mazaki-Tovi S., Than N.G., Gomez R., Hassan S.S. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008; 21(5): 279-87.
98. Evans P.W., Wheeler T., Anthony F.W., Osmond C.A. Longitudinal study of maternal serum vascular endothelial growth factor in early pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13:1057–1062.
99. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular action of the insuline-like growth factor binding proteins. *Endocrine reviews* 2002; 23(6): 824-854.
100. Friedman S.A., Lindheimer M.D. Prediction and differential diagnosis. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy.* Stamford CT: Appleton and Lange 1999; 201-27.
101. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. 2000 July; 38.
102. Grannum P.A.T., Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 133(8): 915-922.
103. Granger J. P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38(3): 2: 718–722.
104. Ghosh D., Sharkey A., Charnock-Jones et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF) in conceptus and endometrium during implantation in the rhesus monkey. *Mol. Hum. Reprod.* 2000; 6(10): 935-941.
105. Hayashi M., Inoue T., Hoshimoto K. et al. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; 81(3): 208—213.

106. Helewa M.E., Burrows R.F., Smith J. et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 57: 715-25.
107. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojyn A. Blood pressure excess for the early identification of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 1998; 31: 83-89.
108. Hill D.J., Petrik J., Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 2: 179–183.
109. Katz R., Karliner J.S., Resnic R. Effect of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in human subjects *Circulation* 1979; 58: 432-435.
110. Krauss T., Pauer H.U., Augustin H.G. *Hypertens. Pregnancy*. 2004; 23(1): 101-111.
111. Lala P.K., Hamilton G.S. Growth factors, proteases and protease inhibitors in maternal-fetal dialogue. *Placenta* 1996; 17: 545–555.
112. Li R.H., Zhuang L.S., Hum U.Z. The effects of growth factors on human normal placental cytotrophoblast cell proliferation. *Reprod* 1997; 12: 4.
113. Ling F.W., Duff P. *Pocket Guide for Obstetrics and Gynecology. Principles for Practice*. McGraw-Hill 2002.
114. Losordo D.W., Isner J.M. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1): 6-12.
115. Mahmud A., Feely J. Arterial Stiffness and Antihypertensive Therapy *Expert Rev. Cardio. Ther.* 2003; 1: 65-72.
116. Mattar F., Sibai B.M. Eclampsia- risk factors for maternal morbidity. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 108: 307-312.
117. Maulik N. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6(2): 413-421.
118. Moll W.Z. Physiological cardiovascular adaptation in pregnancy – its significance for cardiac diseases. *Kardiol. Regensburg* 2001; 90(4): 2-9.
119. Nardo L.G., Nikas G., Macriannakis A. J. *Reprod Med.* 2003; 48(3): 137-147.

120. Palmén M., Daemen M.J., Bronsær R. et al. Cardiac remodeling after myocardial infarction is impaired in IGF-1 deficient mice. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 516-524.
121. Peek M.J., Horvath J.S., Child A.G. et al. Maternal and neonatal outcome of patients classified according to the Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Consensus Statement. *Med. J. Austral.* 1995; 162(4):186-189.
122. Phelan J. R. Ahn M.O., Smith C.V. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J. Reprod. Med.* 1987; 32: 601.
123. Rang S., de Pablo Lapiedra B., Montfrans G.A., Bouma B.J., Karel H. Wesseling and Hans Wolf. Modelflow: a new method for noninvasive assessment of cardiac output in pregnant women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(3): 235.
124. Report of the National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 181–192.
125. Reddy U.M., Ko C-W., Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 95(3): 764-770.
126. Regnault T.R., de Vrijer B., Galan H.L. et al. *J. Physiol London* 2003; 550(2): 641-656.
127. Reynolds L.P., Redmer D.A. *Biol. Reprod* 2001; 64(4): 1033-1040.
128. Rodgers G.M. *Winthrop's clinical gematology* N. Y.: Williams & Wilkins 2001; 756—861.
129. Romero R, Gotsch F, Espinoza J, Nien JK, Goncalves L, Edwin S, Kim YM, Erez O, Kusanovic JP, Pineles BL, Papp Z, Hassan S. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008 Jan; 21(1): 41-52.

- 130.Samangaya R.A., Heazell A.P., Baker P.N. Hypertension in pregnancy in Maternal Medicine. Medical Problems in Pregnancy edited by Greer I.A., Nelson-Piercy C., Walters B.N.J. Churchill Livingstone Elsevier, 2007, p.40-52.
- 131.Sattar N., Gaw A., Packard C.J., Greer I.A. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1996; 103(7): 614—620.
- 132.Schjetlein R., Haugen G., Wisloff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1997; 76(6): 541-546.
- 133.Sibai B.M., Frangieh A. Maternal adaptation to pregnancy. Curr Opin Obstet. Gynecol. USA 1995; 7: 420-426.
- 134.Sullivan J.M. Coronary arteriography in estrogen-treated postmenopausal Woman. Prog. Cardiovasc. Dis. 1995; 38: 211-222.
- 135.Teicholz L. Kreulen T., Herman M. et al. Circulation. 1972; 46(2): 75-81.
- 136.Terman B., Khandke L., Doigher – Vermazan M. et al. Growth Factors. 1994; 11(3): 187-195.
- 137.Tranquilli A.L., Giannubilo S.R. Blood pressure is elevated in normotensive pregnant women with intrauterine growth restriction. Eur. J. Obstet. Gynec. Report. Biol. 2005; 122(1): 45-48.
- 138.Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C., Brichant J.F., Pignon M.R., Noel A., Schaaps J.P., Cabrol D., Frankenne F., Foidart J.M. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 5555–5563.
- 139.Valensise H., Novelli G.P., Vasapollo B. et al. Maternal diastolic dysfunction and left ventricular geometry in gestational hypertension. Hypertension 2001; 37: 1209-1215.
- 140.Villar J. , Say L. , Shennan A. , et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004 Jun; 85(1): 28-41.

141. Wallner W., Sengenberger R., Strick R., Strissel P.L., Meurer B., Beckmann M.W., Schlembach D. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clin. Sci. (Lond)*. 2007 Jan; 112(1): 51-7.
142. Weller T., Elcock C.L., Anthony F.W. Angiogenesis and the placental environment *Placenta* 1995; 16: 189-196.
143. Wulff C., Wilson H., Dickson S.E. et al. *Biol. Reprod* 2002; 66(3): 802-812.
144. Zwart J.J. , Richters J.M. , Ory F. ,et al. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG* 2008 Jun; 115(7): 842-50.