

# ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БЕРЕМЕННЫХ

DOI: 10.17691/stm2016.8.3.08

УДК 612.63:618.3–008.6+616.12–008.331.1

Поступила 29.01.2016 г.

© **Е.А. Рокотянская**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии;

**А.И. Малышкина**, д.м.н., доцент, директор;

**С.Б. Назаров**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке;

**Е.В. Смирнова**, младший научный сотрудник отдела акушерства и гинекологии;

**Л.А. Сытова**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии;

**И.А. Панова**, д.м.н., зав. отделом акушерства и гинекологии

Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России, Иваново, 153045, ул. Победы, 20

**Цель исследования** — на основании изучения показателей оксигенации микроциркуляторного русла и маркеров дисфункции эндотелия в периферической крови у беременных с различными гипертензивными расстройствами предложить новые диагностические критерии данной патологии.

**Материалы и методы.** Обследовано 153 женщины в сроки беременности 22–37 нед; из них 41 — с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), 22 — с ХАГ и присоединившейся преэклампсией (ПЭ), 50 — с ПЭ, 40 — с нормальным артериальным давлением. Уровень оксигенации тканей  $SO_2$  оценивали пробой с ишемией/реперфузией («Спектротест», Россия). В периферической крови определяли десквамированные эндотелиоциты (ДЭ), суммарные нитраты и нитриты (NOx).

**Результаты.** Все виды гипертензивных расстройств у беременных сопровождаются развитием эндотелиальной дисфункции, что подтверждается изменением уровня оксигенации тканей, повышением количества ДЭ, содержания NOx в крови. Выраженность нарушений функции эндотелия зависит от степени тяжести ПЭ.

**Заключение.** Изменения эндотелийзависимых сосудистых реакций у женщин с гипертензивными нарушениями при беременности, выявленные в результате пробы с ишемией/реперфузией, и содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в венозной крови могут служить дополнительными диагностическими критериями гипертензивных расстройств при беременности, что позволит выбрать оптимальную тактику ведения и своевременно начать адекватную терапию.

**Ключевые слова:** преэклампсия; гипертензия беременных; эндотелиальная дисфункция; оксигенация тканей; проба с ишемией/реперфузией.

**Как цитировать:** Rokotyanskaya E.A., Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Smirnova E.V., Sytova L.A., Panova I.A. Markers of endothelial dysfunction as criteria for differential diagnosis of hypertensive disorders in pregnant women. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(3): 75–81, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.3.08>

## English

## Markers of Endothelial Dysfunction as Criteria for Differential Diagnosis of Hypertensive Disorders in Pregnant Women

**E.A. Rokotyanskaya**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology;

**A.I. Malyshkina**, MD, DSc, Associate Professor, Director;

**S.B. Nazarov**, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science;

**E.V. Smirnova**, Junior Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology;

**L.A. Sytova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology;

**I.A. Panova**, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology

**Для контактов:** Смирнова Елена Владимировна, e-mail: [dr\\_elena\\_88@rambler.ru](mailto:dr_elena_88@rambler.ru)

Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, 20 Pobeda St.,  
Ivanovo, 153045, Russian Federation

**The aim of the investigation** was to study indicators of microvasculature oxygenation and markers of endothelial dysfunction in the peripheral blood of pregnant women with various hypertensive disorders and on the basis of the resulting findings to suggest new diagnostic criteria for this pathology.

**Materials and Methods.** The study involved 153 women at 22–37 weeks gestation: 41 women with chronic arterial hypertension (CAH), 22 women with CAH and secondary preeclampsia (PE), 50 women with PE, 40 women with normal blood pressure. The level of tissue oxygenation ( $SO_2$ ) was estimated by test with ischemia/reperfusion (Spectrotest, Russia). Desquamated endotheliocytes (DE), total nitrates and nitrites (NOx) were determined in the peripheral blood.

**Results.** All kinds of hypertensive disorders in pregnant women are accompanied by the development of endothelial dysfunction as evidenced by the change in the level of tissue oxygenation, increase in DE and NOx content in the blood. The extent of endothelial function impairment depends on PE severity.

**Conclusion.** Changes in endothelium-dependent vascular response found as the result of test with ischemia/reperfusion and the content of venous endothelial cells in pregnant women with hypertensive disorders may serve as diagnostic criteria of hypertensive disorders in pregnancy, giving the possibility to choose tactics of patient management and to start well-timed adequate therapy.

**Key words:** preeclampsia; hypertension in pregnancy; endothelial dysfunction; tissue oxygenation; test with ischemia/reperfusion.

Гипертензивные расстройства у беременных остаются важной проблемой современной медицины, являясь одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности. По данным ВОЗ, гипертензивный синдром встречается у 4–8% беременных, при этом тяжелая преэклампсия (ПЭ) диагностируется приблизительно у 5 из 1000 беременных, а эклампсия — у 5 из 10 000 беременных [1]. В РФ артериальное давление (АД) выше 140/90 мм рт. ст. выявляется у 5–20% беременных, а в некоторых регионах достигает 29% [2].

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных является симптомом многочисленных состояний, которые включают хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), ХАГ с присоединившейся протеинурией, ПЭ. Разнообразие клинических форм данной патологии вызывает определенные трудности дифференциальной диагностики гипертензии при беременности. Затруднения в диагностике могут возникнуть в связи с физиологическим снижением АД в I триместре, волнообразным течением ХАГ, обострением ее в конце беременности [3]. Диагностика АГ во время беременности проводится на основании выявления по крайней мере двух повышенных значений АД; в сомнительной ситуации желательнее проведение суточного мониторирования АД (СМАД), которое выполняется далеко не каждой пациентке, поскольку требует нахождения ее в стационаре, что не всегда возможно. При наличии ПЭ необходимо решать вопрос о своевременном родоразрешении, так как прерывание беременности — единственный этиотропный метод лечения данного осложнения. Следует заметить, что беременные с ХАГ имеют более благоприятный прогноз.

В патогенезе гипертензивных нарушений большое значение наряду с иммунологическими факторами [4, 5] отводится дисфункции эндотелия. По одной из теорий, причиной развития гипертензии у беременных

служит системная воспалительная реакция, наиболее значимая часть которой — повреждение и нарушение функции эндотелия [6]. Известно, что дисфункция эндотелия при гипертензивных нарушениях проявляется изменением микроциркуляции сосудистой стенки и повышением адгезивности сосудистой выстилки [7]. При ХАГ с ПЭ возникает генерализованный сосудистый спазм, нарушение капиллярного кровотока, которые приводят к циркуляторной гипоксии тканей [8]. Прижизненное изучение функционального состояния сосудистого эндотелия при беременности крайне затруднено. Данных по изучению нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации при гипертензивных расстройствах у беременных пока недостаточно.

В научной литературе последних лет в качестве дифференциально-диагностических критериев АГ у беременных предлагается использовать следующие показатели: данные эхоКГ, тип гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации [9], стадию микроальбуминурии [10], уровень ангиогенных факторов (VEGF, PlGF, sFlt-1, sEng) [11], уровень внеклеточной общей и плодовой ДНК в плазме крови [12], количество нейроспецифических белков в ткани плаценты (NSE и GFAP) [13] и молекул адгезии периферическими фагоцитами (CD49b, CD11b, CD51, CD99) [14, 15]. Однако трудоемкость и сложность технического исполнения, достаточно высокая стоимость указанных методов ограничивают их широкое применение в практике.

Поэтому по-прежнему актуален поиск дополнительных диагностических критериев гипертензивных расстройств у беременных для определения своевременного начала лечения и выработки тактики ведения.

**Цель исследования** — на основании изучения показателей оксигенации микроциркуляторного русла и маркеров дисфункции эндотелия в периферической крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами разного генеза предложить новые диагностические критерии данной патологии.

**Материалы и методы.** На базе акушерской клиники Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России обследовано 153 женщины в сроки беременности 22–37 нед. Из них 113 женщин с различными видами гипертензивных расстройств были разделены на следующие группы: 1-я (n=41) — женщины с ХАГ (код по МКБ-Х О10.0), 2-я (n=22) — беременные с ХАГ и присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х О11), 3-я (n=50) — женщины с ПЭ средней и тяжелой степеней тяжести (коды по МКБ-Х О14.0, О14.1). Группу контроля составили 40 беременных с нормальными показателями АД.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Минздрава России. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Критериями исключения являлись вторичная (симптоматическая) АГ (коды по МКБ-Х О10.1, О10.2, О10.3, О10.4), острые и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, аллергические реакции на момент обследования, опухоли различной локализации, системные заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность.

Средний возраст беременных с ХАГ (34,1±0,74 года) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ (32,9±0,90 года) был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (27,6±0,6 года) и в группе женщин с ПЭ (28,4±0,6 года) вне зависимости от ее степени тяжести (p=0,001 во всех случаях).

У женщин с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля чаще в анамнезе встречались заболевания мочевыделительной системы и органов дыхания (p=0,001 в обоих случаях). Наследственную предрасположенность к гипертонической болезни, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях также чаще имели женщины основной группы (p=0,01 в обоих случаях). В структуре осложнений беременности плацентарная недостаточность с нарушением маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотоков статистически значимо чаще отмечалась у пациенток 2-й и 3-й групп (p=0,001 по сравнению с 1-й и контрольной группами во всех случаях). Частота преждевременных родов также была статистически значимо выше у женщин 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й и контрольной группами (p=0,001 во всех случаях), при этом наименьший гестационный срок на момент родоразрешения имели женщины с ПЭ (32,7±0,4 нед) (p=0,001 по сравнению с ХАГ). У женщин с гипертензивными расстройствами в отличие от контрольной группы дети чаще рождались в состоянии асфиксии, с перинатальной патологией, чаще транспортировались из родильного зала в отделение реанимации новорожденных и нуждались во втором этапе долечивания (p=0,001 во всех случаях).

В качестве метода оценки уровня оксигенации

микроциркуляторного русла тканей предплечья использовали функциональную пробу с ишемией/реперфузией. Исследование проводили с помощью неинвазивного спектрофотометрического комплекса для контроля объемного капиллярного кровенаполнения мягких биологических тканей «Спектротест» (НПП «Циклон-Тест», Россия).

Пробу с ишемией/реперфузией выполняли по стандартной методике. Измерения проводили в области нижней трети внутренней поверхности предплечья. Пациентка находилась в положении сидя, предплечье располагалось на уровне сердца. Температура воздуха составляла +20 ... 22°C. За 10 мин до исследования измеряли исходное АД. Перед проведением пробы беременной надевали на плечо манжетку от стандартного тонометра без нагнетания давления. Исходный уровень оксигенации определяли при помощи базового теста в течение 180 с. С помощью манжетки тонометра создавали дополнительное положительное давление, превышающее исходное систолическое на 40–50 мм рт. ст. При непрерывной записи показателей артериальная окклюзия поддерживалась в течение 180 с. По истечении этого времени давление в манжетке резко сбрасывали, а запись продолжали еще в течение 180 с. Общее время регистрации показателей составляло 540 с. Кроме исходного уровня оценивали оксигенацию тканей в фазу реперфузии — максимальное значение оксигенации тканей предплечья после восстановления кровотока в артерии (после компрессии) и финальный уровень оксигенации, который рассчитывали как средний показатель оксигенации за последние 10 с исследования, также определяли отношение финального уровня оксигенации к исходному.

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток — десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в периферической крови (клеток/мкл) определяли по методу J. Hladovec (1978) с использованием аппарата МИКМЕД-1 (Россия) для проведения фазово-контрастной микроскопии и подсчета в камере Горяева количества клеток эндотелия. Содержание суммарных нитратов и нитритов (NOx) определяли путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия (K.M. Miranda, 2001) с помощью спектрофотометра Solar PV 1251C (ЗАО «Солар», Республика Беларусь).

Статистический анализ осуществляли с помощью методов вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 6.0, MedCalc 7.4.4.1. Количественное описание величин проводили с помощью среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (M±m) (нормальное распределение) и в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me [25; 75]) (если распределение отличалось от нормального). Достоверность различий между показателями оценивали с использованием критериев Стьюдента и Манна–Уитни (уровень значи-

мости  $p < 0,05$  считался достоверным). Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применяли ROC-анализ.

**Результаты и обсуждение.** Проведенные исследования показали (см. таблицу), что у женщин контрольной группы по сравнению с исходными значениями оксигенации тканей до окклюзионной пробы (в среднем  $0,69 \pm 0,03$  отн. ед.) в условиях реперфузии уровень оксигенации тканей предплечья незначительно возрастал ( $p > 0,05$ ), а в финале был статистически значимо ниже исходных значений —  $0,65 \pm 0,02$  отн. ед. ( $p = 0,001$ ).

У женщин с гипертензивными расстройствами исходные показатели оксигенации тканей статистически значимо не отличались от группы контроля ( $p > 0,05$ ). Однако в фазу реперфузии уровень оксигенации возрастал достоверно выше исходного уровня (до  $0,75 \pm 0,01$  отн. ед.;  $p = 0,01$ ). Финальный уровень оксигенации в данной группе составил  $0,67 \pm 0,01$  отн. ед., что было статистически значимо ниже исходных показателей ( $p = 0,001$ ) и не отличалось от группы контроля ( $p > 0,05$ ).

Отношение финального уровня оксигенации к исходному в контрольной и основной группах статистически значимых различий не имело.

В зависимости от вида гипертензивных расстройств реакция на пробу с ишемией/реперфузией была различной. Исходный уровень  $SO_2$  во всех группах с гипертензивными расстройствами не отличался между собой и от группы контроля, что подтверждает данные ранее проведенных исследований [16]. При этом в фазу реперфузии у женщин с ПЭ отмечено максимальное возрастание уровня оксигенации по сравнению с исходными значениями ( $p = 0,001$ ). В группе с ХАГ и ПЭ показатель оксигенации в фазу реперфузии не изменялся ( $p > 0,05$ ), что можно расценивать как нарушение адаптационных возможностей при присоединении ПЭ к ранее существовавшей гипертензии, в условиях которой формируются долгосрочные механизмы патологической адаптации [17].

Мониторинг сосудистой функции во время проведения пробы с ишемией/реперфузией основан на представлении, что изменение уровня оксигенации во время и после ишемического воздействия отражает изменения в кровотоке. Достоверное снижение финального уровня оксигенации отмечалось во всех группах, однако у женщин с ХАГ данный показатель был минимальным. Значительное снижение финального значения  $SO_2$  в этой группе указывает на наличие выраженного периферического вазоспазма и нарушение процессов микроциркуляции при гиповолемии, что совпадает с исследованиями других авторов [18].

Отношение финального уровня оксигенации тканей к исходному у женщин с ХАГ было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе и в группах с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности ( $p = 0,001$  во всех случаях).

Показатели оксигенации тканей на различных этапах исследования в группе с ПЭ не зависели от степени ее тяжести ( $p > 0,05$ ).

Состояние функции эндотелия оценивалось также по определению в периферической крови количества ДЭ и NOx. Установлено, что у всех женщин, имеющих гипертензивные расстройства, независимо от их генеза уровень ДЭ и NOx был статистически значимо выше ( $13,0 [8,0; 18,0]$  и  $70,0 [63,0; 83,0]$  мкмоль/л соответственно) по сравнению с контрольной группой ( $5,0 [4,0; 7,0]$  и  $67,0 [62,5; 71,3]$  мкмоль/л;  $p = 0,001$  и  $p = 0,04$  соответственно). Причем статистически значимые отличия в содержании NOx по сравнению с контрольной группой были получены только в группе с ПЭ ( $p = 0,02$ ), в то время как количество циркулирующих эндотелиальных клеток достоверно повышалось во всех группах с гипертензивными расстройствами ( $p = 0,01$  во всех случаях). При этом уровень циркулирующих эндотелиальных клеток у женщин с ПЭ тяжелой степени был достоверно выше, чем при ПЭ средней степени тяжести —  $17,0 [15,25; 22,5]$  клеток/мкл против  $14,0 [8,0; 16,0]$  клеток/мкл ( $p = 0,01$ ).

**Уровень оксигенации ( $SO_2$ ) тканей предплечья у беременных при проведении пробы с ишемией/реперфузией ( $M \pm m$ )**

Значение $SO_2$ , отн. ед.	Контроль (n=40)	Основная группа (n=113)	ХАГ (n=41)	ХАГ с ПЭ (n=22)	ПЭ (n=50)
Исходное	$0,69 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,02$
В фазу реперфузии	$0,71 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,01^{**}$	$0,74 \pm 0,02^*$	$0,73 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,02^{***}$
Финальное	$0,65 \pm 0,02^{***}$	$0,67 \pm 0,01^{***}$	$0,63 \pm 0,03^{***}$	$0,69 \pm 0,03^{***}$	$0,69 \pm 0,02^{***v}$
Отношение финального уровня к исходному	$0,94 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,01$	$0,86 \pm 0,02^{++}$	$0,95 \pm 0,01^{vv}$	$0,95 \pm 0,01^{vvv}$

Примечание. Статистически значимая разница значений с исходным уровнем показателя: \* —  $p = 0,02$ ; \*\* —  $p = 0,01$ ; \*\*\* —  $p = 0,001$ ; статистически значимая разница значений с контрольной группой: + —  $p = 0,04$ ; ++ —  $p = 0,001$ ; статистически значимая разница значений с ХАГ: v —  $p = 0,04$ ; vv —  $p = 0,01$ ; vvv —  $p = 0,001$ .



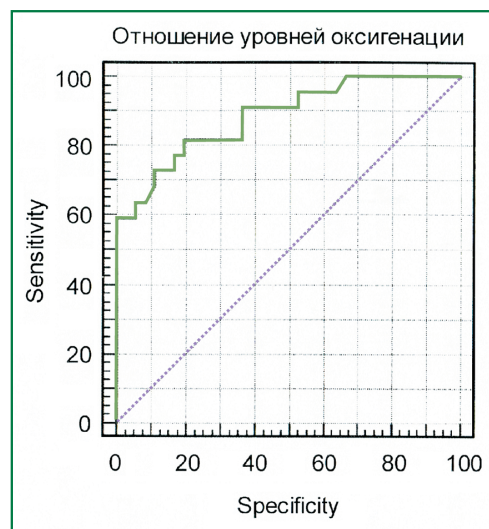
Известно, что ДЭ являются специфическим маркером повреждения внутренней выстилки сосудов. Повышение содержания ДЭ в крови беременных с гипертензивными расстройствами отражает сам процесс эндотелиоза, обусловленный воздействием эндотоксинов, супероксидных радикалов, гомоцистеина, гистамина и других повреждающих факторов [19]. Полученные нами данные согласуются с исследованиями, где указывается факт повышения уровня циркулирующих эндотелиоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных [20].

Другой маркер дисфункции эндотелия — NO и его метаболиты — также повышался у беременных основной группы, что могло свидетельствовать об активизации компенсаторных механизмов в результате развившейся при АГ гипоксии [21]. В литературе приводятся достаточно противоречивые сведения о данном маркере: некоторые указывают на снижение уровня NO и его метаболитов в периферической крови [22], другим не удалось выявить различий в активности NO-синтетазы и продукции NO при АГ и нормально протекающей беременности [23].

Проведенный корреляционный анализ выявил обратную зависимость повышения содержания метаболитов оксида азота от уровней оксигенации тканей предплечья — исходного ( $R=-0,44$ ;  $p=0,02$ ) и финального ( $R=-0,46$ ;  $p=0,01$ ) у женщин с ХАГ. В других группах значимых корреляционных связей между биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и показателями оксигенации тканей предплечья по нашим данным не установлено.

С целью определения наиболее чувствительных и специфичных критериев диагностики различных форм гипертензивных нарушений у беременных проведен ROC-анализ, который показал, что определенные значения изученных показателей могут являться дополнительными диагностическими критериями различных форм гипертензивных расстройств у беременных женщин. Для диагностики ПЭ наиболее информативным оказался уровень оксигенации тканей предплечья, определенный в фазу реперфузии (пограничное значение — более 0,72 отн. ед.; чувствительность — 72,0%; специфичность — 55,0%; площадь AUC под ROC-кривой — 0,607). Наиболее точным показателем для определения степени тяжести ПЭ стало количество ДЭ в периферической крови (пограничное значение — 14 клеток/мкл; чувствительность — 77,8%; специфичность — 70,6%; площадь AUC — 0,778). Диагностическим критерием присоединения ПЭ у беременных с ХАГ явился показатель отношения исходного уровня оксигенации тканей к финальному (пограничное значение — 0,93 отн. ед. или более; чувствительность — 81,8%; специфичность — 80,5%; площадь AUC — 0,811 (см. рисунок). На разработку данных критериев подана заявка на изобретение №2015137369 от 01.09.2015.

Полученные результаты позволили разработать алгоритм диагностики различных форм гипертен-



Характеристика диагностических значений показателя отношения финального уровня оксигенации тканей предплечья к исходному при проведении пробы с ишемией/реперфузией по данным ROC-анализа

зивных расстройств у беременных. С целью определения формы гипертензивных нарушений у беременных во второй половине гестации предлагается проведение функциональной пробы с ишемией/реперфузией. При уровне оксигенации в фазу реперфузии выше 0,72 отн. ед. следует диагностировать ПЭ; при значении отношения финального уровня оксигенации к исходному выше или равном 0,93 отн. ед. можно говорить о ПЭ на фоне ХАГ; менее 0,93 отн. ед. — о ХАГ. Для уточнения степени тяжести ПЭ предлагается определять содержание ДЭ в периферической крови: их количество более 14 клеток/мкл показывает ПЭ тяжелой степени.

**Заключение.** Все виды гипертензивных расстройств у беременных сопровождаются развитием эндотелиальной дисфункции, что подтверждается изменением уровня оксигенации тканей, повышением количества десквамированных эндотелиоцитов и содержания суммарных нитратов и нитритов в крови. Выраженность нарушений функции эндотелия зависит от степени тяжести преэклампсии. Изменения эндотелийзависимых сосудистых реакций у женщин с гипертензивными нарушениями при беременности, выявленные в результате пробы с ишемией/реперфузией, и содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в венозной крови могут служить дополнительными диагностическими критериями гипертензивных расстройств при беременности, что позволит выбрать оптимальную тактику ведения и своевременно начать адекватную терапию.

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом Президента РФ №МК-6885.2015.7.

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Мировая статистика здравоохранения 2013. World Health Organization. *Mirovaya statistika zdravookhraneniya* 2013 [World health statistics 2013], [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2013/ru/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013/ru/).

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.; 2013. Russian Federation Ministry of Health. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii* [Main indices of mother and child health, work of child welfare and maternity obstetric services in the Russian Federation]. Moscow; 2013.

3. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М: Триада-Х; 1999; 814 с. Shekhtman M.M. *Rukovodstvo po ekstragenital'noy patologii u beremennykh* [Guide for extragenital pathology in pregnant women]. Moscow: Triada-Kh; 1999; 814 p.

4. Панова И.А. Иммуные механизмы развития гестоза у беременных женщин. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2007. Panova I.A. *Immunnye mekhanizmy razvitiya gestoza u beremennykh zhenshchin*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Immune mechanisms of the development of gestosis in pregnant women. DSc Thesis]. Moscow; 2007.

5. Панова И.А., Малышкина А.И., Кудряшова А.В., Хлипунова Д.А., Рокотянская Е.А., Сытова Л.А. Синтез матричных металлопротеиназ и их ингибиторов периферическими фагоцитами у беременных с гипертензивными расстройствами. Журнал акушерства и женских болезней 2015; 64(3): 26–32. Panova I.A., Malysheva A.I., Kudryashova A.V., Khlipunova D.A., Rokotianskaya E.A., Sytova L.A. Synthesis of the matrix metalloproteinases and its inhibitors by peripheral blood phagocytes of women with hypertension disorders. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2015; 64(3): 26–32.

6. Серов В.Н. Неотложные состояния в акушерстве. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011; 784 с. Serov V.N. *Neotlozhnye sostoyaniya v akusherstve* [Emergency conditions in obstetrics]. M: GEOTAR-Media; 2011; 784 s.

7. Бова А.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии. Медицинские новости 2001; 1: 25–29. Vova A.A. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension. *Meditsinskie novosti* 2001; 1: 25–29.

8. Кулаков В.И. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии. М: Триада-Х; 2000; 383 с. Kulakov V.I. *Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii* [Anaesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology]. Moscow: Triada-Kh; 2000; 383 p.

9. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у беременных с хронической артериальной гипертензией при наличии и в отсутствие ожирения. Российский вестник акушера-гинеколога 2012; 1: 48–52. Chicherina E.N., Padyganova A.V. The structural and functional characteristics of the cardiovascular system and kidneys in pregnant women with chronic arterial hypertension in the presence and absence of obesity. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* 2012; 1: 48–52.

10. Spaan J.J., Ekhart T., Spaanderman M.E., Peeters L.L. Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2009; 113(4): 853–859, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31819caf0f>.

11. Buhimschi C.S., Norwitz E.R., Funai E., Richman S., Guller S., Lockwood C.J., Buhimschi I.A. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 734–741, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.052>.

12. Логутова Л.С., Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Циркуляция внеклеточной плодной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме крови беременных и формирование у них клинко-патогенетических особенностей артериальной гипертензии. Российский вестник акушера-гинеколога 2012; 2: 18–21. Logutova L.S., Rad'kov O.V., Kalinkin M.N., Zavarin V.V. The circulation of fetal extracellular deoxyribonucleic acid in the plasma of pregnant women and the formation of clinical and pathogenetic features of arterial hypertension in them. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* 2012; 2: 18–21.

13. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство и гинекология 2013; 2: 35–40. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L., Rzaeva A.A., Kinyakin V.V. Pathogenetic rationale for a differentiated approach to managing pregnant women with arterial hypertension and preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 2: 35–40.

14. Панова И.А., Кудряшова А.В., Малышкина А.И., Хлипунова Д.А., Рокотянская Е.А. Экспрессия молекул клеточной адгезии фагоцитами как критерий дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств беременных. Акушерство и гинекология 2015; 7: 33–37. Panova I.A., Kudryashova A.V., Malysheva A.I., Khlipunova D.A., Rokotianskaya E.A. Cell adhesion molecule expression by phagocytes as a criterion for the differential diagnosis of hypertensive disorders in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 7: 33–37.

15. Панова И.А., Малышкина А.И., Хлипунова Д.А., Рокотянская Е.А., Сытова Л.А., Кудряшова А.В. Иммунологические критерии дифференциальной диагностики гипертензии у беременных. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2015; 7(3): 103–108, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2015.7.3.15>.

16. Куликов С.А., Посисеева Л.В., Назаров С.Б., Ситникова О.Г., Клычева М.М. Состояние нитратергических механизмов регуляции функции эндотелия у беременных с тяжелым гестозом. Врач-аспирант 2011; 3.4(46): 617–621. Kulikov S.A., Posiseeva L.V., Nazarov S.B., Sitnikova O.G., Klycheva M.M. State of nitrate mechanisms of regulation of the function of the endothelium in pregnant women with severe gestosis. *Vrach-aspirant* 2011; 3.4(46): 617–621.

17. Hu D., Cai D., Rangan A.V. Blood vessel adaptation with fluctuations in capillary flow distribution. *PLoS One* 2012; 7(9): e45444, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045444>.

18. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D., Frölich J.C., Vallance P., Nicolaides K.H. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361(9368): 1511–1517, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13177-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13177-7).

19. Prochazka M., Procházková J., Lubušký M., Pilka R., Úlehlová J., Michalec I., Polák P., Kacerovský M., Slavik L. Markers of endothelial activation in preeclampsia. *Clin Lab* 2015; 61(1–2): 39–46.
20. Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Тюренков И.Н. Роль эндотелиальных биологически активных веществ в прогнозировании развития и оценке степени тяжести преэклампсии. *Акушерство и гинекология* 2013; 11: 24–29. Perfilova V.N., Mikhailova L.M., Tyurenkov I.N. Role of endothelial biologically active substances in the prediction of preeclampsia and in the evaluation of its severity. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 11: 24–29.
21. Ferlito S. Physiological, metabolic, neuroendocrine and pharmacological regulation of nitric oxide in humans. *Minerva Cardioangiol* 2000; 48(6): 169–176.
22. Pimentel A.M., Pereira N.R., Costa C.A., Mann G.E., Cordeiro V.S., de Moura R.S., Brunini T.M., Mendes-Ribeiro A.C., Resende A.C. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with preeclampsia. *Hypertens Res* 2013; 36(9): 783–788, <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2013.34>.
23. Laskowska M., Laskowska K., Oleszczuk J. The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal* 2014; 28(1): 26–32, <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.900036>.