АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.2

О. А. Ли

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛЯТАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

По современным представлениям, эндотелий сосудов — это большой активный нейроэндокринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям. Основными его функциями являются следующие: регуляция проницаемости сосудов и сосудистого тонуса, участие в гемостазе, ремоделирование сосудов, контроль реакций неспецифического воспаления, иммунная и ферментативная активность [1]. Важнейшим модулятором большинства основных функций эндотелия считается оксид азота, открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом гомеостазе R. F. Furchgott, L. G. Ignarro, F. Murad было удостоено Нобелевской премии в 1998 г. [2–4]. Оксид азота — самый мощный из всех известных вазодилятаторов [5–7]. Он образуется в эндотелиоцитах из L-аргинина в присутствии кислорода при помощи фермента NO-синтетазы [8]. Помимо этого механизма существует нитрит-редуктазная система регенерации оксида азота, роль которой возрастает при дефиците кислорода [9]. Среднее время жизни оксида азота составляет всего несколько секунд, в связи с чем он осуществляет ауторегуляцию кровотока локально [10–13].

Именно системе L-аргинин/оксид азота в настоящее время отводится ведущая вазорегуляторная роль в период гестации [14, 15]. Известно, что при нормально протекающей беременности возрастает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует увеличению плазмы и общего объема воды в организме. При этом на фоне активации РААС отмечается снижение общего периферического сопротивления (ОПСС) и АД, что может быть связано со снижением у беременных ответа на вазоконстрикторные пептиды и амины. Это, в свою очередь, предопределено интенсификацией системы L-аргинин/оксид азота и связано с повышением уровня гормонов беременности [16–18]. На данном этапе именно с дисфункцией эндотелия все чаще ассоциируются такие осложнения беременности, как плацентарная недостаточность и гестоз [19–22].

Системная дисфункция эндотелия, однако, может и предшествовать беременности, являясь, к примеру, одним из патогенетических механизмов формирования метаболического синдрома, достаточно распространенного среди женщин репродуктивного возраста (до 20 % по данным R. Hougl (США)).

Понятие метаболического синдрома, возникшее около 20 лет назад (термин предложен за рубежом Reaven в 1986 г. и Ю. В. Зиминым в России в 1998 г.), в настоящий момент

© О. А. Ли, 2009

включает (рекомендации EDA, 2005): абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет второго типа, артериальную гипертензию, дислипидемию, гиперурикемию, микроальбуминурию, нарушения гемостаза [23, 24]. Для установления диагноза достаточно трех из вышеперечисленных критериев [25–29].

Такие компоненты метаболического синдрома, как избыточная масса тела [30], дислипидемия [31], нарушения углеводного обмена [32], предопределяют изменения деформируемости эндотелиоцитов, снижение их механочувствительности и эффективности действия ионных каналов. Длительно существующая гемодинамическая перегрузка при артериальной гипертензии приводит к морфологическим изменениям эндотелия и трансформирует его функции [33]. Происходит гиперплазия и гладкомышечной оболочки сосудов и их эндотелиальной выстилки, которая травмируется все чаще, а восстанавливается все хуже. В итоге, любые факторы, повреждающие эндотелий, служат основой патологических спастических реакций и приводят к обструкции мелких артерий [8, 34–36]. Естественно, у женщин с метаболическим синдромом будет иметь место нарушение кардиоваскулярной адаптации к состоянию беременности [37–39], дизрегуляция тонуса сосудов [40] и, как следствие, развитие плацентарной недостаточности [41–43]. Снижение же плацентарного кровотока, приводящее к ишемии плаценты, включает компенсаторные механизмы, направленные на восстановление ее перфузии. Выделяемые ишемизированной плацентой вазопрессорные факторы усугубляют дисфункцию эндотелия; это влечет за собой прогрессирование артериальной гипертензии и развитие преэклампсии у беременной, что и замыкает порочный круг [44–50].

Таким образом, при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом с самых ранних сроков беременности или даже в период ее планирования большое значение приобретает выявление дисфункции эндотелия как предиктора развития плацентарной недостаточности и преэклампсии [51]. Однако достоверная оценка функции эндотелия до определенного времени также представляла собой проблему [52, 53]. Казалось бы, нет ничего более простого, чем измерение оксида азота в качестве маркера функции эндотелия [54], но нестабильность молекулы резко ограничивает применение этого метода. Изучение же стабильных метаболитов оксида азота в плазме и моче не может рутинно применяться в клинике в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию. Другие же лабораторные способы оценки функции эндотелия (определение в плазме уровня десквамированных эндотелиоцитов, эндотелина, простациклина, фибронектина, цитокинов и др.) также не имеют высокой степени специфичности и диагностической ценности, поскольку значительная часть маркеров образуется не только в эндотелии, но и в других тканях [55].

Инструментальные диагностические методы, используемые для оценки функции эндотелия, в свою очередь делятся на инвазивные и неинвазивные [56]. Из неинвазивных методов на сегодняшний день шире всего в мире используется проба с реактивной гиперемией плечевой (бедренной) артерии с применением ультразвука высокого разрешения, предложенная в 1992 г. D. S. Celemajer и соавт. [57, 58]. Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота и другие вазодилятаторы в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемию). При сохраненной функции эндотелия это приводит к поток-зависимой дилятации артерии. Для достижения постокклюзионной реактивной гиперемии было предложено сжатие сосуда манжетой сфигмоманометра на 5 мин с измерением диаметра артерии до окклюзии и на первой минуте декомпрессии с помощью

ультразвукового линейного датчика. Эндотелий-зависимая вазодилятация (ЭЗВД) рассчитывалась как относительный прирост диаметра сосуда и в норме составила 10 % и более. При дисфункции эндотелия значения ЭЗВД снижаются. Выбор для теста плечевой или бедренной артерий не случаен, ибо эти сосуды поверхностно расположены, удобны для визуализации и имеют идеальный диаметр, так как изменение диаметра более мелких сосудов труднее фиксировать, а дилятация более крупных артерий незначительна.

Достоверность метода была подтверждена Uehata и соавт., в 1993 г. выявившими тесную связь между реакцией коронарных артерий на введение ацетилхолина и ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией [59]. В последующих работах было доказано, что средняя ошибка метода составляет всего 0,04 мм, а максимальная не превышает 0,1 мм. Таким образом, в 2002 г. были опубликованы современные международные рекомендации по ультразвуковому исследованию ЭЗВД, а указанный метод признан безопасным и высокоспецифичным в оценке степени выраженности дисфункции эндотелия [60–63].

Цель настоящего исследования — оценить функцию эндотелия путем изучения эндотелий-зависимой вазодилятации в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии у беременных с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены беременные женщины в возрасте от 19 до 40 лет в сроки беременности от 26 до 30 недель при отсутствии признаков гестоза и плацентарной недостаточности. В исследуемую группу вошли 50 беременных с признаками метаболического синдрома. Основными критериями включения были:

- абдоминальное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) до беременности > 25 кг/м^2, окружность талии (ОТ) до беременности > 89 см);
- артериальная гипертензия, предшествующая беременности (АД до беременности ≥ 135/90 мм рт. ст.);
- гипергликемия и/или нарушение толерантности к глюкозе, выявленное при проведении пробы с «нагрузкой глюкозой»;
- дислипидемия, представленная гипертриглицеридемией и снижением концентрации ЛПВП.

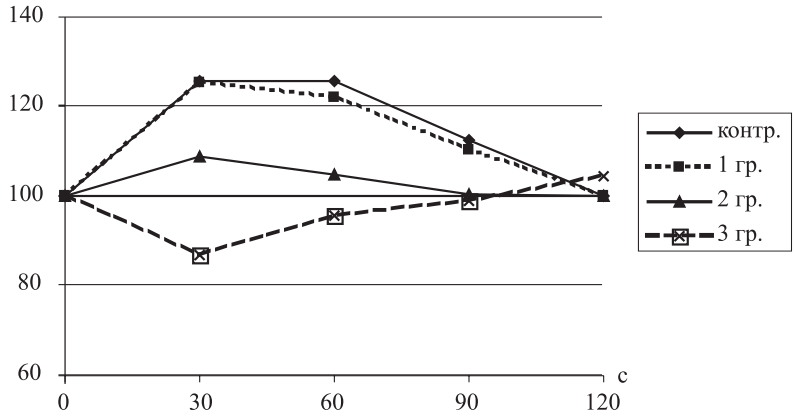
Для включения в исследуемую группу было достаточно трех из вышеперечисленных критериев. Средний возраст беременных в группе — 31,5 года.

Контрольную группу составили 10 беременных без признаков метаболического синдрома (ИМТ до беременности < 25 кг/м^2, ОТ до беременности < 80 см, цифры АД, показатели углеводного и липидного обмена не превышали нормальных). Средний возраст в контрольной группе — 30 лет.

Оценка ЭЗВД производилась методом триплексного ультразвукового сканирования конвексным датчиком 7,5–12 МГц ультразвуковой системы ALOKA SSD-900 путем измерения диаметра плечевой артерии до и после (через 30, 60, 90, 120 с) 5-минутной окклюзии манжетой сфигмоманометра с давлением, на 50 мм рт. ст. превышающим систолическое. ЭЗВД рассчитывалась как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному.

Статистический анализ производился при помощи пакета Stat Pad Prism.

Результаты. Средний уровень ЭЗВД в контрольной группе составил 25,5 %, что соответствует литературным данным об увеличении ЭЗВД до 18–30 % у здоровых беременных женщин по сравнению со здоровыми небеременными.



Показатели ЭЗВД в группе наблюдения (3 подгруппы) и в контроле

По оси абсцисс — время с момента декомпрессии, по оси ординат — изменение в пробе диаметра плечевой артерии (в % по отношению к исходному диаметру); контр. — контрольная группа здоровых беременных; 1 гр. — беременные исследуемой группы с нормальной вазодилятацией; 2 гр. — беременные исследуемой группы со сниженной вазодилятацией; 3 гр. — беременные исследуемой группы с парадоксальным вазоспазмом. Разность показателей между всеми группами, за исключением контрольной и первой, статистически достоверна ($p < 0,05$).

По результатам реакции ЭЗВД пациентки группы наблюдения разделились на три подгруппы. Первую составили 10 беременных, у которых ЭЗВД существенно не отличалась от этого прказателя в контрольной группе, превысив 18 % и составив в среднем 25,2 ± 1,5 %. Вторую сформировали 18 беременных, у которых ЭЗВД была значительно снижена по сравнению с контролем, но не достигала отрицательных значений, составив 8,9 ± 2,4 %. В третью подгруппу вошли 22 беременные с парадоксальным вазоспазмом, у которых в пробе с реактивной гиперемией после декомпрессии отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии на –13,4 ± 2,8 %. Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией представлена на рисунке.

Интересен тот факт, что динамика показателей ЭЗВД не ассоциировалась с возрастом, ИМТ, ОТ, изменениями различных видов обмена веществ (глюкозы, холестерина, триглицеридов или ЛПВП). Данные приведенных показателей для трех вышеуказанных подгрупп отражены в табл. 1, различия между ними не являются статистически достоверными ($p > 0,05$).

При дальнейшем анализе исследуемых групп нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии или патологической пробы на толерантность к глюкозе, а также снижение концентрации ЛПВП встречались достоверно реже среди беременных с нормальной ЭЗВД ($p < 0,05$), тогда как гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия регистрировались приблизительно с одинаковой частотой. Большинство обследованных беременных страдали артериальной гипертензией до беременности (различие по группам статистически недостоверно, $p > 0,05$), но среди беременных с отрицательной ЭЗВД преобладала гипертоническая болезнь (45,5 %). В то же время у беременных с положительной ЭЗВД более распространена ВСД по гипертоническому типу, а частота гипертонической болезни составляет около 10 % (разность статистически достоверна, $p < 0,05$). Вышеизложенные данные сведены в табл. 2.

Таблица 1

Антропометрические и метаболические показатели у пациенток с различной динамикой ЭЗВД (*M* ± *m*)

Динамика ЭЗВД	Возраст, годы	ИМТ, кг/м^2	ОТ, см	Глюкоза	Холестер.	Триглиц.	ЛПВП
				ммоль/л			
Нормальная ЭЗВД	33,6 ± 2,6	32,4 ± 3,0	101,6 ± 2,1	5,28 ± 0,28	7,16 ± 1,55	3,24 ± 1,06	1,70 ± 0,23
Сниженная ЭЗВД	29,4 ± 3,1	30,0 ± 2,2	99,9 ± 3,7	5,48 ± 0,40	6,52 ± 0,98	2,53 ± 0,61	1,61 ± 0,17
Вазоспазм	32,3 ± 3,1	32,5 ± 2,5	102,6 ± 5,6	5,66 ± 0,19	6,50 ± 0,58	3,74 ± 0,23	1,80 ± 0,29

Примечание. *M* — среднеарифметическое значение; *m*– ошибка определения среднего.

Таблица 2

Антропометрические и метаболические показатели у пациенток с различной динамикой ЭЗВД, %

Динамика ЭЗВД	Артериальная гипертензия		Нарушения углеводного обмена		Нарушения липидного обмена		
	ВСД	ГБ	Гипергликемия	НТГ	Гипре-ХС-емия	Гипер-ТГ-емия	Снижение ЛПВП
Нормальная ЭЗВД	60		30		100		
	50	10	10	20	100	100	20
Сниженная ЭЗВД	77,8		66,7		88,9		
	66,7	11,1	33,3	33,3	88,9	88,9	55,6
Вазоспазм	81,8		81,8		100		
	36,4	45,5	45,5	36,4	81,8	100	54,5

При выяснении паритета беременности обследованных женщин было установлено, что более половины беременных с патологической ЭЗВД имели в анамнезе неразвивающиеся беременности и самопроизвольные выкидыши ранних сроков или бесплодие, чаще первичное. Ни у одной беременной с нормальной ЭЗВД в анамнезе не было ни бесплодия, ни потери беременности (различие статистически достоверно, $p < 0{,}01$). Все повторнородящие обследованные беременные при предыдущих беременностях страдали гестозом, чаще средней степени тяжести, хотя среди беременных со сниженной ЭЗВД преобладали первородящие (2/3). Данные о паритете беременности представлены в табл. 3.

При дальнейшем прогрессировании беременности наиболее частыми ее осложнениями для всех беременных исследуемой группы явились гестоз и плацентарная недостаточность. Однако гестоз, развившийся у всех беременных с нарушенной ЭЗВД, среди беременных с нормальной ЭЗВД встречался достоверно реже — в 70 % случаев ($p < 0{,}05$), и в более легких формах (в виде отеков и преэклампсии без протеинурии), тогда как тяжелая преэклампсия имела место только в группе беременных с парадоксальным вазоспазмом. Подобная тенденция прослеживается и в отношении развития плацентарной недостаточности. У беременных с нормальной ЭЗВД она была диагностирована всего в 20 % случаев, и ни в одном из них не сопровождалась гипотрофией плода. В то же время развитие плацентарной недостаточности отмечалось у всех беременных

Таблица 3

Данные паритета беременности у пациенток с различной динамикой ЭЗВД, %

Динамика ЭЗВД	Первородящие	Повторнородящие	Анамнез		
			Бесплодие	Спонтанные аборты	Неразвивающаяся беременность
Нормальная ЭЗВД	20	80	0	0	0
Сниженная ЭЗВД	66,7	33,3	44,4	33,3	11,1
Вазоспазм	27,3	72,7	45,5	27,3	18,2

Таблица 4

Структура осложнений беременности у пациенток с различной динамикой ЭЗВД, %

Динамика ЭЗВД	Отеки	Легкая преэклампсия без протеинурии	Легкая преэклампсия с протеинурией	Тяжелая преэклампсия	Компенсир. ПН	Декомпенсир. ПН	ПН с гипотрофией
Нормальная ЭЗВД	50	20	0	0	10	10	0
Сниженная ЭЗВД	33,3	33,3	33,3	0	33,3	44,4	22,2
Вазоспазм	0	36,4	45,5	18,2	45,5	54,5	36,4

Примечание. ПН – плацентарная недостаточность.

с патологическим вазоспазмом, причем более чем в половине случаев — декомпенсированной, и у трети — сопровождающейся гипотрофией плода. Данные о дальнейшем течении беременности представлены в табл. 4. Разность всех показателей статистически достоверна ($p < 0,05$).

Исходя из тяжести рассмотренных выше осложнений, мы можем отметить, что более половины беременных из группы с парадоксальным вазоспазмом были родоразрешены досрочно, в сроки от 28 до 36 недель, причем при сроке беременности менее 35 недель методом выбора являлось кесарево сечение, что и объясняет высокую частоту данного вмешательства в этой группе. Среди беременных со сниженной ЭЗВД досрочное родоразрешение потребовалось лишь в двух случаях, а все беременные с нормальной ЭЗВД рожали в срок. Однако и при родоразрешении в доношенный срок среди всех беременных исследуемой группы была высока частота родовозбуждения (от 20 до 40 %) как следствие слабости родовой деятельности, имевшей место у 20–25 % рожениц (при среднепопуляционной частоте 10–11 %). Так же достоверно выше популяционной была частота быстрых и стремительных родов (до 40 %), что совпадает с литературными данными, свидетельствующими о предрасположенности беременных с гестозом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы к бурной родовой деятельности (Э. К. Айламазян, 1997 г.). Тем не менее аномалии родовой деятельности не привели к необходимости оперативного родоразрешения. Экстренным кесаревым сечением, выполненным по поводу гипоксии плода, развившейся на фоне плацентарной недостаточности, были закончены роды всего у 2 беременных из группы с парадоксальным вазоспазмом. Данные о сроках и методах родоразрешения представлены в табл. 5.

Таблица 5

Варианты родоразрешения у пациенток с различной динамикой ЭЗВД, %

Динамика ЭЗВД	Досрочное родоразрешение	Родовозбуждение	Слабость родовой деятельности	Бурная родовая деятельность	Плановое кесарево сечение	Экстренное кесарево сечение
Нормальная ЭЗВД	0	20	20	40	54,5	9,1
Сниженная ЭЗВД	11,1	44,4	22,2	22,2	11,1	0
Вазоспазм	54,5	36,4	25	25	10	0

Все роды, и консервативные, и оперативные, завершились рождением живых жизнеспособных детей. У женщин с нормальной ЭЗВД в ранние сроки беременности вес детей при рождении в среднем составил 3800 ± 265 г, у беременных с нарушениями ЭЗВД он был достоверно ($p < 0,05$) меньше: у беременных со сниженной ЭЗВД — 3017 ± 249 г, а у беременных с вазоспазмом — 3042 ± 529 г, хотя разброс веса новорожденных в этих группах был значительно больше — от 1220 до 4440 г. Оценку по Апгар на первой минуте менее 6 баллов получили 11,1 % детей от матерей со сниженной ЭЗВД, 18,2 % детей от матерей с парадоксальным вазоспазмом и ни одного ребенка от матерей с нормальной ЭЗВД. Однако низкие оценки по Апгар были связаны в большей степени с недоношенностью детей, чем с гипоксией. На пятой минуте жизни оценки по Апгар менее 6 баллов не отмечено ни у одного новорожденного.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования показывают, что развитие таких осложнений беременности, как преэклампсия и плацентарная недостаточность, вероятно, связано с дисфункцией эндотелия, выражающейся в снижении эндотелийзависимой вазодилятации или в патологической вазоконстрикции. Нами доказано, что степень выраженности нарушений ЭЗВД пропорциональна степени тяжести гестоза или плацентарной недостаточности. В практическом осмыслении выявить дисфункцию эндотелия позволяет довольно простая проба с реактивной гиперемией плечевой артерии, что является простым, недорогим, неинвазивным, информативным тестом. Полученные данные совпадают с многочисленными данными литературы [55, 61, 64].

Однако в нашей работе впервые отмечено, что дисфункция эндотелия, выявленная путем пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии, предшествует развитию вышеуказанных осложнений беременности. Если ранее предлагалось использовать оценку ЭЗВД для дифференцированного подхода к лечению и определения его эффективности у беременных с гестозом [61], то на основании полученных результатов можно рекомендовать пробу с реактивной гиперемией для анализа функции эндотелия у беременных групп высокого риска по гестозу и плацентарной недостаточности, прогнозирования вероятности и сроков их появления, а также определения тяжести течения.

Очевидно, что беременные с метаболическим синдромом войдут в группу риска по вышеуказанным осложнениям беременности, так как нарушение функции эндотелия было выявлено у 80 % из них. Важно подчеркнуть независимость изучаемого нами фактора риска: показатели ЭЗВД у пациенток исследуемых групп не ассоциированы с возрастом, выраженностью ожирения, уровнем глюкозы, холестерина или триглицеридов. Дисфункция эндотелия все же достоверно чаще встречалась у лиц с нарушением углеводного, а не липидного обмена. Более того, степень выраженности нарушения ЭЗВД зависела от степени выраженности артериальной гипертензии.

Интересно, что при более выраженных нарушениях функции эндотелия отмечались и более значимые изменения репродуктивной системы в прошлом: первичное и вторичное бесплодие, спонтанные аборты, неразвивающиеся беременности имели место в анамнезе почти всех беременных с нарушенной ЭЗВД.

Наиболее значимым, на наш взгляд, результатом исследования является обнаружение того факта, что степень выраженности дисфункции эндотелия, выявленная во втором триместре беременности после 26 недель, возможно, определяет степень тяжести развившихся в дальнейшем гестоза и плацентарной недостаточности и, как следствие этого, различные осложнения родового акта, частоту оперативных вмешательств, состояние новорожденных.

Таким образом, проба с реактивной гиперемией плечевой артерии является достоверным, безопасным, простым и не дорогостоящим методом оценки функции эндотелия у беременных женщин. Беременные с метаболическим синдромом в большинстве своем имеют дисфункцию эндотелия и, следовательно, входят в группу риска по развитию гестоза и плацентарной недостаточности. Нарушение ЭЗВД, выявленное в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии во втором триместре беременности после 26 недель, является предиктором развития преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Степень выраженности дисфункции эндотелия у беременных, выявленная еще до развития клинических признаков гестоза и плацентарной недостаточности, коррелирует со степенью тяжести развившихся в дальнейшем осложнений. Проба с реактивной гиперемией может стать рутинным исследованием, позволяющим оценить риск развития таких серьезных осложнений беременности, как гестоз и плацентарная недостаточность, что сделает их профилактику более целенаправленной и эффективной.

Литература

1. *Lusher T. F.*, *Barton M.* Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. 1997. Vol. 10. P. 3–10.

2. *Furchgott R. F., Vanhoutte P. M.* Endothelium-derived relaxing and contracting factors // FASEB J. 1989. Vol. 3. P. 2007–2017.

3. *Ignarro L. G.*, *Byrns R. E.*, *Wood K. S.* Biochemical pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarly to nitric oxide radical: Vasodilatation: vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium. New York, 1988. P. 427–436.

4. *Ванин А. Ф.* Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. 1998. № 7. С. 867–869.

5. *Моисеева О. М., Александрова Л. А., Емельянов И. В. и др.* Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артер. гипертенз. 2003. Т. 9. № 6. С. 202–205.

6. *Голиков П. П.* Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М., 2004. 180 с.

7. *Ванхутте П. М.* Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и гормональная активность ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 1996. № 11. С. 71–79.

8. Дисфункция эндотелия: Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева. СПб., 2003. 184 с.

9. *Реутов В. П.* Биохимическое предопределение NO-синтетазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота // Биохимия. 1999. № 5. С. 634–651.

10. *Vanhoutte P. M.*, *Mombouli J. V.* Vascular endothelium: vasoactive mediators // Prog. Cardiovase. Dis. 1996. Vol. 39. P. 3–12.

11. *Малышев И. Ю., Манухина Е. Б.* Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. 1998. № 7. С. 992–1006.

12. *Hamson D. G.* Endothelial function and oxidant stress // Clin. Cardiol. 1997. Vol. 20. P. 210–214.

13. *Kubes P.*, *Suzuki M.*, *Granger D. M.* Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. P. 546–549.

14. *Бувальцев В. И*. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междун. мед. журн. 2001. № 3. С. 51–55.

15. *Williams D*., *Vallance P. G*., *Neild G. H. e. a*. Nitric oxidemediated vasodilatation in human pregnancy // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1997. Vol. 272. N 2. P. 748–752.

16. *Манухин И. Б*., *Шехтман М. М*., *Невзоров О. Б*. Изменения в системе кровообращения при физиологически протекающей беременности // Беременность и роды у больных с митральными пороками сердца. М., 2001. С. 5–10.

17. *Сметник В. П*. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему // Cons. Med. 2002. Экстравып. С. 3–6.

18. *Шехтман М. М*. Руководство по экстрагенитальной патологии беременных. М., 2005. С. 743–751.

19. *McCartney C. P*. Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy // Circulation. 1964. Vol. 30. P. 37–42.

20. *Супряга О. М*. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акуш. и гинек. 1995. № 6. С. 41–43.

21. *Супряга О. М*. Гипертензивные состояния у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1997. 35 с.

22. *Пипкин Б*. Определение преэклампсии — проблемы и ловушки // Акуш. и гинек. 1998. № 5. С. 12–13.

23. *Алмазов В. А*., *Благосклонная Я. В*., *Шляхто Е. В*., *Красильникова В. И*. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб., 1999. 198 с.

24. *Алешин С*. Метаболический синдром X // Гипертония: ответный удар. М., 2004. Гл. 6. С. 51–58.

25. *Зимин Ю. В*. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X: необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома // Кардиология. 1999. № 8. С. 37–41.

26. *Шостак Н. А*., *Аничков Д. А*. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // Рос. мед. журн. 2002. Т. 10. № 27. С. 1255–1257.

27. *Чазова И. Е*., *Мычка В. Б*. Метаболический синдром. М., 2004. 163 с.

28. *Органов Р. Г*., *Перова Н. В*., *Мамедов М. Н*., *Метельская В. А*. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Терапевтич. архив. 1998. Т. 12. № 1/9. С. 19–23.

29. *Мамедов М. Н*. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертонией: Дис. … канд. мед. наук. М., 1997. 131 с.

30. *Демидова Т. Ю*. Ожирение — основа метаболического синдрома // Лечащий врач. 2002. № 2. С. 15–19.

31. *Ohara Y*., *Peterson T. E*., *Harnson D. G*. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91. P. 487–492.

32. *Гинзбург М. М*., *Козупица Г. С*. Синдром инсулинорезистентности // Пробл. эндокринол. 1997. Т. 43. № 1. С. 25–27.

33. *Dzau V. J*., *Gibbons G. H*. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension // Hypertension. 1991. Vol. 27. P. 112–118.

34. *Небиеридзе Д. В*., *Органов Р. Г*. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции // Кардиоваск. тер. и профил. 2003. № 3. С. 86–89.

35. *Бувальцев В. И*., *Спасская М. Б*., *Небиеридзе Д. В*. Фармакологическая модуляция синтеза оксида азота у беременных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией // Клинич. медицина. 2003. № 7. С. 51–55.

36. *Шестакова М. В*. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? М., Эндокринологический научный центр РАМН. URL: www.pabmed.gov

37. *Зозуля О. В*. Течение гипертонической болезни у беременных: механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Дис. … д-ра мед. наук. М., 1997. 345 с.

38. *Медведев Б. И*., *Астахова Т. В*., *Кирсанов М. С*. Состояние системы кровообращения у женщин с нормальной и избыточной массой тела при неосложненной беременности // Вопр. охраны материнства и детства. 1991. № 7. С. 49–53.

39. *Стрижаков А. Н*., *Мусаев З. М*. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская практика // Акуш. и гинек. 1998. № 5. С. 13–18.

40. *Roberts J. M*. Endothelial dysfunction in preeclampsia // Stmin. Reprod. Endocrinol. 1998. Vol. 16. P. 5–15.

41. *Макацария А. Д.*, *Пшеничникова Е. Б.*, *Пшеничникова Т. Б.*, *Бицадзе В. О.* Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М., 2006. С. 11–192.

42. *Протопова Н. В.* Роль изменений метаболизма и гемодинамики в патогенезе осложнений беременности при артериальной гипертензии: Дис. … д-ра мед. наук. Иркутск, 1999. 202 с.

43. *Pouta A.*, *Hartikainen A. L.*, *Sovio U. e. a.* Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy // Hypertension. 2004. Vol. 43. N 4. P. 825–831.

44. *Балахонова Т. В.* Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дис. … д-ра мед. наук. М., 2002. 161 с.

45. *Кулаков В. И.*, *Мурашко Л. Е.* Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акуш. и гинек. 1998. № 5. С. 3–6.

46. *Валленберг Х. С.* Профилактика преэклампсии: возможно ли это? // Там же. С. 34–38.

47. *Верткин А. Л.*, *Мурашко Л. Е.*, *Ткачева О. Н.*, *Тумбаев И. В.* Артериальная гипертония беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // Рос. кардиол. журн. 2003. № 6. С. 59–65.

48. *Давидович И. М.*, *Блощинская И. П.*, *Петричко Т. А.* Артериальная гипертония и беременность: механизмы формирования, эффективность нормодипина // Рос. мед. журн. 2003. № 4. С. 197–200.

49. *Медвинский И. Д.* Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестн. интенс. терапии. 2000. № 1. С. 68–70.

50. *Охапкин М. Б.*, *Серов В. Н.*, *Лопухин В. О.* Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром // АГ-инфо. 2002. № 3. С. 9–12.

51. *Ness R. B.*, *Roberts J. M.* Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 175. P. 1365–1370.

52. *Мозговая Е. В.* Эндотелиальная дисфункция при гестозе: Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. СПб., 2003. 58 с.

53. *Blann A. D.*, *Tarbener D. A.* A reliable marker of endothelial cell disfunction: does it exist? // Brit. J. Haemotol. 1995. Vol. 90. P. 1057–1061.

54. *Затейщикова А. А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. № 9. С. 26–30.

55. *Anumba D. O. C.*, *Robson S. C.*, *Boys R. G.*, *Ford G. A.* Nitric oxid activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1999. Vol. 277. N 2. P. 848–854.

56. *Шачкина С. В.* Маркеры повреждения эндотелия и их роль в развитии артериальной гипертензии во время беременности: Дис. … канд. мед. наук. М., 1998. 312 с.

57. *Joannides R.*, *Haefeli W. E.*, *Lind E. e. a.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries *in vivo* // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 687–692.

58. *Celermajer D. S.*, *Sorensen K. E.*, *Gooch V. M. e. a.* Noninvasive detection of endothelial disfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. Vol. 285. P. 1111–1115.

59. *Кунцевич Г. И.*, *Барабашкина А. В.* Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветового допплеровского картирования и импульсной допплерографии: Методич. рекоменд. 1998. 35 с.

60. *Uehata A.*, *Gerhard M. D.*, *Mezerdith I. T. e. a.* Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery // Circulation. 1993. Vol. 88. P. 611–618.

61. *Моисеева И. В.*, *Краснова И. А.* Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза // Вестн. Самарск. гос. ун-та. Сер. естественнонаучн. 2006. № 6/2. С. 149–152.

62. *Yoshida A.*, *Nacao S.*, *Kobayashi H. e. a.* Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilatation with 30-MHz transductor in pregnant women // Hypertension. 1998. Vol. 31. P. 1200–1201.

63. *Иванова О. В.*, *Рогоза А. Н.*, *Балахонова Т. В. и др.* Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилятации с помощью ультразвука высокого разрешения у беременных с артериальной гипертонией // Кардиология. 1998. № 3. С. 37–41.

64. *Блощинская И. А.* Вазорегуляторная функция эндотелия при физиологической беременности и гестозе // Журн. акуш. и женских болезней. 2003. Т. 52. Вып. 1. С. 197–200.

65. *Зайнулина М. С.* Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом // Там же. 1999. Т. 13. Вып. 3. С. 47–55.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.