

25. Ghezzi F., Uccella S., Cromi A., Bogani G., Candeloro I., Serati M. et al. Surgical treatment for pelvic floor disorders in women 75 years or older: A single-center experience. *Menopause*. 2011; 18: 314—8.
26. Kaufman Y., Singh S.S., Alturki H., Lam A. Age and sexual activity are risk factors for mesh exposure following transvaginal mesh repair. *Int. Urogynecol. J.* 2011; 22: 307—13.
27. Govier F.E., Kobashi K.C., Kuznetsov D.D., Comiter C., Jones P., Dakil S.E. et al. Complications of transvaginal silicone-coated polyester synthetic mesh sling. *Urology*. 2005; 66: 741—5.
28. Lee JK, Agnew G., Dwyer P.L. Mesh-related chronic infections in silicone-coated polyester suburethral slings. *Int. Urogynecol. J.* 2011; 22: 29—35.
29. Stepanian A.A., Miklos J.R., Moore R.D., Mattox T.F. Risk of mesh extrusion and other mesh-related complications after laparoscopic sacral colpopexy with or without concurrent laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: Experience of 402 patients. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2008; 15: 188—96.
30. Deval B., Haab F. Management of the complications of the synthetic slings. *Curr. Opin. Urol.* 2006; 16: 240—3.
31. Ganj F.A., Ibeanu O.A., Bedestani A., Nolan T.E., Chesson R.R. Complications of transvaginal monofilament polypropylene mesh in pelvic organ prolapse repair. *Int. Urogynecol. J.* 2009; 20: 919—25.
32. Margulies R.U., Lewicky-Gaupp C., Fenner D.E., McGuire E.J., Clemens Q.J., De Lancey J.O. Complications requiring reoperation following vaginal mesh kit procedures for prolapse. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 678. e1—4.
33. Geller E.J., Parnell B.A., Dunivan G.C. Pelvic floor function before and after robotic sacrocolpopexy: One-year outcomes. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011; 18: 322—7.
34. Moreno Sierra J., Ortiz Oshiro E., Fernandez Pérez C., Galante Romo I., Corral Rosillo J., Prieto Nogal S. et al. Long-term outcomes after robotic sacrocolpopexy in pelvic organ prolapse: Prospective analysis. *Urol. Int.* 2011; 86: 414—8.
35. Clavé A., Yahi H., Hammou J., Montanari S., Gounon P., Clavé H. Polypropylene as a reinforcement in pelvic surgery is not inert: Comparative analysis of 100 explants. *Int. Urogynecol. J.* 2010; 21: 261—70.
36. Bako A., Dhar R. Review of synthetic mesh-related complications in pelvic floor reconstructive surgery. *Int. Urogynecol. J.* 2009; 20: 103—11.
37. Feiner B., Jelovsek J.E., Maher C. Efficacy and safety of transvaginal mesh kits in the treatment of prolapse of the vaginal apex: a systematic review. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 116 (1): 15—24.
38. Murray S., Haverkorn R.M., Lotan Y., Lemack G.E. Mesh kits for anterior vaginal prolapse are not cost effective. *Int. Urogynecol. J.* 2011; 22: 447—52.
39. Foon R., Smith P. The effectiveness and complications of graft materials used in vaginal prolapse surgery. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21: 424—7.
40. Cholhan H.J., Hutchings T.B., Rooney K.E. Dyspareunia associated with paraurethral banding in the transobturator sling. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 481—5.
41. Lin L.L., Haessler A.L., Ho M.H., Betson L.H., Alinsod R.M., Bhatia N.N. Dyspareunia and chronic pelvic pain after polypropylene mesh augmentation for transvaginal repair of anterior vaginal wall prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2007; 18: 675—8.
42. Latthe P.M., Singh P., Foon R., Toozs-Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: A meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *Br. J. Urol. Int.* 2010; 106: 68—76.
43. De Ridder D., Berkers J., Deprest J., Verguts J., Ost D., Hamid D. et al. Single incision mini-sling versus a transobturator sling: A comparative study on MiniArc and Monarc slings. *Int. Urogynecol. J.* 2010; 21: 773—8.
44. North C.E., Hilton P., Ali-Ross N.S., Smith A.R. A 2-year observational study to determine the efficacy of a novel single incision sling procedure (Minitape) for female stress urinary incontinence. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 117: 356—60.
45. Dmochowski R.R., Blaivas J.M., Gormley E.M., Juma S., Karram M.M., Lightner D.J. et al. Update of AUA Guideline on the Surgical Management of Female Stress Urinary Incontinence. *J. Urol.* 2010; 183: 1906—14.

Поступила 14.04.14
Received 14.04.14

© ДИКУР О.Н., КОПЫЛОВ Ф.Ю., 2014
УДК 616.8-009.24-02:618.31.7-036.3]-018.74-07

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ КАК КОМПОНЕНТА КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Дикур О.Н., Копылов Ф.Ю.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119991, Москва

Для корреспонденции: Дикур Оксана Николаевна — сотрудник кафедры профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, oxana.dikur@gmail.com

Дисфункция сосудистого эндотелия служит важным звеном патогенеза преэклампсии, заболевания, занимающего лидирующие позиции в структуре материнской заболеваемости и смертности, перинатальной смертности и внутриутробной задержки развития плода. Оценка состояния сосудистого эндотелия во время беременности в настоящее время — многообещающий метод прогнозирования развития данного заболевания. Статья представляет собой критический обзор наиболее крупных клинических исследований, посвященных изучению прогностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции в отношении развития преэклампсии. В ней описаны современные методы оценки функции эндотелия, включая определение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, а также функциональные пробы оценки эндотелийзависимой вазодилатации. Суммированы данные о значимости наиболее изученных специфических маркеров патологии беременности, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, растворимый эндоглин, плацентарный фактор роста, в отношении прогноза и диагностики преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия; эндотелиальная дисфункция; эндотелийзависимая вазодилатация.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014; 1 (2): 7—13.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREGNANCY AS A COMPONENT OF COMPREHENSIVE EVALUATION OF PRE-ECLAMPSIA RISK

Dikur O.N., Kopylov F.Yu.

I.M. Setchenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia, 119991

Vascular endothelium dysfunction is an important component of the pathogenesis of pre-eclampsia — one of the leading causes of maternal morbidity and mortality, perinatal deaths, and intrauterine development of small-for-date fetuses. Evaluation of the vascular endothelium status during gestation is a promising method for predicting the development of this condition. This paper presents a critical review of the major clinical studies of the prognostic significance of endothelial dysfunction markers, aimed at prediction of pre-eclampsia. Modern methods for evaluating the endothelial function, including detection of biochemical markers of endothelial dysfunction and functional tests for evaluating the endothelium-dependent vasodilatation, are described. The significance of the best studied specific markers of gestosis, such as soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin, placental growth factor, for the prognosis and diagnosis of pre-eclampsia is discussed.

Key words: pre-eclampsia; endothelial dysfunction; endothelium-dependent vasodilatation.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2014; 1 (2): 7—13. (In Russ.)

Преэклампсия представляет собой мультисистемное заболевание, встречаемость которого варьирует от 3 до 8% среди беременных в развитых странах. Преэклампсия — одна из наиболее частых причин материнской заболеваемости и смертности, преждевременных родов, перинатальной смертности и внутриутробной задержки развития плода [1, 2]. В целом до 10–15% материнских смертей связаны с преэклампсией и эклампсией [1]. Результаты ряда эпидемиологических исследований подтверждают гипотезу о генетической и иммунологической природе данного заболевания. Так, риск развития преэклампсии до 2–5 раз выше у беременных, ближайшие родственницы которых также страдали от данного заболевания. Основные факторы риска развития преэклампсии перечислены в табл. 1.

Последствия преэклампсии могут угрожать жизни и здоровью как матери, так и ребенка. У матери преэклампсия может стать причиной преждевременного развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в последующем. А дети, рожденные женщинами, беременность которых протекала с преэклампсией, имеют относительно малую массу тела при рождении. Риск развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и метаболического синдрома в последующей жизни у таких детей также повышен [4, 5].

Преэклампсия и сердечно-сосудистые заболевания

Связь между преэклампсией и заболеваниями сердечно-сосудистой системы в настоящее время хорошо исследована и не вызывает сомнений [6]. Риск развития артериальной гипертензии (АГ), ИБС, инсульта, сахарного диабета 2-го типа и венозных тромбоэмболий у женщин, перенесших преэклампсию, существенно выше, чем у женщин, не страдавших данным заболеванием [7]. Факторами, повышающими риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни, служат раннее развитие преэклампсии, повторная и тяжелая преэклампсия, гестационная АГ и преэклампсия у повторнородящей женщины. Риск развития перипартальной кардиомиопатии на фоне преэклампсии также выше, чем при нормально протекающей беременности [7]. Тонкие патофизиологические механизмы, способные объяснить связь между перенесенной во время беременности преэклампсией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний в последующем, в настоящее время не совсем ясны. В число наиболее широко ис-

пользуемых гипотез, объясняющих данную связь, входят нарушение функции эндотелия, гиперактивность симпатической нервной системы, повышение активности провоспалительных факторов и метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность и нарушение липидного спектра крови [8].

Патофизиология

Развитие преэклампсии включает комплекс различных патофизиологических механизмов, первопричиной которых служит нарушение процесса плацентации. Факторы генетической и иммунной предрасположенности приводят к неполной инвазии трофобласта в материнские спиральные артерии матки. При этом спиральные артерии сохраняют клетки собственного эндотелия и мышечного слоя, что препятствует их максимальной дилатации и делает их восприимчивыми к вазоактивным стимулам [9]. Главный гемодинамический механизм адаптации при нормальной беременно-

Таблица 1. Наиболее существенные факторы риска развития преэклампсии по [3]

Фактор риска	Отношение шансов или относительный риск (95% ДИ)
Антифосфолипидный синдром	9,7 (4,3–21,7)
Заболевания почек	7,8 (2,2–28,2)
Перенесенная преэклампсия	7,2 (5,8–8,8)
Системная красная волчанка	5,7 (2,0–16,2)
Первая беременность	5,4 (2,8–10,3)
Хроническая артериальная гипертензия	3,8 (3,4–4,3)
Сахарный диабет 2-го типа	3,6 (2,5–5,0)
Беременность в условиях высокогорья	3,6 (1,1–11,9)
Многплодная беременность	2,5 (3,0–4,2)
Наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы у ближайших родственников	3,2 (1,4–7,7)
Ожирение	2,5 (1,7–3,7)
Преэклампсия у ближайших родственников	2,3–2,6 (1,8–3,6)
Пожилкой возраст (> 40 лет)	1,68 (1,2–2,29) для нерожавших 1,96 (1,34–2,87) для повторнородящих

сти — уменьшение системного и почечного сосудистого сопротивления при преэклампсии резко нарушается. Снижение сосудистой рефрактерности к вазоконстрикторам приводит к гипоперфузии и гипоксии плаценты, а также к генерализованному повреждению клеток сосудистого эндотелия. Следствием эндотелиальной дисфункции служит синтез ишемизированной плацентой антиангиогенных факторов, усиливающих вазоконстрикцию, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1 — Flt1*) и плацентарный эндоглин (*placenta-derived endoglin — Eng*). Кроме того, ухудшение почечного кровотока и снижение скорости клубочковой фильтрации приводят к увеличению продукции альдостерона и повышению чувствительности клубочков к ангиотензину. Указанные процессы способствуют задержке жидкости и натрия, а также увеличению проницаемости клубочков для макромолекул, вследствие чего развиваются кли-

нические симптомы заболевания: гипертензия, отеки и протеинурия [10].

Недостаточное понимание патогенеза преэклампсии существенно ограничивает разработку достоверных прогностических методов обследования и эффективных мер профилактики. В силу тесной связи с патофизиологией преэклампсии дисфункция сосудистого эндотелия вызывает повышенный интерес исследователей. Одним из наиболее изученных методов оценки функции эндотелия служит определение в крови специфических биохимических маркеров, концентрация которых увеличивается при патологии беременности. В табл. 2 приведены потенциальные биохимические маркеры прогноза или диагностики преэклампсии.

По результатам ранних исследований, определение sflt-1 увеличивает чувствительность и специфичность доплерографического исследования маточных артерий в отношении развития преэклампсии с 64 до 79% и с 63

Таблица 2. Потенциальные биохимические маркеры прогноза (в I и II триместрах беременности) и выявления преэклампсии, определяемые в материнской периферической крови, по [11]

Маркер	Концентрация в плазме			Дополнительные факторы, повышающие прогностическую значимость биомаркеров	Состояния, с которыми коррелирует изменение концентрации биомаркеров
	I триместр	II триместр	манифест преэклампсии		
sflt-1	—	↑	↑	sEng, PIGF, VEGF, УЗИ	—
sEng	—	↑	↑	sflt-1, PIGF, УЗИ	ВЗРП HELLP Малый размер плода
PIGF	↓	↓	↓	sflt-1, sEng	Малый размер плода
PP-13	↓	↑	↑	УЗИ	ВЗРП Преждевременные роды
P-селектин	↑	↑	↑	Активин А, sflt-1, молекулы адгезии	—
Свободные ДНК плода	↑	↑	↑	Ингибин-А	ВЗРП Полигидрамниоз Трисомия 21 Преждевременные роды
Свободные ДНК матери	—	—	↑	—	—
ADAM 12	↓	—	—	—	Трисомия 21 Трисомия 18 ВЗРП
PTX 3	↑	↑	↑	—	ВЗРП
PAPP-A	↓	↓	↓	—	Масса тела ребенка при рождении
Висфатин	—	↑↓	↑↓	—	Сахарный диабет Гестационный диабет Ожирение ВЗРП
Адреномедулин	↑	↑	↑	—	Сосудистые нарушения

Примечания. sflt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1*) — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; sEng (*soluble endoglin*) — растворимый эндоглин; PIGF (*placental growth factor*) — плацентарный фактор роста; PP-13 (*placental protein 13*) — плацентарный протеин-13; ADAM 12 (*a disintegrin and metalloprotease 12*) — а-дизинтегрин и металлопротеаза-12; PTX 3 (*petraxin 3*) — петраксин-3; PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein A*) — ассоциированный с беременностью плазменный протеин А; УЗИ — ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока в маточных артериях; ВЗРП — внутриутробная задержка развития плода; HELLP — HELLP-синдром (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, низкое содержание тромбоцитов).

до 80% соответственно. Совместное определение sftt-1 и PIGF позволяет предсказать развитие преэклампсии с чувствительностью 83% и специфичностью 95% [12]. А сочетание повышения sftt-1 и растворимого эндоглиана (sEng) у женщин во второй половине беременности с признаками ухудшения кровотока в маточных артериях позволяет предсказать раннее развитие преэклампсии с чувствительностью 100% и специфичностью 93,3% [13].

В одном из крупнейших проспективных когортных исследований с участием 1622 беременных ни один биохимический маркер, включая PIGF, sEng, сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF) и рецептор сосудистого фактора роста эндотелия-1 (sVEGFR-1), по отдельности не показал своей значимости в отношении предсказания развития преэклампсии. В то же время комбинация данных показателей, в частности отношение PIGF/sEng, изменение его значения в течение беременности и степень выраженности данного изменения, обладали наибольшей прогностической значимостью в отношении развития преэклампсии с чувствительностью 100% и специфичностью 98–99% [14].

В последующих работах также подтверждено, что именно соотношение определенных маркеров ишемии плаценты позволяет с наибольшей точностью прогнозировать вероятность развития преэклампсии. Так, в серии работ Т. Chaiworapongsa и соавт. [15, 16] продемонстрировано, что снижение отношения PIGF/sVEGFR-1 на сроке беременности менее 34 нед позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие преэклампсии в ближайшее время (чувствительность 80–93%, специфичность 78–93%).

Помимо определения специфических для беременности биохимических маркеров, с целью оценки функции сосудистого эндотелия можно использовать функциональные и лабораторные исследования, значимость которых в отношении стратификации сердечно-сосудистого риска хорошо изучена. Методы оценки функции эндотелия сосудов можно разделить на 3 группы:

1. Непосредственно определение оксида азота (NO) и его метаболитов в плазме крови и моче.

2. Оценка обусловленной синтезом NO вазомоторной активности сосудов при помощи инвазивных и неинвазивных функциональных тестов.

Инвазивные тесты:

- определение диаметра коронарных артерий после интракоронарного введения ацетилхолина – «золотой стандарт» оценки функции эндотелия [17];
- венозная окклюзионная проба с ацетилхолином [18].

Неинвазивные тесты оценки эндотелийзависимой вазодилатации:

- определение прироста диаметра плечевой артерии с помощью ультразвуковой визуализации:
 - после введения ацетилхолина;
 - после пробы с реактивной гиперемией (окклюзионной пробой);
- определение прироста амплитуды пульсовых волн после окклюзионной пробы с помощью датчиков давления, фотоплетизмографических датчиков и т.д.

3. Определение неспецифических маркеров эндотелиальной дисфункции: асимметричного диметиларгинина — эндогенного ингибитора NO-синтазы, эндотелина-1 (ET-1), фактора Виллебранда (WF), активатора тканевого плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), молекул адгезии и слущенных эндотелиальных клеток и их фрагментов (микрочастиц) [19].

Термин «эндотелийзависимая вазодилатация» обозначает вазомоторную реакцию артерий (дилатацию) в ответ на выброс клетками эндотелия NO — мощного эндогенного вазодилатора. Увеличение синтеза NO в эндотелиоцитах происходит под действием возросшей силы напряжения сдвига (*shear stress*). Данный механизм лежит в основе всех неинвазивных тестов, применяемых с целью оценки эндотелийзависимой вазодилатации. Противоположный ему термин «эндотелийнезависимая вазодилатация» применяется для описания функциональных тестов с использованием вазоактивных веществ и лекарственных препаратов, например нитроглицерина.

Методы оценки функции эндотелия с использованием биохимических маркеров не получили широкого распространения в клинической практике в силу неспецифичности и выраженной лабильности результатов в зависимости от внешних условий (времени проведения теста, состояния испытуемого, наличия сопутствующих воспалительных заболеваний и т.д.). При этом функциональные тесты оценки эндотелийзависимой вазодилатации весьма перспективны в отношении прогнозирования преэклампсии, особенно в сочетании с другими специфическими маркерами патологии беременности.

Результаты исследований, посвященных оценке эндотелийзависимой вазодилатации при преэклампсии, неоднозначны и зачастую противоречат друг другу. В ряде работ показано, что функция эндотелия при гестационной АГ (без протеинурии) может сопровождаться увеличением дилатационного ответа сосудов, по сравнению с нормально протекающей беременностью [20, 21]. Традиционно это связывают с усилением сердечного выброса на фоне АГ [22]. Многие авторы отмечали, что у пациенток с преэклампсией резко ухудшается эндотелийзависимая вазодилатация по сравнению как со здоровыми беременными, так и с не беременными женщинами. Кроме того, в настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, свидетельствующих, что наличие эндотелиальной дисфункции, диагностированной при помощи теста с реактивной гиперемией, у здоровых беременных может служить предиктором развития преэклампсии в будущем.

В исследование В. Takase и соавт. [23] включены 43 женщины (средний возраст 32 ± 5 лет) во второй половине беременности. Следует отметить, что все они имели довольно высокий риск развития преэклампсии. Так, у 12 преэклампсия диагностирована ранее, у 3 преэклампсия диагностирована у ближайших родствен-

ниц, 2 имели предшествующие заболевания почек. В последующем у 9 из включенных в исследование беременных развилась преэклампсия (гестационная АГ и протеинурия), у 34 уровень АД оставался нормальным. С целью оценки функции сосудистого эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией (окклюзионная проба). Прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии определяли с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Для оценки степени прироста диаметра плечевой артерии брали отношение исходного диаметра к максимальному после окклюзии. Независимо от последующего развития преэклампсии все обследованные сопоставимы по профилю традиционных факторов риска ее развития, таких как курение в анамнезе, возраст старше 35 лет, наличие сопутствующей соматической патологии, многоплодной беременности, преэклампсии в анамнезе или у ближайших родственниц. Исходные уровни эндотелина-1 и асимметричного диметиларгинина в плазме также были сходны независимо от последующего развития преэклампсии. Только эндотелийзависимая вазодилатация была достоверно снижена у беременных с преэклампсией по сравнению со здоровыми. Прирост диаметра плечевой артерии в данной группе составил $1,6 \pm 1,0\%$, у здоровых беременных — $11,0 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$. Более того, авторами показано, что прирост диаметра плечевой артерии после окклюзионной пробы менее 3,0% (нижняя граница нормы, определенная у здоровых небеременных женщин) во второй половине беременности имеет положительную прогностическую ценность в отношении последующего развития преэклампсии в 90% случаев и отрицательную в 100% случаев [23]. Несмотря на небольшую численность выборки и относительно высокий риск развития преэклампсии у женщин, включенных в исследование, полученные результаты подтверждают возможность использования простого и неинвазивного метода оценки эндотелийзависимой вазодилатации с целью прогноза развития преэклампсии у определенной категории беременных.

Сходные результаты были получены R. Kamat и соавт. [24]. В исследование была включена 81 женщина на сроке гестации не менее 20 нед. Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали дважды в течение беременности. Женщины, у которых впоследствии развилась гестационная АГ, демонстрировали достоверно меньший прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений. Беременные, у которых прирост диаметра артерии составил 0–1, 1–9, 10–30% и > 30%, имели соответственно 100, 62, 16 и 0% риск развития АГ в последующем. Полученные результаты обладали положительной прогностической значимостью в отношении развития гестационной АГ в 84% случаев и отрицательной — в 94,8% случаев. Тест отличался высокой чувствительностью (88%) и специфичностью (93%). Следует отметить, что повторные определения эндотелийзависимой вазодилатации, предусмотренные протоколом исследования, также от-

личались высокой чувствительностью при сравнении их с первичными тестами [24].

Наиболее крупное по количеству женщин исследование проведено R. Garcia и соавт. [25]. Были проанализированы результаты эндотелийзависимой вазодилатации 506 беременных с нормальным уровнем АД и средним сроком гестации 21,8 нед. Женщины, у которых впоследствии развилась гестационная АГ, демонстрировали достоверно более низкие показатели прироста диаметра плечевой артерии после окклюзионной пробы, чем женщины, у которых сохранялся нормальный уровень АД на протяжении всей беременности ($13,4 \pm 4,3\%$ против $18,2 \pm 7,12\%$; $p < 0,05$) [25].

В работе M. Savvidou и соавт. [26] оценку эндотелийзависимой вазодилатации у беременных дополняли ультразвуковым доплерографическим исследованием кровотока в маточных артериях. Всего обследовано 86 женщин на 23–25-й неделе гестации, у 43 из них отмечены нормальные показатели кровотока, у остальных регистрировали признаки нарушения кровоснабжения плаценты. Беременные, у которых в процессе наблюдения развилась преэклампсия, демонстрировали достоверно более низкий прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии, чем женщины с нормальным кровотоком в маточных артериях и беременные с признаками гипоперфузии плаценты, но с нормальными исходами беременности ($3,58 \pm 2,76$, $8,59 \pm 2,76$ и $8,15 \pm 4,32\%$ соответственно; $p < 0,05$). Показатели эндотелийзависимой вазодилатации в группе беременных, у которых впоследствии диагностирована внутриутробная задержка развития плода, также были существенно ниже, чем у здоровых беременных ($6,17 \pm 2,82\%$ против $8,59 \pm 2,76\%$; $p < 0,05$). Основная критика результатов данной работы обусловлена тем, что, во-первых, наблюдаемое ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации могло быть связано с действием других факторов, таких как курение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и т.п. Во-вторых, нарушение вазодилатационного ответа эндотелия предшествовало развитию преэклампсии в среднем почти на 10 нед, что не исключает случайного характера данных изменений, не связанного непосредственно с развитием заболевания. Тем не менее полученные результаты дали толчок к дальнейшему исследованию эндотелиальной дисфункции в развитии преэклампсии, поиску новых достоверных прогностических тестов и методов эффективной профилактики.

В недавнем исследовании A. Brandao и соавт. [27] доказана прогностическая значимость динамики прироста эндотелийзависимой вазодилатации в течение беременности в отношении развития преэклампсии у женщин группы высокого риска. Всего в исследование была включена 91 беременная в первой половине гестации. Тест с реактивной гиперемией проводили дважды: на 16–19-й и 24–27-й неделях гестации. В процессе наблюдения женщины распределились на 3 группы. В 1-ю вошли 8 беременных, у которых преэклампсия развилась ранее 34-й недели гестации, 2-ю группу соста-

вили 11 беременных с поздним развитием преэклампсии, после 34-й недели. У 72 женщин уровень АД оставался нормальным на протяжении всей беременности, они вошли в контрольную группу. Результаты первого исследования эндотелийзависимой вазодилатации всех женщин (на 16–19-й неделе гестации) достоверно не различались. При этом повторное обследование (на 24–27-й неделе гестации) выявило значимые различия в функции сосудистого эндотелия. Так, среди женщин с ранним и поздним развитием преэклампсии прирост диаметра плечевой артерии после окклюзионной пробы составил соответственно $4,0 \pm 6,0$ и $3,0 \pm 3,0\%$, что существенно меньше, чем в группе с нормальным уровнем АД ($9,0 \pm 5,0\%$; $p < 0,05$). В отличие от беременных первых 2 групп, женщины, у которых АД оставалось нормальным на протяжении всей беременности, демонстрировали достоверную положительную динамику эндотелийзависимой вазодилатации между первым и повторным измерением ($\Delta +2,78\%$). При последующем статистическом анализе было показано, что динамика прироста диаметра артерии во II триместре беременности менее $2,5\%$ обладает положительной прогностической ценностью в отношении последующего развития преэклампсии в $36,9\%$ случаев и отрицательной в $97,6\%$ случаев у пациенток с высоким риском (чувствительность $94,7\%$, специфичность $56,9\%$) [27]. В исследовании D. Yipon и соавт. [28] была показана высокая корреляция между индексом реактивной гиперемии (ИРГ; исследование проведено на приборе Endo-PAT) и развитием преэклампсии. Причем ИРГ у беременных, у которых в последующем развилась преэклампсия, был достоверно ниже, чем у здоровых женщин ($1,5 \pm 0,1$ против $1,8 \pm 0,1$; $p = 0,03$).

Некоторые авторы отмечали, что в ряде случаев функция сосудистого эндотелия может даже усиливаться на фоне развития гестационной АГ [19, 20]. В связи с этим не абсолютные значения эндотелийзависимой вазодилатации, а именно динамика ее прироста во II триместре беременности может служить более чувствительным предиктором развития эклампсии. В работе A.S. Kvehaugen и соавт. [29] показано, что нарушение функции эндотелия при беременности не только связано с высоким риском развития преэклампсии, но и является важным предиктором развития патологии (АГ у матери, частых воспалительных заболеваний у ребенка) в последующем.

Суммируя результаты исследований, можно сделать вывод о том, что применение методов оценки эндотелийзависимой вазодилатации с целью определения прогноза развития преэклампсии требует проведения дополнительных исследований. Это связано, во-первых, с тем, что на сегодняшний день не разработано единого протокола проведения окклюзионной пробы и правил интерпретации полученных результатов. Зачастую в различных лабораториях используются собственные пороговые значения прироста диаметра плечевой артерии для той или иной популяции больных и здоровых добровольцев. Новые, более удобные методы

проведения окклюзионной пробы, например с помощью пальцевых датчиков давления и фотоплетизмографических датчиков, стандартизованы для пациентов с ИБС, но не стандартизованы для беременных [30, 31]. Во-вторых, результаты опубликованных работ неоднозначны и противоречивы. По-видимому, необходимо выявить группу беременных, у которых определение функции эндотелия будет наиболее информативно, например женщины с высоким риском развития преэклампсии. Кроме того, комбинация нескольких методов оценки функции эндотелия может существенно повысить их прогностическую значимость в отношении развития данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33 (3): 130–7.
2. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Preeclampsia and future maternal health. *J. Hypertens.* 2010; 28 (7):1349–55.
3. Maynard S.E., Karumanchi S.A., Thadhani R. Hypertension and kidney disease in pregnancy. In: Brenner B.M., eds. *Brenner and Rector's The Kidney.* 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007.
4. Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilhto J., Osmond C., Barker D.J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 2001; 322 (7292): 949–53.
5. Osmond C., Kajantie E., Forsen T.J., Eriksson J.G., Barker D.J.P. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke.* 2007; 38: 264–70.
6. Mustafa R., Ahmed S., Gupta A., Venuto R.C. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J. Pregnancy.* 2012; 2012: 105918.
7. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2007; 335 (7627): 974–7.
8. Lampinen K.H., Ronnback M., Kaaja R.J., Groop P.H. Impaired vascular dilatation in women with a history of preeclampsia. *J. Hypertens.* 2006; 24 (4): 751–6.
9. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.-M. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2011; 7: 467–74.
10. Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2014; 12 (2): e14098.
11. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R., Tercanli S., Holzgreve W. Hahn S. et al. Potential markers of preeclampsia – a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009; 7: 70.
12. Stepan H., Unversucht A., Wessel N., Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension.* 2007; 49 (4): 818–24.
13. Stepan H., Geipel A., Schwarz F., Krämer T., Wessel N., Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198 (2):175. e1–6.
14. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T., Erez O., Mittal P., Vaisbuch E. et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 (11): 1021–38.
15. Chaiworapongsa T., Romero R., Korzeniewski S.J., Kusanovic J.P., Soto E., Lam J. et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208 (4): 287. e1–287. e15.
16. Chaiworapongsa T., Romero R., Savasan Z.A., Kusanovic J.P., Ogge G. et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (10): 1187–207.
17. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101 (16): 1899–906.

18. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1046–51.
19. van Ierssel S.H., Jorens P.G., Van Craenenbroeck E.M., Conraads V.M. The endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 985813.
20. Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., Hingorani A.D., Williams D.J. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation.* 2010; 122 (5): 478–87.
21. Saarelainen H., Kärkkäinen H., Valtonen P., Punnonen K., Laitinen T., Heiskanen N. et al. Flow-mediated vasodilation is not attenuated in hypertensive pregnancies despite biochemical signs of inflammation. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012; 2012: 709464.
22. Bosio P.M., McKenna P.J., Conroy R., O’Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1999; 94: 978–84.
23. Takase B., Goto T., Hamabe A., Uehata A., Kuroda K. et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17 (10): 697–704.
24. Kamat R., Jain V., Bahl A. Serial estimation of flow mediated dilatation in women at risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Int. J. Cardiol.* 2011; 149 (1): 17–22.
25. García R.G., Celedón J., Sierra-Laguado J., Alarcón M.A., Luen-gas C., Silva F. et al. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (1): 98–103.
26. 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): 1511–7.
27. Brandao A.H., Félix L.R., do Carmo Patrício E., Leite H.V., Cabral A.C. Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290 (3): 471–7.
28. Yinon D., Lowenstein L., Suraya S., Beloosesky R., Zmora O., Malhotra A. et al. Pre-eclampsia is associated with sleep disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 328–33.
29. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., Troisi R., Fugelseth D., Staff A.C. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension.* 2011; 58 (1): 63–9.
30. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sumida H., Sugamura K., Nozaki T., Ohba K. et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (6): e000426. doi: 10.1161/JAHA.113.000426.
31. Al Suwaidi J., Hamasaki S., Higano S.T., Nishimura R.A., Holmes D.R. Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000; 101 (9): 948–54.

Поступила 01.07.14
Received 01.07.14