

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Туманян Сергей Сергеевич

**ВЛИЯНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ПОЧЕК У ЖЕНЩИН С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Рымашевский А.Н.

Ростов-на-Дону
2017г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1.	
ПРЕЭКЛАМПСИЯ, КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ (обзор литературы)	13
1.1 Преэклампсия у женщин с алиментарным ожирением. Особенности патогенеза.....	13
1.2 Влияние преэклампсии на функциональное состояние почек и некоторые показатели гормонального гомеостаза у женщин с алиментарным ожирением....	16
1.3 Влияние преэклампсии на регуляцию кровообращения и процессы адаптации у женщин с алиментарным ожирением.....	20
1.4 Основополагающие принципы терапии преэклампсии.....	24
ГЛАВА 2.	
ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Клиническая характеристика групп больных.....	28
2.2 Методы исследования.....	30
2.3 Статистическая обработка данных.....	36
ГЛАВА 3.	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И НЕКОТОРЫЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	37
3.1 Особенности акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением	37
3.2 Клинико-диагностическая оценка антропометрии и некоторые показатели жирового и углеводного гомеостаза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.....	46

3.3 Особенности изменений осмотической и тубулярной функции почек у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.....	50
3.4 Особенности изменений некоторых адаптационных реакций гормонального профиля у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением	53
3.5 Особенности изменений адаптационных реакций кровообращения у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.....	57
3.6 Особенности изменений структуры адаптационных реакций у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.....	61
ГЛАВА 4.	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И НЕКОТОРЫЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И АЛИМЕНТАРЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ.....	
4.1 Особенности течения родов и перинатальные исходы у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии.....	68
4.2 Клинико-диагностическая оценка антропометрии и некоторые показатели жирового и углеводного гомеостаза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии.....	72
4.3 Особенности изменений осмотической и тубулярной функции почек у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии	75
4.4 Особенности изменений некоторых адаптационных реакций гормонального профиля у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии.....	78
4.5 Особенности изменений адаптационных реакций кровообращения у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии	82

4.6 Особенности изменений структуры адаптационных реакций у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	104
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Преэклампсия (ПЭ), в реалиях современной медицины, относится к числу особо серьезных гипертензивных нарушений в связи с ее воздействием на здоровье матерей и новорожденных, не имея устойчивой тенденции к снижению. Она является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности и заболеваемости по всему миру. Частота развития осложнений от ПЭ находится в пределах от 2 до 8% [111, 131, 137, 171, 185].

Алиментарное ожирение (АО) у беременных рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения ПЭ. Несмотря на непрерывное совершенствование системы охраны материнства и детства, число беременных с ожирением в экономически развитых странах достигает 15–25% и постоянно увеличивается, в связи с чем, актуальность этой проблемы приобретает особую значимость [54, 106]. Актуальность также объясняется и тем, что у женщин с избыточной массой тела гестационный процесс, роды и лактация осложняются значительно чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. Частота ПЭ у женщин с АО примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [106, 137]. Нарушение плацентации и дисбаланс между ангиогенезом и антиангиогенными факторами оказываются основными причинами при ПЭ и сопутствующем АО. Немаловажную роль в развитии и исходах ПЭ оказывают гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), стресс-гормоны - кортизол, инсулин, а также гормон жировой ткани лептин. Так, в большинстве исследований было показано повышение уровня циркулирующего лептина при ПЭ еще до клинической манифестации [180, 181]. Увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл связано с 30% увеличением риска ПЭ. РААС играет центральную роль в поддержании сосудистого тонуса и водно-солевого обмена. У беременных с её нарушением вследствие недостаточной реабсорбции натрия и воды, ростом срока гестации нарастает относительная гиповолемия. Венозная вазодилатация, снижая венозный возврат, также способствует уменьшению наполнения артериального русла. При достижении определенной критической

величины гиповолемии, снижение давления в сосудах приводит к сокращению гладких мышц и вазоспазму или даже к окклюзии сосуда. Вазоспазм является причиной повреждения эндотелия сосудов. В этих условиях становится важным оценка функционального состояния почек, как органа, регулирующего водно-электролитный гомеостаз, гормональный статус и адаптирующего сердечно-сосудистую систему. Начальные проявления ПЭ у 92% беременных, связаны с нарушением водно-электролитного обмена [64, 65]. В организме беременных начинает задерживаться натрий и вода, появляется стабильная гиперосмия или гипоосмия. При развитии ПЭ, нарушается работа юкстагломерулярного аппарата почек, соответствующая тяжести ее течения [40]. Появляются характерные морфологические изменения, специфические в клубочковом аппарате и неспецифические в канальцевой системе - гломерулярно-капиллярный эндотелиоз, отложение в мезангиальном матриксе фибриноподобного материала и иммуноглобулинов классов М и, реже, G, приводящее к уменьшению просвета капиллярных петель клубочков [39].

Ведущими патогенетическими факторами развития патологического процесса в почках при ПЭ является эндотелиальная дисфункция, ишемия, нарушение микроциркуляции, гипоксия. Так же дисфункция эндотелия при ПЭ, может являться одним из основных патогенетических механизмов формирования ожирения и метаболического синдрома. В связи с этим, становится важным оценка функционального состояния почек, как органа, регулирующего водно-электролитный гомеостаз. Такие работы, в основном, проводились в третьем триместре осложненной ПЭ беременностью на фоне нагрузочных проб, позволяя оценить резервные возможности органа в экстремальных условиях [92, 178].

Вместе с тем, исследование учитывающее функциональное состояние почек, углеводный, жировой, гормональный, обмен, кровообращение у женщин с ПЭ и АО при подготовке к родоразрешению женщин не нашло должного отражения в печати. Следует также отметить, что, несмотря на многочисленные подходы к выбору принципов терапии, направленной на улучшение

функционального состояния почек у женщин с ПЭ и АО, эта проблема остается далека от разрешения.

Степень разработанности проблемы

В работе представлены современные данные отечественных и зарубежных авторов, затрагивающие вопросы отдельных аспектов патогенеза и терапии ПЭ у беременных с АО [25, 35, 39, 63, 64, 65, 68, 73, 88, 129, 140, 151, 170].

Несмотря на определенные успехи и достижения в этой области, заболеваемость и смертность от данной патологии продолжает сохранять весомые позиции [109, 111, 131, 171, 187].

Однако, существующие на сегодняшний день в литературе сведения о ПЭ у женщин с АО разрозненны, и не представляют целостную картину патогенетической взаимосогласованности различных органов и систем в этих условиях. Исследование регуляторного взаимодействия и взаимного влияния на почечную функцию липидного и углеводного обмена, гормонального фона, и адаптационных ресурсов кровообращения у этой категории беременных освещены в малой степени или отсутствуют вовсе [4, 25, 140, 170].

Учитывая высокую частоту почечной дисфункции и перспективу ее дальнейшего прогрессирования у женщин с ПЭ и АО, можно предположить реакцию этой системы на родоразрешение. Между тем эффективность использования современных принципов терапии почечной дисфункции у этой категории женщин перед родоразрешением, по данным разных авторов значительно варьируется [50, 63, 64, 83, 110].

Поэтому поиск путей оптимизации и повышения эффективности подготовки этой категории беременных остается актуальной проблемой акушерства и представляет значительный интерес.

Цель исследования - повышение эффективности подготовки беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением перед родоразрешением на основе изучения функционального состояния почек.

Поставленная цель достигалась решением следующих **задач**:

1. Оценить особенности акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.

2. У беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением определить изменения клубочковой фильтрации, осморегулирующей и тубулярной функции почек.

3. У женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением исследовать взаимосвязь и роль звеньев гормонального гомеостаза - лептина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стресс гормонов - инсулина и кортизола, а также их влияние на функциональное состояние почек.

4. У беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением провести анализ состояния адаптационных реакций кровообращения, и их влияние на функциональное состояние почек.

5. У женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением изучить структуру и характер изменений общих адаптационных реакций

6. На основании полученных результатов оптимизировать подготовку женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением перед родоразрешением, преимущественно направленную на улучшение функции почек.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

1. С учетом исследования особенностей акушерского, гинекологического и соматического анамнеза, клубочковой фильтрации, осмотической и тубулярной функции почек, РААС, жирового и углеводного обмена, регуляторных механизмов кровообращения уточнен патогенез почечных нарушений у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.

2. Впервые изучена роль и взаимосвязь лептина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и стресс-гормонов, в патогенезе преэклампсии средней

степени тяжести и их влияние на функциональное состояние почек у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением.

3. Изучены механизмы адаптационных процессов, их взаимодействие в патогенезе преэклампсии средней степени тяжести и влияние на функциональное состояние почек у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением

4. С учетом функционального состояния почек впервые предложены новые принципы дифференцированной подготовки, позволяющей уменьшить влияние преэклампсии средней степени тяжести на почечную функцию, гормональный профиль и регуляторные механизмы адаптации у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением.

5. Обосновано, что под воздействием дифференцированной подготовки у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением увеличивается клубочковая фильтрация, улучшается осмотическая и тубулярная функция почек, стабилизируется гормональный профиль, совершенствуются регуляторные механизмы адаптации.

Практическая значимость исследования

Доказан дифференцированный подход женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением к родоразрешению. Предложен оптимальный диапазон значений магниезальной и инфузионной подготовки, способствующей коррекции нарушений функционального состояния почек у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением, что позволит улучшить качество подготовки перед родоразрешением этой категории беременных в родильных стационарах.

Методология и методы исследования

В исследование вошли 93 беременных женщины в сроки гестации 37-40 недель. Из них первую группу составили 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Вторую группу составили 63 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением (ПЭССТ АО).

Перед родоразрешением в первой группе женщин проведение сопроводительной терапии не потребовалось. С целью оптимизации подготовки к родоразрешению, во второй группе женщин проведено рандомизированное исследование с использованием таблиц случайных чисел. В этой группе беременные были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу (группа Па) вошли 30 беременных с ПЭССТ АО, которым проводили магниезальную и сопроводительную инфузионную терапию, которая соответствовала рекомендациям большинства авторов монографий и клинических протоколов [16, 110, 117, 148, 157].

Во второй подгруппе (группа Пб) 33 женщинам с ПЭССТ АО перед подготовкой к родоразрешению предварительно определяли клиренс осмотически свободной воды и коллоидно-онкотическое давление. Терапию начинали с последовательного введения гемодиллютанта и сернокислой магнезии.

Диагностика ПЭ осуществлялась согласно клиническим и лабораторным критериям согласно требованиям ВОЗ, в соответствии с МКБ 10-го пересмотра и с учетом предложения Президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов. Тяжесть диагностированной ПЭ оценивали по шкале Гоеске в модификации Г.М. Савельевой.

У всех беременных в динамике выполнены общеклинические и специализированные биохимические анализы крови и мочи, комплекс анамнестических, инструментальных и статистических методов исследования. Это позволило оценить общее состояние рожениц, клинические параметры течения ПЭ, степень ее тяжести, состояние различных органов и систем, характер распределения жировой ткани.

Внедрение результатов исследования

Способ лечения преэклампсии средней степени тяжести у женщин с алиментарным ожирением внедрен и применяется на базе родильного дома №5, г. Ростова-на-Дону. Патент на изобретение «Способ лечения преэклампсии средней степени тяжести у женщин с алиментарным ожирением» № 2549668.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Нарушение жирового и углеводного обмена, у беременных с ПЭССТ и АО, следует рассматривать как факторы, значительно осложняющие течение беременности и способствующие срыву адаптационных процессов матери и плода перед родоразрешением.

2. У беременных с ПЭССТ АО имеют место сочетанные нарушения секреторно-экскреторной функции почек, связанные с вазоконстрикторным процессом в тубулярном аппарате почек запускающим каскад РААС, который играет ключевую роль в развитии почечных осложнений и их дальнейшем прогрессировании.

3. У беременных с ПЭССТ и АО, наблюдается дезрегуляция взаимосвязей сердечно-сосудистой системы, способствующих значительному увеличению ее энергетических затрат и ослаблению адаптационных возможностей почечного кровообращения в преддверии родов.

4. Дифференцированный подход, учитывающий функциональный потенциал почек, при подготовке женщин с ПЭССТ и АО перед родоразрешением, позволяет перестроить регуляторные механизмы углеводного, жирового, гормонального обмена, кровообращения, способствующие уменьшению проявлений почечной дисфункции.

Степень достоверности результатов исследования

Научные положения диссертации базируются на собственных исследованиях и данных литературы. Результаты исследования подтверждены на достаточном количестве клинического материала – 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью и 63 женщины с ПЭССТ и АО. Методологически правильно использован широкий спектр современных клинко-лабораторных методов исследования. Достоверность научных положений и выводов подтверждаются результатами анализа клинических и лабораторных данных, статистической обработкой полученных результатов исследования, соответствует поставленным целям и задачам.

Апробация диссертации

Основные положения работы доложены на VI Всероссийском образовательном Конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (26–29 ноября 2013г., г. Москва), на XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (18-20 мая, 2014г., г. Геленджик), на III Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (30 сентября, 2014г., г. Белгород), на региональной научно-практической конференции с международным участием «Малоинвазивная и бескровная хирургия – реальность XXI века» (24-25 января, 2014г., г. Владикавказ), а также на 2-ой Итоговой Научной Сессии молодых ученых РостГМУ (4 июля, 2015 г., г. Ростов-на-Дону).

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-координационном совете и расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета, протокол №4 от 20 декабря 2016г.

Материалы результатов исследования включены в курс практических занятий, лекций и семинаров кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК. Получен патент на изобретение «Способ лечения преэклампсии средней степени тяжести у женщин с алиментарным ожирением» № 2549668.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, цели и задач исследования, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 15 диаграммами. Список литературы содержит 82 отечественных и 106 иностранных источников.

ГЛАВА 1

ПРЕЭКЛАМПСИЯ, КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Преэклампсия у женщин с алиментарным ожирением. Особенности патогенеза.

В структуре причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности ПЭ продолжает сохранять весомые позиции на территории РФ и в зарубежных странах [23, 64, 119, 124,]. В общей популяции беременных женщин частота ПЭ удерживается на уровне 10–12 % [41, 109, 111]. Её тяжелые формы по данным Всемирной организации здравоохранения встречаются до 5 % всех беременностей [91], а по данным отечественных специалистов частота встречаемости этого осложнения беременности достигает 27 % [50]. Эти цифры в несколько раз выше у пациенток с экстрагенитальной патологией, в частности у женщин АО.

В настоящее время повсеместно среди населения земного шара регистрируется высокая частота избыточной массы тела и ожирения [9].

Всемирная организация здравоохранения характеризует ожирение как пандемию с более высокой распространенностью среди женщин, в том числе репродуктивного возраста. В экономически развитых странах как минимум 30% населения имеет избыточную массу тела, а число беременных с этой патологией достигает в среднем 15-25% [85]. В России имеет место сходная ситуация: около 50% лиц имеют ожирение и избыточную массу тела. Количество лиц, имеющих избыточный вес, прогрессивно увеличивается: за каждые 10 лет – на 10% от прежнего количества [34]. Поскольку АО – это сложное нейроэндокринное и метаболическое заболевание, которое влечет за собой большое количество нарушений в репродуктивной системе, возрастает и частота осложнений беременности: включая ПЭ, гестационный сахарный диабет, макросомию плода, инфекцию органов мочеполовой системы [28, 38, 75]. При ожирении самым

распространенным осложнением гестационного процесса является развитие ПЭ. У беременных с ожирением I степени частота ПЭ составляет 70-75%, II-III степени - 100% и проявляется с 24-30 недели беременности [8, 9, 42]. Риск развития ПЭ повышается в 2-3 раза, если их индекс массы тела (ИМТ) составляет более 30 кг/м^2 , а увеличение этого показателя перед беременностью на 5-7 кг/м^2 удваивает риск возникновения ПЭ [72]. ПЭ и сопутствующее АО, в семь раз повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у матери в будущем, способствует нарушению углеводного обмена [19, 58, 170]. Увеличивается риск акушерских осложнений: угрозы невынашивания, преждевременных и запоздалых родов, аномалий родовой деятельности, родового травматизма, а также нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода и фетоплацентарной недостаточности [3, 25]. При ПЭ и АО увеличивается частота внутриутробной гибели, ранней неонатальной смерти [29]. Дальнейшие осложнения, связанные с избыточной массой тела, заключаются в прогрессировании материнского ожирения и развитии ожирения у ребенка [4]. Накоплены многочисленные научные данные, позволяющие предполагать, что осложнения беременности (ПЭ, гестационный диабет, гестационная гипертензия, патологическая прибавка массы тела и др.) являются в дальнейшем пусковыми факторами развития ожирения у женщины [144]. Развитие ПЭ у женщин с АО связывают с наличием до беременности антифосфолипидного синдрома, а также метаболическими изменениями: дисфункцией эндотелия и синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) [154], особенно выраженными у женщин с АО до беременности, а также гемодинамическими нарушениями во второй половине беременности. Ведущую роль в генезе ПЭ с АО играет нарушение проницаемости плаценты, которое формируется в следствии недостаточной внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта в 16-18 недель гестации и отчасти в 6-8 недель [87, 129, 161, 184]. Это создает условия для проникновения специфических белковых антигенов плода (АГП) в кровотоки матери с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [73]. АГП в крови матери тотчас же вызывают образование

антител и ЦИК, направленных на их выведение. Условиями проникновения АГП в кровотоки матери являются: фетоплацентарная недостаточность различного генеза, повышение проницаемости плацентарного барьера. У женщин с ПЭ и АО чаще всего в составе ЦИК преобладают АГП, такие ЦИК относятся к «агрессивным», они долго циркулируют в крови, элиминируются с трудом и накапливаются в тканях и клетках органов-мишеней [64,65]. Высокие концентрации ЦИК при эффективной работе фагоцитов сами по себе не приводят к их патологически значимому отложению, но даже незначительное повышение ЦИК при сниженном или парализованном фагоцитозе может к этому привести [66, 174].

Важное значение имеет функциональное состояние печени, где происходит разрушение ЦИК. Поэтому, развитие ПЭ у женщин с АО обусловлено также функциональной недостаточностью системы макрофагов печени, когда прекращается или резко ослабляется процесс элиминации ЦИК [174].

Следует сказать, что при ожирении происходит нарушение механизмов регуляции работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [138]. У беременных с дефектом РААС вследствие недостаточной реабсорбции натрия и воды (альдостерон, АДГ) с ростом срока гестации нарастает относительная гиповолемия [153]. При этом венозная вазодилатация, развивающаяся при снижении активности симпатoadренальной системы, снижая венозный возврат, также способствует уменьшению наполнения артериального русла. Таким образом, при достижении определённой критической величины гиповолемии, падение давления в сосудах приводит к сокращению гладких мышц и вазоспазму или даже к окклюзии сосуда [177]. Следовательно, вазоспазм является причиной повреждения эндотелия сосудов, вызывая гиперагрегацию тромбоцитов, снижение продукции простациклина сосудистой стенкой, изменению микроциркуляции и, в конечном счёте приводя к органной недостаточности, выражающейся протеинурией, нарушениями функций мозга и печени [123]. Известно, что ПЭ в 50-60% случаев сопровождается гипоперфузией мозга [89], вызывающей компенсаторную реакцию дилатации его артерий [158]. Нередким

явлением у беременных с ПЭ является нарушение мозгового кровообращения, которое стоит на первом месте среди причин материнской смертности при этом заболевании.

В целом при развитии ПЭ поражаются почки и печень, церебральная, васкулярная и коагуляционная системы [39, 88, 171]. При ПЭ наиболее высокий риск судорожного припадка. Это говорит о том, что скорее гипоперфузия органов, нежели сосудистые повреждения вследствие гипертензии, определяет клиническую картину ПЭ [151].

Клинические симптомы ПЭ сопровождаются гипертензией, протеинурией и сниженным коллоидно-осмотическим давлением в плазме [156]. Эти изменения приводят к снижению тканевой перфузии и развитию гипоксических изменений в тканях. Нарушение микроциркуляции при ПЭ вызывает существенные изменения метаболизма. В клетках происходит активация перекисного окисления липидов и фосфолипаз с образованием токсичных радикалов, снижение антиоксидантной активности сыворотки в зависимости от тяжести заболевания, развивается дефицит незаменимых полиненасыщенных жирных кислот [68].

Несмотря на последние достижения в понимании патогенеза ПЭ у женщин с АО, нет единого мнения в том, что является пусковым механизмом развития данной патологии, не до конца разработаны методы прогнозирования этой патологии. Отсутствует диагностика на ранних сроках гестации, не используется коррекция адаптивных программ женского организма, восстанавливающая правильное чередование синтоксических и кататоксических программ адаптации, характерное для нормально протекающей беременности [64, 65].

1.2 Влияние преэклампсии на функциональное состояние почек и некоторые показатели гормонального гомеостаза у женщин с алиментарным ожирением.

Общепризнанно, что формирование почечного поражения при ПЭ и АО реализуется несколькими путями. Одним из центральных является формирование внутриклубочковой гипертензии [100, 186].

Последующее влияние длительно повышенного почечного давления при ПЭ и АО, оказывает прямое механическое воздействие на прилежащие структуры клубочка. Все это способствует их пролиферации и утолщению базальной мембраны клубочка с активацией клеток воспаления в почечном интерстиции, развитию протеинурии, сопровождаясь при этом снижением количества функционирующих нефронов [99].

В прогрессировании нефропатии при ПЭ ассоциированной с АО также одну из ведущих ролей играют гормоны жировой ткани – адипокины [78, 132, 174]. Одним из главных повреждающих агентов является лептин — гормон, участвующий в формировании чувства насыщения. У беременных с АО развивается резистентность к лептину, которая сопровождается его гиперпродукцией [95, 121]. Являясь индуктором органного фиброгенеза, лептин повреждает органы-мишени — миокард, сосудистую стенку, и, в частности, почечную ткань [33, 96, 102]. Под действием переизбытка лептина активируется интратрениальная экспрессия трансформирующего ростового фактора бета и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитах [76, 116].

Также одним из основных звеньев патогенеза нефропатии при ПЭ и АО следует считать эндотелиальную дисфункцию (ЭД). ЭД как местная, так и генерализованная, служит ранним диагностическим маркером поражения почек и сердечно-сосудистой системы [86, 143]. В патогенезе развития ЭД при ПЭ большое внимание, в настоящее время, уделяется гипотезе недостаточной инвазии трофобласта в ранние сроки беременности. Считается, что это приводит к неполноценной перестройке сосудов миометрия и ишемии плаценты, вследствие чего и развивается ЭД. Последствием этого является эндотелиоз, артериальная гипертония, поражение почек, а в тяжелых случаях и полиорганная недостаточность [46, 47, 55, 56]. Выделяемые при этом мощные оксиданты способствуют деструкции эндотелиальных клеток, снижая их противотромботические свойства и вызывая ЭД [11]. Все эти процессы на фоне снижения клубочковой фильтрации, вместе с имеющейся гипергомоцистеинемией, изменяют плазменное и тромбоцитарное звенья

гемостаза в сторону гиперкоагуляции и могут в конечном счете перевести ЭД в эндотелиоз – грозное осложнение, характерное для ПЭ [101, 133, 154]. Следует также отметить, что функциональное состояние почек рассчитывается на основании показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая у беременных определяется только при проведении пробы Реберга-Тареева. Использование расчетных формул определения СКФ во время беременности считается некорректным [46, 56, 133, 152].

РААС занимает ключевое место в поддержании гомеостаза воды и натрия, а также сосудистого тонуса [36, 57]. Несостоятельность эндокринного механизма пополнения и поддержания необходимого внутрисосудистого объема жидкости также способствует нарушению течения беременности, что может выражаться в появлении ПЭ [92, 178]. Но не только РААС принимает участие в регуляции водного и электролитного объема при беременности. Стоит сказать, что в исследовании Hogg K. (2013) отмечена существенная роль раннего увеличения количества кортизола при развитии ПЭ.

ПЭ, осложненная сопутствующим АО сопровождается увеличением активности 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы 1 типа, что приводит к образованию кортизола, ключевого гормона дифференцировки преадипоцитов в адипоциты [11, 135, 183]. Отмечено также, что у женщин с ПЭ и АО нарушается регуляция уровня системных циркулирующих компонентов РААС [104]. Несмотря на повышенное АД, задержку натрия и жидкости, а также увеличение объема циркулирующей крови, активность ренина плазмы и альдостерона остается нормальной или даже несколько повышенной [178]. Подобное нарушение регуляции РААС при ПЭ и АО может быть следствием увеличения образования её компонентов [103]. При АО происходит увеличение выработки и секреции различных адипокинов, компонентов РААС, прежде всего, в висцеральном жире [105, 112]. Повышена активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [183], значительно увеличено содержание АТ II в жировой ткани человека и культуре адипоцитов человека *in vitro*. В жировой ткани человека имеются рецепторы для ренина [84], которые опосредованно

участвуют в локальном синтезе АТ I из ангиотензиногена; в адипоцитах повышена экспрессия рецепторов к АТ II типа 1 (АТ1 рецепторов) [105]. Высокая активность РААС, в свою очередь, приводит к увеличению массы жировой ткани. В частности, трансгенные мыши, чрезмерно экспрессирующие ангиотензиноген только в жировых клетках, демонстрировали повышение уровня ангиотензиногена в крови, развитие гипертонии и увеличение массы жировой ткани [188]. Тканевой АТ II по сути выполняет функцию фактора роста для адипоцитов [53, 69, 130, 160]. Активность тканевой РААС тесно связана с продукцией адипокинов жировой тканью. Показано, например, что АТ II вызывает экспрессию лептина в адипоцитах [166]. Было высказано предположение, что такая активность свойственна только локально синтезируемому АТ II в отличие от системного АТ II [188]. При ожирении, особенно при абдоминальном его варианте, очень часто наблюдается активация симпатической нервной системы [140, 141, 176]. При снижении веса активность симпатической нервной системы уменьшается [176]. Повышению активности симпатической нервной системы при ожирении способствует наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Инсулин блокирует секрецию ангиотензиногена адипоцитами, что, при избытке инсулина, провоцируемого контринсулярными гормонами беременности и ожирением, и наследственным дефекте метаболизма ангиотензиногена, может способствовать развитию ПЭ, при которой часто наблюдается резистентность к инсулину [103].

Инсулин также может повышать активность симпатoadреналовой системы сам по себе, но отчасти это может быть связано с действием лептина. Лептин увеличивает активность симпатической нервной системы, особенно в почках. Это приводит, с одной стороны, к высокому сердечному выбросу и увеличению частоты сердечных сокращений, а с другой - к повышению реабсорбции натрия и увеличению внутрисосудистого объема крови. Установлено присутствие взаимосвязи между РААС и симпатической нервной системой. С активацией симпатической нервной системы связывают усиление секреции ренина в почках,

и происходит это независимо от внутрпочечной системы, регулирующей секрецию ренина почками [128, 188].

Отдельно следует подчеркнуть роль АПФ в патогенезе акушерских осложнений у женщин с ожирением, поскольку хорошо известно, что этот фермент является одним из ключевых в ремоделировании спиральных артерий при беременности. Здесь уместно отметить исследование, касающиеся активности АПФ при нормальной и осложнённой беременности. Показано, что в норме содержание фермента в плазме крови беременных постоянно нарастает к III триместру. У беременных, с развившейся впоследствии ПЭ, содержание АПФ в плазме крови во II триместре оказалось значительно ниже нормы [57].

Учитывая вышеизложенное, вполне логично предположить, что в основе ПЭ лежит наследственный (генетический) дефект метаболизма, определяющий особенность РААС, приводящую к недостаточной активности ангиотензина II, и, как следствие этого, к уменьшению секреции альдостерона, снижению активности симпатoadреналовой системы, повышению тонуса блуждающего нерва и уменьшению секреции антидиуретического гормона (АДГ).

1.3 Влияние преэклампсии на регуляцию кровообращения и процессы адаптации у женщин с алиментарным ожирением.

Как известно, по мере развития беременности сердечно-сосудистая система женщин подвергаются воздействию комплекса гормональных и механических факторов. В этих условиях достижение режима оптимального функционирования организма беременных обеспечивается включением адаптационных механизмов. С этих позиций беременность можно рассматривать как состояние адаптации систем организма женщины к проявлениям гормональной активности фетоплацентарной системы [136, 147].

Бесспорно, что адаптация – это способность организма осуществлять нормальную жизнедеятельность, выполнять свои функции и поддерживать внутренний гомеостаз в условиях изменений внешней и внутренней среды, действия различных патогенных факторов [21, 51, 52]. Чтобы «решить» эту проблему, организму необходим запас функциональных резервов –

информационных, энергетических и метаболических ресурсов, расходование которых сопровождается их постоянным восполнением. Информационный, энергетический и метаболический ресурсы взаимосвязаны в единую приспособительную реакцию и имеют структурную основу [2, 12]. Чем выше функциональные резервы, тем ниже степень напряжения этих структур, необходимая для поддержания гомеостаза. Это следует из самого понимания свойств резервов, как потенциальной способности тех или иных систем увеличивать интенсивность своей работы, а не рассматривать резервы с точки зрения физического наличия запасов.

Важно отметить способность центральных механизмов регуляции обеспечивать реакции компенсации, то есть при недостатке функциональных резервов одной из систем активизировать их расход другой, связанной с ней системой, что позволяет достичь необходимого конечного результата другими путями [49].

Адаптационные процессы при беременности обеспечиваются, в основном, вегетативной нервной системой (ВНС), способствуя профилактике гестационных осложнений у матери. В условиях беременности пусковым механизмом адаптации является энергетический механизм, а универсальным маркером адаптационно-приспособительных реакций организма беременной является сердечно-сосудистая система. Регулируемая нейрогуморальным комплексом с участием ВНС, система кровообращения позволяет косвенно судить и о динамике метаболических изменений организма [71]. Так при нормально протекающей беременности преобладающим типом центральной гемодинамики является эукинетический тип кровообращения [120]. При ПЭ и АО система адаптации организма беременных испытывает наибольшую напряженность, что находит свое отражение в особенностях гемодинамики. Одним из ранних проявлений ПЭ является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока на фоне генерализованного артериолоспазма [18, 37, 44]. Ряд авторов выявили зависимость вероятности развития тяжелой ПЭ от вариантов гемодинамики [94, 108, 134, 179]. Так, ПЭ чаще встречается при гипокинетическом варианте циркуляции: если в 12 недель

гестации выявляется гипокинез, то ПЭ развивается в 2 раза чаще, чем при эукинезе [20]. И наоборот, большинство беременных с уже развившейся ПЭ имели гипокинетический вариант циркуляции. У женщин с ПЭ средней степени отмечается повышение тонуса церебральных сосудов, снижение их кровенаполнения, что является защитной реакцией в ответ на гипертензию, в результате чего снижается общемозговой кровоток и нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения [48, 165]. Недостаток жидкости, в том числе и внутрисосудистой при ПЭ, сопровождается самыми низкими объемными показателями при гипокинетическом варианте гемодинамики, которые в течение беременности продолжают прогрессивно снижаться. Также, при гипокинезе определяются наиболее высокие цифры общего периферического сосудистого сопротивления. У женщин с ПЭ и АО прослеживаются напряжение адаптационных реакций кровообращения с нарушением корреляционных механизмов функциональной активности вегетативной и нейрогуморальной систем [26].

Указанные гемодинамические изменения неизменно вносят свои коррективы в составляющие азотовыделительной функции почек и СКФ. [55,56]. Следовательно, без знания специфики влияния перестройки гемодинамики во время беременности, в том числе на показатели СКФ и креатинина сыворотки крови время, которое можно было бы использовать для коррекции гомеостаза беременной с ПЭ оказывается упущенным, а диагностика часто происходит при прогрессировании почечного повреждения, когда, как правило, уже поздно повлиять на ситуацию [125, 152].

Таким образом, показатели СКФ менее 100 мл/мин и креатинина сыворотки крови более 85 мкмоль/л у беременных являются основанием для тщательного нефрологического обследования, включая исследование функции почек [43, 46, 55, 56].

Еще один этап адаптационного процесса связан с напряжением регуляции механизмов адаптации [52]. В этой связи интересен сам гестационный процесс, эффективность которого в первую очередь определяется состоянием механизмов

регуляции [67]. При возникающих осложнениях, в частности у беременных с АО гестационный процесс сопровождается механизмами специфической адаптации. При пролонгировании осложнений гестации и возникновении стрессовой ситуации включается индивидуальная фенотипическая адаптация – стресс-синдром по Селье. Подключается и долговременная адаптация, зафиксированная молекулярной памятью, что и соотносит, например, эклампсию, к группе сосудистых болезней адаптации. При наличии патологических процессов или осложнений беременности, формируются катоксические программы адаптации [74]. Этиопатогенетические звенья ПЭ и АО имеют множество точек соприкосновения связанных с дисбалансом механизмов регуляции. Это и дисбаланс регуляции сосудистого тонуса, эмоциональных и вегетативных функций, нарушение функции гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса способствуют развитию ПЭ [3]. Нарушения процесса адаптации, возникающие при ПЭ, в немалой степени зависят и от функционального состояния ВНС, поскольку она играет важную роль в создании оптимальных условий для развития беременности [7].

При АО снижена активность всех уровней сложной нейрогормональной регуляции родовой деятельности, внутренняя пусковая система к концу беременности остается несовершенной, и при отсутствии сформированной родовой доминанты наступает перенашивание беременности [79]. Нарушение регулирующего влияния центральной и вегетативной нервной системы у этой категории беременных является одной из причин аномалии родовой деятельности. Так при снижении тонуса ВНС наблюдается слабость родовой деятельности, при дискоординации имеет место перевозбуждение симпатико-адреналовой системы [32, 70]. В связи с этим, нередко, у женщин с АО причиной абдоминального родоразрешения являются упорная слабость родовой деятельности, клинически узкий таз и поздние децелерации, как признак прогрессирующей гипоксии плода при оценке его сердечного ритма [67]. Неудовлетворительная адаптация проявляется и острой гипоксией в родах [74]. Состояние вегетативного обеспечения материнского организма в условиях физиологии и различного генеза

ожирения однотипно отражается на анализируемых параметрах у новорожденных, формируя более высокий риск напряжения адаптивных реакций [7]. У женщин с АО в течение всего гестационного периода на клеточном, системном и межсистемном уровнях выявлен диссонанс между физиологическим характером раздражителя (беременность) и неадекватным, избыточным реагированием механизмов адаптации. Такие условия существенно влияют на качество антенатальной жизни плода, изменяют его биологические ритмы и повышают двигательную активность, увеличивают частоту плацентарной недостаточности и гипоксии [24, 82].

1.4 Основополагающие принципы терапии преэклампсии.

На сегодняшний день одной из основных мер профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности является только адекватная и своевременная оценка степени тяжести ПЭ, эффективная симптоматическая терапия, выбор оптимального времени и способа родоразрешения беременных [31].

Основные компоненты терапии при ПЭ это, прежде всего, раствор сернокислого магния, , противосудорожная (бензодиазепины), гипотензивная терапии (монотерапия).

Лечение проводят обязательно под контролем диуреза (не менее 30 мл/ч). В применяемом алгоритме средством первой линии терапии при лечении ПЭ является сульфат магния [110]. Незаменимость магнезии при лечении ПЭ и, как следствие, широкое применение во всем мире связаны с её противосудорожным эффектом. Преимущество сернокислого магния в лечении ПЭ обусловлено способностью ионов магния блокировать кальциевые каналы мембран гладкомышечных клеток, в частности, стенок сосудов и кардиомиоцитов. Через блокаду кальциевых каналов сульфат магния приводит к дилатации сосудов, улучшает кровообращение в системе «мать — плацента — плод» и церебральный кровоток [115]. Сернокислый магний обладает и другими важными эффектами: повышает уровень простациклина, подавляет синтез тромбоксана A₂, оказывает противосудорожный эффект, имеет седативное и диуретическое действие. Еще

одним возможным механизмом действия магния сульфата является повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови, сниженного у женщин с ПЭ [30, 45]. Увеличение потребности в ионах магния при увеличении степени тяжести ПЭ связано не только с необходимостью более сильного терапевтического воздействия, но и со снижением способности почек к реабсорбции ионов магния при тяжелой степени ПЭ [63, 81].

Эффект магниальной терапии при лечении ПЭ и значительное снижение материнской смертности показаны в известном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MAGPIE (2007), в котором лечение магнием в два раза уменьшало риск развития ПЭ.

При сравнении эффективности магниальной терапии относительно антиконвульсантов (диазепам, фенитоин, литический коктейль) была продемонстрирована ее высокая эффективность в профилактике и лечении ПЭ по сравнению с последними [150]. Было показано, что терапия сульфатом магния ведет к устойчивому уменьшению частоты судорог и снижению материнской смертности [93, 107, 150, 167, 169]. При сравнении эффекта магниальной терапии и литических смесей также было показано преимущество магния сульфата, так как он оказался более эффективным в предотвращении повторных судорожных припадков, в меньшей степени угнетал дыхательную функцию и эффективнее устранял случаи продолжающихся судорог, кроме того, при его использовании реже наблюдались случаи перинатальной смертности [148].

Стандартная дозировка магния в качестве антиконвульсанта предусматривает применение нагрузочной дозы в 4-6 г в/в с последующим назначением поддерживающей в/в инфузии 1–2 г/час [16, 110, 117, 148, 157]. Однако есть данные об эффективности половинных доз препарата для предупреждения судорог и снижения смертности с 16% до 8% [173].

В тоже время использование ГЭК в составе комплексной терапии у пациенток с ПЭ средней тяжести обусловлено необходимостью ликвидировать сложные и разнообразные гемодинамические нарушения: интерстициальный отек, особенно если имеется легочная гипергидратация (следовательно, и высокая

преднагрузка на сердце), ликвидировать гиповолемию, сочетающуюся с высокой постнагрузкой [60]. Однако применение ГЭК в разных странах остается предметом многочисленных споров и дискуссий. Результаты некоторых исследований указывают на то, что применение ГЭК может способствовать прогрессированию почечной недостаточности или вызывать морфологические изменения почечной ткани [139, 149, 181]. Эти выводы не могут быть отнесены ко всем видам ГЭК и относятся в первую очередь к септическим пациентам хирургического профиля [97, 114]. В исследованиях с применением ГЭК 130/0,4, который быстро метаболизируется и выводится из организма, у пациентов группы риска по почечной недостаточности (предшествующая почечная недостаточность средней и тяжелой степени, пожилые пациенты, терапия высокими дозами ГЭК при черепно-мозговой травме) нежелательных эффектов со стороны почек зарегистрировано не было. Sakr и соавт. (данные проспективного исследования Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study) изучали эффекты ГЭК на почечную функцию у 1057 больных в критическом состоянии. Показаниями для заместительной почечной терапии являлись причины, не связанные с инфузией ГЭК, такие как рак крови, сепсис, сердечно-сосудистая недостаточность и изначально нарушенная функция почек. Инфузия ГЭК не влияла на функцию почек и не приводила к необходимости проведения заместительной почечной терапии. Godet и соавт. применяли ГЭК 130/0,4 (6%, C2/C6>8) и 3% раствор желатина у пациентов, с предшествующей почечной недостаточностью, подвергшихся хирургическому вмешательству на брюшном отделе аорты [159]. Применение ГЭК 130/0,4 и желатина было одинаково безопасно, периоперационное применение ГЭК 130/0,4 не приводило к прогрессированию почечной недостаточности у пациентов с предшествующим повреждением почек по сравнению с желатином [145].

Существуют данные о том, что 6% раствор ГЭК, применяемый при ПЭ у беременных, не только стабилизирует, но и восстанавливает тромбоцитарное звено системы гемо- и гомеостаза на клеточном уровне. ГЭК имеют свойства, присущие только им: не вызывают дополнительной активации системы

комплемента; не влияют на экспрессию поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток, предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров, снижают количество циркулирующих адгезивных молекул [22, 90]. Данные литературы свидетельствуют о том, что препараты ГЭК (волювен, рефортан) наиболее полно отвечают требованиям, предъявляемым к идеальному плазмозамещающему препарату. Кроме того, они улучшают маточно-плацентарный кровоток и способствуют устранению артериолоспазма [90]. Это дает основание рекомендовать их для проведения интенсивной терапии гестозов, терапии дефицита внутрисосудистого объема (предоперационная подготовка беременных женщин с признаками гемоконцентрации и гиповолемии, с нарушением плацентарного кровообращения [90].

Гипотензивные средства — необходимое звено в терапии ПЭ, они в два раза снижают риск тяжелой гипертензии, но не уменьшают риск развития ПЭ. Отсутствуют доказательства влияния гипотензивных средств на перинатальную смертность, преждевременные роды и частоту задержки развития плода [83, 109]. Решение о назначении антигипертензивной терапии принимается в индивидуальном порядке. Выбор препарата должен быть основан на опыте применения в конкретном учреждении и отсутствии отрицательного влияния на плод [16, 17].

Вопрос о продолжительности лечения ПЭ тяжелой степени и сроках родоразрешения является одним из наиболее спорных. Тяжелая ПЭ, как угрожающее жизни состояние, не может быть вылечена, следовательно, требует терминативной беременности. Однако контраргументом в клинической практике является состояние новорожденного, которое определяется не только и не столько тяжестью течения ПЭ, сколько сроком гестации, при котором было произведено родоразрешение.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Клиническая характеристика групп больных

Диссертационная работа выполнена на базе родильного дома №5 г. Ростов-на-Дону в период с 2011 по 2014 год. Проводимое исследование соответствовало всем международным и этическим нормам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям, о чем свидетельствует «разрешение на проведение исследования», полученное от этического комитета Ростовского государственного медицинского университета от 24.10.2013г., №15/13.

Проведено ретро- и проспективное обследование 93 беременных женщин в сроке гестации 37-40 недель. Из них первую (I) группу составили 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью (ФБ). Следует отметить, что I группа была введена только для оценки исходного фона. Вторую группу (II) составили 63 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением (ПЭССТ АО). Средний возраст в обеих группах пациенток составил $28,6 \pm 0,5$ и $29,7 \pm 0,6$ лет соответственно.

Критериями включения женщин в эти группы были: отсутствие до настоящей беременности в анамнезе органических поражений сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы. Для второй группы, кроме вышеперечисленных критериев, дополнением служило увеличенный индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 .

Критериями исключения из исследования в обеих группах послужило наличие у обследуемых фоновых заболеваний, предполагающих к развитию ПЭ: патологических образований почек (пороков развития, в том числе врожденных, опухолей почек, мочекаменной болезни), наличие до беременности у женщин патологических анализов, характеризующих нарушенную функцию почек.

Перед родоразрешением в первой группе женщин проведение сопроводительной терапии не потребовалось. Во второй группе женщин подготовка к родоразрешению носила целенаправленный характер и была сконцентрирована как на снижение осложнений, обусловленных ПЭ в целом, так и на улучшение функционального состояния почек. С целью оптимизации подготовки к родоразрешению, во второй группе женщин проведено рандомизированное исследование с использованием таблиц случайных чисел. В этой группе беременные были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу (группа IIa) вошли 30 беременных с ПЭССТ АО, которым проводили магниальную и сопроводительную инфузионную терапию, соответствовавшую рекомендациям большинства авторов монографий и клинических протоколов [16, 110, 117, 148, 157]. Доза сернокислой магнезии, зависела от величины среднего динамического давления (СДД). При повышении СДД 120 и более мм.рт.ст. магниальная терапия проводилась из расчета $2 \pm 0,2$ г сухого вещества в час. Скорость внутривенного введения препарата составляла не более 10,0 мл/час. Максимальное введение 25% раствора магнезии составляло не более 12 г/сутки. Инфузионная терапия предусматривала использование нормоволемической гемодилюции с контролируемой артериальной нормотензией, заключающейся в сочетании внутривенного введения гемодилютанта. Также в стандарт лечения входило применение антагонистов кальция, альфа-адреномиметиков, ганглиоблокаторов, вазодилататоров.

Во второй подгруппе (группа IIб) 33 женщинам с ПЭССТ АО перед подготовкой к родоразрешению предварительно определяли клиренс осмотически свободной воды и коллоидно-онкотическое давление крови. Если клиренс осмотически свободной воды составлял менее - 0,45 мл/мин, а коллоидно-онкотическое давление - менее 18 мм.рт.ст., то терапию начинали с внутривенного введения гемодилютанта в дозе 6,5 мл/кг/сутки и скоростью – 350 мл/ч.

Сразу после окончания инфузии, начинали введение 25% раствора сернокислой магнезии шприцевым дозатором в дозе 0,75 мл/кг/сутки и скоростью

2,8 мл/ч. Лечение во всех подгруппах проводили в течение суток. Патент на изобретение № 2549668.

2.2. Методы исследования.

Все женщины были обследованы с использованием общепринятых клинических и лабораторных методов исследования, соответствующих отраслевым стандартам объёмов обследования в акушерстве, принятых в Российской Федерации. Стандарт обследования беременных выполнялся в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012г. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»

Диагностика ПЭ осуществлялась согласно клиническим и лабораторным критериям ВОЗ (1989), в соответствии с МКБ 10-го пересмотра (1999) и с учетом предложения Президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов (2005). Тяжесть диагностированной ПЭ оценивали по шкале Гоеке в модификации Г.М. Савельевой, учитывающей как степень проявления заболевания, так и его длительность. ПЭССТ диагностировали при сумме 8-11 баллов. Диагноз ПЭ устанавливался при наличии: - двух основных критериев (АГ и протеинурия), - одного основного критерия любой степени и дополнительного критерия.

Все обследуемые консультированы терапевтом, окулистом, невропатологом и при необходимости другими специалистами с учетом выявленной патологии.

Для реализации поставленных задач у всех беременных в динамике выполнены рутинные общеклинические и специализированные биохимические анализы крови и мочи, комплекс анамнестических, инструментальных и статистических методов исследования. Это позволило оценить общее состояние беременных, клинические параметры течения ПЭ, степень ее тяжести, состояние различных органов и систем, характер распределения жировой ткани.

Методы инструментального обследования включали стандартный набор, выполняемый беременным в стационаре.

- измерение артериального давления (АД);
- электрокардиография (ЭКГ);
- кардиотокография плода (КТГ);
- доплерография фето-плацентарного комплекса;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) почек;
- антропометрия.

Забор крови для специальных биохимических исследований производили утром натощак в сухие пробирки BD Vacutainer (фирма «Becton Dickinson International», США). Оценку скорости клубочковой фильтрации (Ссr) осуществляли при помощи пробы Реберга-Тареева. Мочу собирали в виде двухчасовых порций, в каждой из которых определяли минутный диурез (V) и концентрацию креатинина, получая два значения скорости клубочковой фильтрации. Параллельно СКФ оценивали по формулам Cockcroft-Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study (6–v MDRD). О состоянии тубулярной функции почек судили по концентрации β_2 –микроглобулина мочи, определяемого с помощью стандартного набора фирмы «Orgentec» (Германия). Определяли осмолярность плазмы (Osm_{pl}) и мочи (Osm_u) – осмометром «Vapro 5600» фирмы «Wescor, Inc», США, с последующим расчётом концентрационного коэффициента (K_K), клиренса осмолярности (Co_{sm}) и клиренса свободной воды (C_{H_2O}).

Методики исследования антропометрических данных включала.

1. Проведение измерения массы тела и роста.
2. Определение индекса массы тела (ИМТ), по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$
 В соответствии со значениями ИМТ рекомендованными ВОЗ (1997), устанавливали степень ожирения.

Также исследовали (по формуле Sjostrom C.D. et.al., 1997):

4. Отношение объема талии к объему бедра – ОТ/ОБ (см);
5. Объем общей жировой ткани – ООЖТ (л):

$$\text{ООЖТ(л)} = 1,36 \cdot \text{М тела(кг)} / \text{рост(м)} - 42,0;$$

6. Массу общей жировой ткани – МОЖТ (кг):

$$\text{МОЖТ (кг)} = \text{ООЖТ} \cdot 0,923;$$

7. Массу безжировой ткани – МБТ (кг):

$$\text{МБТ (кг)} = \text{М тела (кг)} - \text{МОЖТ (кг)}.$$

Методики специальных исследований функциональной активности почек.

1. Для оценки осморегулирующей функции почек на осмометре «Vapro 5600» фирмы «Wescor, Inc», США определяли:

1.1. осмоляльность плазмы (Osm_{pl}) (мосм/кг H_2O);

1.2. осмоляльность мочи (Osm_{u}) (мосм/кг H_2O)

с последующим расчетом:

а) концентрационного коэффициента (K_K)

$$K_K = \text{Osm}_{\text{u}} / \text{Osm}_{\text{pl}};$$

б) осмотического клиренса — Cosm (мл/мин);

$$\text{Cosm} = \text{Osm}_{\text{u}} / \text{Osm}_{\text{pl}} \cdot V$$

в) минутного диуреза — V (мл/мин);

г) клиренса осмотически свободной воды ($\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ мл/мин);

$$\text{C}_{\text{H}_2\text{O}} \text{ мл/мин} = V - \text{Osm}_{\text{pl}} - \text{Osm}_{\text{u}} / \text{Osm}_{\text{u}}.$$

2. Тубулярную функцию почек оценивали по концентрации β_2 – микроглобулина в моче.

3. Скорость клубочковой фильтрации (Ccr) осуществляли при помощи пробы Реберга-Тареева. Мочу собирали в виде двухчасовых порций, в каждой из которых определяли минутный диурез (V) и концентрацию креатинина, получая два значения скорости клубочковой фильтрации.

Параллельно Ccr оценивали по формулам Cockcroft-Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study (6-v MDRD).

Методики специальных биохимических исследований.

Исследовали содержание гормонов – ренина, ангиотензина II (АГ-II_{пл}), альдостерона_{пл}, (РААС), гормонов, участвующих в липидном обмене – лептина, инсулина.

В качестве оценки неспецифической адаптационной реакции женщин на формирование ПЭ изучен стресс-гормон – кортизол_{плл}, который определяли радиоиммунным методом («Immunotech», Чехия).

У всех исследуемых определялась экскреция ангиотензина II (АГ-II_м), альдостерона_м и кортизола_м. Содержание гормонов в плазме крови и моче определяли стандартными наборами для иммуноферментного анализа «DRG» (Германия) и «DVC» (Германия). Формирование системного воспалительного ответа оценивали с помощью β_2 -микроглобулина в плазме крови. Концентрацию β_2 -микроглобулина в плазме крови (β_2 -МГпл) и моче (β_2 -МГм) определяли с помощью стандартного набора фирмы «Orgentec» (Германия).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА) с определением показателя НОМА–IR (D. Matthews и соавт., 1985). Исходя из концентрации инсулина и глюкозы рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА–IR по формуле:

$$\text{ИРИ (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5,$$

где ИРИ - иммунореактивный инсулин; норма индекса НОМА–IR - $<2,77$.

Концентрацию общего белка, креатинина и гликемии определяли на анализаторе Cobas с 111 «Roche» (Швейцария).

Коллоидно-онкотическое давление крови оценивали по формуле:

$$\text{КОД} = 0,521 \cdot \text{ОБП} - 11,4;$$

где ОБП – общий белок плазмы.

Забор крови для биохимических исследований производили утром натощак в сухие пробирки BD Vacutainer (фирма «Becton Dickinson International», США).

Методики исследования адаптационных реакций кровообращения.

В число исследуемых гемодинамических показателей, характеризующих адаптационные процессы кровообращения, вошли:

1. Частота сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹);
2. Систолическое артериальное давление (АДс, мм.рт.ст.);
3. Диастолическое артериальное давление (АДд, мм.рт.ст.);

4. Среднее динамическое давление (СДД, мм.рт.ст.), рассчитывали по формуле Хикэма:

$$\text{СДД} = \text{АДд} + 1/3(\text{АДс} - \text{АДд});$$

5. Потребление миокардом кислорода оценивали по показателю двойного произведения (ДП).

$$\text{ДП} = \text{ЧСС} (\text{мин}^{-1}) \cdot \text{АДс} (\text{мм.рт.ст.}) / 100;$$

ДП является одним из чувствительных индексов определения потребности миокарда в кислороде. Если у больных величина ДП не превышает 12 000 у.е., то уровень потребления миокарда кислородом является адекватным;

6. Ишемический индекс (ИИ), который рассчитывался по формуле:

$$\text{ИИ} = \text{СДД} / \text{ЧСС};$$

ИИ является более чувствительным индексом, указывающим также на гипоксию миокарда;

7. Тонус вегетативной нервной системы оценивался по вегетативному индексу Кердо (ВИК). Индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{ВИК} = (1 - (\text{АДд} / \text{ЧСС})) \cdot 100;$$

При полном «вегетативном равновесии» (эйтония) сердечно-сосудистой системы $\text{ВИК} = 0$. Если коэффициент имеет знак минус, то повышен парасимпатический тонус, если коэффициент положительный, то преобладают симпатические влияния (Вейн А.М. и соавт., 1981; Берсенев В.А., 1990);

8. Индекс функциональных изменений (ИФИ), характеризующий уровень функционирования системы кровообращения и определения ее адаптационного потенциала (Берсенева А.П., 1991).

$$\text{ИФИ} = 0,011\text{ЧСС} + 0,014\text{АДс} + 0,008\text{АДд} + 0,014\text{В} + 0,009\text{МТ} - 0,009\text{Р} - 0,27,$$

где Р – рост, МТ – масса тела В – возраст;

Оценка адаптации системы кровообращения приведена в таблице №1.

**Оценка уровня функционирования системы кровообращения
(адаптационного потенциала) по ИФИ**

Уровень функционирования (адаптационный потенциал)	Значения ИФИ (в баллах)
Удовлетворительная адаптация	до 2,59
Напряжение механизмов адаптации	2,60 - 3,09
Неудовлетворительная адаптация	3,10 - 3,49
Срыв адаптации	3,50 и выше

9. Тип саморегуляции кровообращения (ТСК), определение которого дает возможность оценивать уровень напряжения в регуляции сердечно-сосудистой системы.

$$\text{ТСК} = \text{АДд} \cdot 100 / \text{ЧСС};$$

ТСК от 90 до 110 отражает сердечно-сосудистый тип. Если индекс превышает 110, то тип саморегуляции кровообращения сосудистый, если менее 90 – сердечный. Тип саморегуляции кровообращения отражает фенотипические особенности организма. Изменение регуляции кровообращения в сторону преобладания сосудистого компонента свидетельствует, о понижении функциональных резервов.

Методика исследования адаптивных реакций организма.

С целью определения уровня стрессорного воздействия и формирования адаптационных реакций исследовали лейкоцитарную формулу крови. Изучение количественного и качественного состава периферической крови осуществляли на гематологическом анализаторе LH-500 («Beckman Coulter», США) с использованием VCS-технологии. Изучена структура популяций лейкоцитов

(нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов), эритроцитов и тромбоцитов по объему – V (Volume) составляющих их клеток, электрической проводимости – C (Conductivity) и величине лазер-индуцированного светорассеяния – S (Scatter).

По всем индивидуальным пробам крови для определения степени вариабельности всех изменений в каждой популяции лейкоцитов для каждого исследуемого параметра (V, C и S) на основе выдаваемых прибором гистограмм учитывали стандартное отклонение – SD (Standard Deviation) – параметр, количественно характеризующий форму распределения клеток.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Обработка полученных данных выполнялась с помощью специализированных пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований «Excel–2013» («Microsoft», США) и «Statistica 10» («Statsoft», США). Для оценки межгрупповых различий при статистической обработке полученных результатов применяли t-критерий Стьюдента. Данные различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0.05$. При проведении корреляционного анализа считали, что коэффициент корреляции, равный 0.35 отражает слабую степень связи, от 0.36 до 0.5 - умеренную силу связи, от 0.51 до 0.7 – значительную связь и от 0.71 - высокую степень связи параметров. Приведенные в работе таблицы содержат значения $M \pm m$.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И НЕКОТОРЫЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Введение. Ожирение является существенным фактором риска в возникновении различных видов акушерской патологии. Характерно, что беременность на фоне ожирения в 78-100% случаев осложняется ПЭ, с присущим упорным течением и тяжелыми клиническими проявлениями, непосредственно зависящими от степени ожирения. Это поясняется нарушением адаптивных и компенсаторно-регуляторных механизмов беременных, дискоординацией нейрогуморальных отношений, развитием дисметаболического синдрома.

3.1 Особенности акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением

Менструальная функция

Проведенный анализ становления менструальной функции у женщин I группы выявил, что средний возраст наступления менархе в I группе составил $13,7 \pm 0,5$ лет, во II группе - $14,7 \pm 0,4$ лет.

Возраст наступления первой менструации у большинства женщин первой (14 пациенток – 73,7%), второй (43 женщины – 89,6%) групп приходился на – 11 – 14 лет, позднее менархе наблюдалось у 3 (15,8%) пациенток первой группы и у 4 (8,3%) - второй группы (таблица №2).

Возраст наступления менархе у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени с алиментарным ожирением (M±m)

Группы Возраст	I группа		II группа	
	n= 30	M±m	n=63	M±m
до 11 лет	3	7,5±1,4	6	9,6±1,2
11 – 14 лет	26	86,7±2,8	45	72,5±2,5*
15 лет и более	2	5,7±2,1	12	17,8±2,3*

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе (P <0,05)

Анализ полученных данных показал, что наступление менархе в возраст 11-14 лет было достоверно ниже во второй группе по отношению к первой (P <0,05). В свою очередь, наступления менархе в возрасте старше 15 лет был достоверно выше во второй группе (P <0,05).

Характер менструального цикла

Менструальный цикл у большинства пациенток первой группы, в основном, был регулярный и нормопонирующий в 80%, у пациенток второй группы – в 77,7%. Данные о характере и особенностях менструальной функции в двух группах отражены в таблице № 3.

Таблица 3

Характер менструального цикла у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени с алиментарным ожирением ($M\pm m$)

Характер МЦ / Группы	I группа		II группа	
	n= 30	$M\pm m$	n=63	$M\pm m$
Нормопонирующий	24	$80,2\pm 2,1$	49	$76,5\pm 1,8$
Антепонирующий	2	$6,7\pm 0,8$	5	$8,2\pm 0,7$
Постпонирующий	3	$9,6\pm 0,03$	6	$9,2\pm 0,05^*$
Нерегулярный МЦ	1	$3,4\pm 0,3$	3	$6,0\pm 0,8^*$

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Также нами было исследованы и проанализированы нарушения менструального цикла, которые были у женщин первой и второй групп до наступления настоящей беременности (таблица № 4).

Таблица 4

Нарушения менструального цикла до наступления настоящей беременности у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени с алиментарным ожирением ($M\pm m$)

показатель / группы	I группа		II группа	
	n= 30	$M\pm m$	n= 63	$M\pm m$
Альгодисменорея	2	$7,8\pm 0,8$	6	$9,2\pm 0,6$
Альгогипоменорея	3	$6,7\pm 1,4$	8	$12,6\pm 1,6^*$
Альгогиперменорея	1	$4,1\pm 0,5$	3	$5,2\pm 0,4$
Гипоменорея	0	-	5	$8,1\pm 1,6$
Гиперменорея	0	-	6	$9,6\pm 0,8$
Без патологии	24	$81,3\pm 3,2$	35	$55,2\pm 4,3^*$

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Из результатов обследования, представленных в таблице 4, видно, что у женщин I группы было меньшее число нарушений менструального цикла, чем во II группе. Однако достоверное увеличение было зафиксировано только у женщин с альгогипоменореей во II группе ($p < 0,01$). Также, в I группе было достоверно больше женщин, не имевших нарушений менструального цикла ($p < 0,01$).

Частота и характер гинекологических заболеваний у исследуемых пациенток в обеих группах приведены в диаграмме № 1 и таблице №5

Диаграмма 1



Таблица 5

Характеристика гинекологических заболеваний у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени с алиментарным ожирением ($M \pm m$)

Показатель	I группа		II группа	
	n= 30	$M \pm m$	n= 63	$M \pm m$
Хронический сальпингит и оофорит	2	$6,4 \pm 1,1$	9	$14,3 \pm 2,8^*$
Хроническая воспалительная болезнь матки (метроэндометрит)	3	$9,7 \pm 1,2$	8	$12,6 \pm 2,1$
Миома матки	1	$3,2 \pm 0,8$	11	$17,4 \pm 4,2^*$
Кисты яичников	4	$13,4 \pm 1,4$	14	$22,1 \pm 3,2^*$
Воспалительные болезни шейки матки	3	$9,6 \pm 1,4$	12	$19,3 \pm 3,6^*$
Без патологии	17	$57,6 \pm 12,4$	9	$14,2 \pm 4,8^*$

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Из представленной выше таблицы видно, что подавляющее большинство гинекологических заболеваний приходилось на II группу. Достоверных характер изменений приходился на такие заболевания, как хронический сальпингит и оофорит ($P < 0,05$), миома матки ($p < 0,05$), кисты яичников ($p < 0,05$), воспалительные болезни шейки матки ($p < 0,05$).

Детородная функция

Паритет беременностей и родов у исследуемых женщин представлен в таблице №6 и №7.

У 8 пациенток (42,1%) первой группы и у 15 (31,3%) женщин второй группы в анамнезе не было беременностей. Большинство женщин первой (57,9% - 11 женщин) и второй (68,8% - 33 женщины) групп имели 1 и более беременность. Среднее количество беременностей в первой и во второй группе достоверно не отличалось ($p > 0,05$). Анализ результатов исследования показал, что в абсолютных цифрах в I группе первобеременные и первородящие составили 9, а во II - 24 человека. Повторнобеременные и первородящие 10 и 21 женщина соответственно. Повторнородящие в первой группе составили 11 беременных и во второй группе 18. Однако в процентном соотношении распределение носило относительно равномерный характер в обеих группах исследуемых.

Таблица 6

Количество беременностей у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени с алиментарным ожирением ($M \pm m$)

Количество беременностей \ Группы	I группа		II группа	
	n= 30	$M \pm m$	n= 63	$M \pm m$
0	7	$23,3 \pm 0,3$	14	$22,2 \pm 0,6$
1	9	$29,8 \pm 0,6$	18	$28,6 \pm 0,4$
2	8	$26,7 \pm 1,8$	12	$19,1 \pm 2,1^*$
3	4	$13,3 \pm 0,7$	10	$15,7 \pm 0,9^*$
4 и более	2	$6,8 \pm 1,6$	9	$14,3 \pm 2,8^*$

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Распределение по количеству родов в анамнезе представлено в таблице №7

Таблица 7

Количество родов у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени с алиментарным ожирением ($M \pm m$)

Группы Количество	I группа		II группа	
	n= 30	$M \pm m$	n= 63	$M \pm m$
0	14	46,6±0,8	28	44,5±0,7
1	8	26,6±1,7	22	34,7±2,1*
2	3	9,8±0,8	8	12,7±1,1
3	4	13,4±2,3	3	4,8±1,4*
4 и более	1	3,5±0,08	2	3,2±0,09*

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

В среднем количество родов в анамнезе у пациенток второй группы было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с первой группой.

Течения беременности и родов у пациенток в I группе имело некоторые закономерности. Так, угроза прерывания в первой половине беременности в первой группе была у 2 (6,6±1,1) беременных. Угроза преждевременных родов в I группе была у 1 (3,3±0,5) беременной. Преждевременный разрыв плодных оболочек зафиксирован у 5 женщин I группы (16,9±4,3), аномалии родовой деятельности встречались у 1 роженицы (3,2±0,6), вместе с тем у 2 женщин I группы наблюдалась гипотрофия плода (6,7±0,9). Число кесаревых сечений и эпизиотомий было зафиксировано у 7 (21,4±0,6) и 12 (41,8±10,3) женщин соответственно (таблица №8).

Течение беременности и родов у пациенток II группы имело больший процент осложнений, чем у I группы. Так, угроза прерывания в первой половине беременности во II группе была у 8 (12,7±2,1) беременных и носила достоверный характер по отношению к I группе ($P < 0,05$). Угроза преждевременных родов во II

группе была у 11 ($17,5 \pm 3,4$) беременных и была достоверно выше по отношению к I группе ($P < 0,05$). Преждевременный разрыв плодных оболочек и аномалии родовой деятельности встречались зафиксированы у 5 и 3 женщин II группы соответственно ($7,9 \pm 1,5$; $4,8 \pm 0,8$) и не носили достоверного характера. Вместе с тем, у 11 женщин II группы наблюдалась гипотрофия плода ($17,4 \pm 2,8$) ($P < 0,05$). На этом фоне число кесаревых сечений наблюдалось достоверно выше ($P < 0,05$) у 15 ($21,4 \pm 0,6$), а количество эпизиотомий - 10 ($41,8 \pm 10,3$), хоть и носило достоверный характер, но было несколько ниже во II группе по отношению к I (таблица №8).

Таблица 8

Особенности течения беременности и родов у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени и алиментарным ожирением ($M \pm m$)

Показатель \ Группы	I группа		II группа	
	n= 30	$M \pm m$	n= 63	$M \pm m$
Угроза прерывания беременности	2	$6,6 \pm 1,1$	8	$12,7 \pm 2,1^*$
Угроза преждевременных родов	1	$3,3 \pm 0,5$	11	$17,5 \pm 3,4^*$
Аномалии родовой деятельности	1	$3,2 \pm 0,6$	3	$4,8 \pm 0,8$
Преждевременный разрыв плодных оболочек	5	$16,9 \pm 4,3$	5	$7,9 \pm 1,5$
Гипотрофия плода	2	$6,7 \pm 0,9$	11	$17,4 \pm 2,8^*$
Кесарево сечение	7	$21,4 \pm 0,6$	15	$23,7 \pm 0,8^*$
Эпизиотомия/рафия	12	$41,8 \pm 10,3$	10	$15,9 \pm 3,3^*$

Примечание:

* – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Характер распределения детей по весу в представленных группах отражен в таблице № 9.

Вес детей при рождении у женщин с физиологически протекающей беременностью и преэклампсией средней степени и алиментарным ожирением (M±m)

Группа Показатель	I группа		II группа	
	n= 30	M±m	n= 63	M±m
2000-2500	-	-	3	4,8±0,8
2501-3000	5	16,6±2,5	17	27,0±3,2*
3001-3500	12	40,0±3,5	20	31,7±2,8
3501-4000	7	23,3±0,06	15	23,8±0,05*
4000 и более	6	20,0±3,8	8	12,6±2,6

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе (P <0,05)

Соматический анамнез

Из особенностей соматического статуса у пациенток I группы обращало на себя внимание преобладание хронических заболеваний ЖКТ - 4 (13,3±2,1), анемии - 8 (26,6±4,5) и заболеваний органов дыхания – 6 (20,0±0,8), в меньшем проценте заболеваний аллергического характера – 3 (10,0±2,8) и остеохондроза позвоночника - 2 (6,7±1,6), (таблица № 10, диаграмма № 2).

У женщин во II группе в большей степени отмечалось преобладание хронических заболеваний ЖКТ – 14 (22,2±3,2) (P <0,05), заболеваний органов дыхания – 15 (23,8±0,6) (P <0,05) и аллергических заболеваний - 12 (19,1±2,5) (P <0,05). В меньшем проценте встречались анемии – 9 (14,3±3,2) (P <0,05) и остеохондроз позвоночника – 8 (12,7±2,1), (таблица № 10, диаграмма № 2).

Показатели сопутствующих заболеваний у женщин с физиологически протекающей беременностью и с преэклампсии средней степени тяжести и алиментарным ожирением

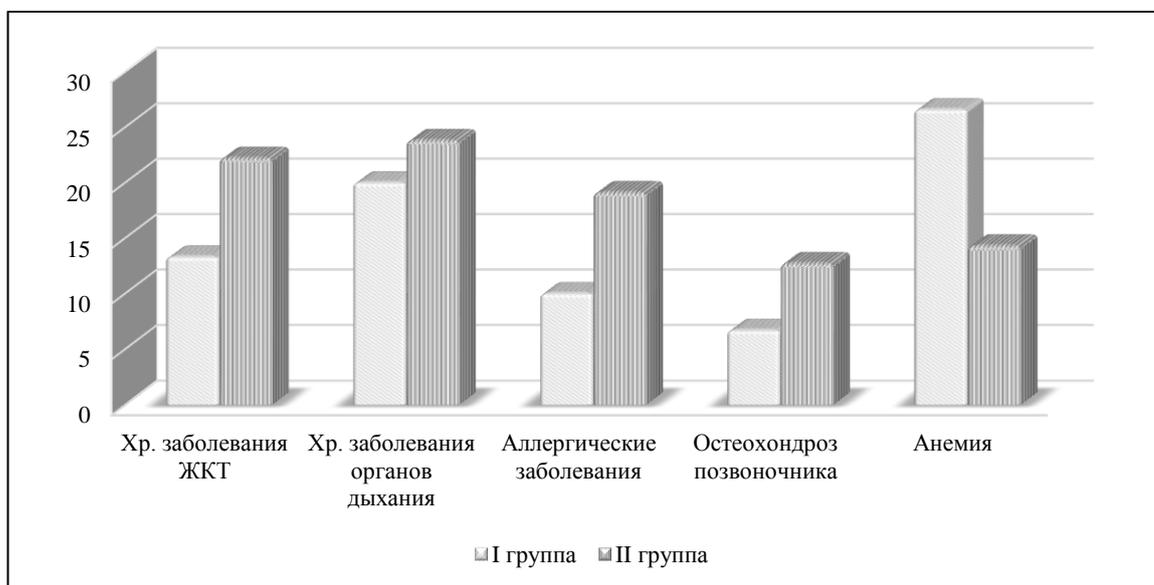


Таблица 10

Характер сопутствующих заболеваний у женщин с физиологически протекающей беременностью и при преэклампсии средней степени тяжести и алиментарным ожирением ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	I группа		II группа	
	n= 30	$M \pm m$	n= 63	$M \pm m$
Хр. заболевания ЖКТ	4	$13,3 \pm 2,1$	14	$22,2 \pm 3,2^*$
Хр. заболевания органов дыхания	6	$20,0 \pm 0,8$	15	$23,8 \pm 0,6^*$
Аллергические заболевания	3	$10,0 \pm 2,8$	12	$19,1 \pm 2,5^*$
Остеохондроз позвоночника	2	$6,7 \pm 1,6$	8	$12,7 \pm 2,1^*$
Анемия	8	$26,6 \pm 4,5$	9	$14,3 \pm 3,2^*$
Не было заболеваний	7	$23,3 \pm 5,2$	5	$7,8 \pm 2,1^*$

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Подводя некоторые предварительные итоги можно отметить, что у женщин II группы в большем количестве отмечались угрожающие преждевременные

роды, новорожденные по преимуществу рождались в большем проценте случаев с синдромом задержки развития. А количество таких осложнений в родах, как преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, высокая частота абдоминального родоразрешения значительно возрастает по отношению к нормально протекающей беременности.

3.2 Клинико-диагностическая оценка антропометрии и некоторые показатели жирового и углеводного гомеостаза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением

Распределение женщин в зависимости от ИМТ во второй группе представлены на диаграмме № 3.

Из них наибольший процент – 87,3% (55) – составили женщины с ПЭ и ИМТ 34,9 – 39,8 кг/м². На втором месте оказались беременные с ПЭ и ИМТ 30 - 34,8кг/м², составляя 12,7 (8) от общего числа.

Диаграмма 3



Использование индекса массы тела, в качестве отличия, и формирования на эти группы исследования, а также применение его, как критерия распределения

пациенток по тяжести состояния и разделения их также на группы по этому признаку не имело успеха.

Интересен анализ антропометрических данных и характер распределения жировой массы, полученные нами у женщин II группы (таблица №11).

Таблица 11

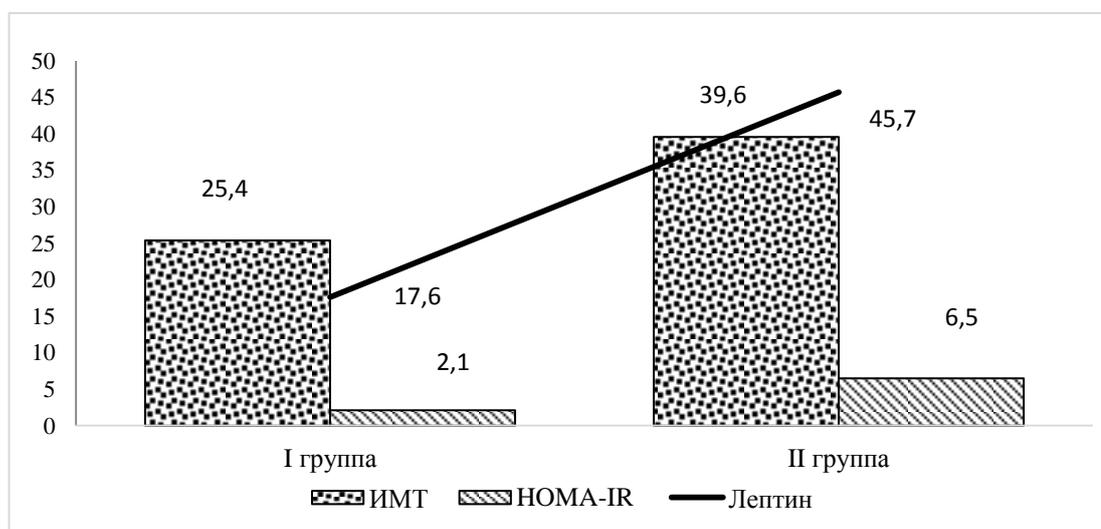
Антропометрические показатели у здоровых беременных, женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	I группа (n= 30)	II группа (n= 63)
ОТ/ОБ (см)	0,5±0,02	1,6±0,01*
ООЖТ (л)	15,7±2,4	45,6±2,7*
МОЖТ (кг)	14,5±1,9	42,1±2,3*
МБТ (кг)	46,5±1,5	67,3±1,2*

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Диаграмма 4

Некоторые показатели жирового и углеводного обмена у здоровых беременных, женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением



Рассматривая результаты антропометрических данных и характер распределения жировой массы, у женщин II группы, было установлено, что нарушение жирового обмена отмечено в 95,3% случаев еще до беременности, а достаточно заметная прибавка в весе – у 55,5% женщин. Значения окружности талии к окружности бедер значительно превышали их, у женщин с I группой.

В отличие от I группы, достоверно увеличивалась МБТ на 44,7% ($P < 0,05$). Так же было установлено, что ИМТ во II группе был достоверно увеличен на 55,9% ($P < 0,05$). На это указывало существенное повышение ООЖТ на 190,4% ($P < 0,05$) и МОЖТ на 190,3% ($P < 0,05$) соответственно.

На этом фоне индекс НОМА-IR превышал норму беременности на 209,5% ($P < 0,05$). Также было отмечено увеличение концентрации лептина в плазме крови на 159,6% ($P < 0,05$) по сравнению с I группой, свидетельствуя о дисфункции метаболизма липидов и углеводного обмена у данной категории пациенток (диаграмма №4). Следовательно, беременность у II группы женщин протекает на фоне значительной интенсификации жирового метаболизма, сопровождающегося как увеличением массы тела, так и процессами дезадаптации к новому нейроэндокринному статусу, обусловленному ПЭ. Вероятно, поэтому, во время беременности концентрация лептина повышается независимо от увеличения веса тела и объема жировой ткани. А выявленное исходное увеличение ИМТ и ОТ/ОБ следует рассматривать, как предикторы инсулинорезистентности и дисфункцию углеводного обмена.

Полученные данные подтверждают мысль о том, что лептин у женщин с II группы увеличивается не только в связи с ожирением, но и играет существенную роль в самом процессе беременности, по-видимому, способствуя поддержанию на адекватном уровне энергетический материнский метаболизм вовремя ПЭ.

Отмеченное нами ранее возникновение инсулинорезистентности у этой группы женщин происходит за счет прямого воздействия АГ-II пл. на β -клетки поджелудочной железы. Специфически блокируя секрецию инсулина и, взаимодействуя с рецепторами АГ-I, АГ-II плазмы крови активирует также и процессы окислительного стресса [77, 127]. На этом фоне происходит

формирование вторичного гиперальдостеронизма, способствующего не только снижению ОЦК и выходу жидкости в экстрацеллюлярное пространство, но и к прогрессированию ожирения подтвержденное и другими исследователями [126, 172]. В свою очередь выявленное повышение концентрации лептина способствует дисфункции тубулярного аппарата почек. Это также подтверждено исследованиями ряда авторов, которые установили, что реализация эффектов лептина происходит за счет рецепторов, расположенных во внутренней зоне мозгового вещества, канальцах и собирательных трубочках [33]. Также проведенные экспериментальные исследования показали, что экзогенное введение лептина, приводит к формированию гломерулосклероза и развитию протеинурии [33].

В этой связи складывается впечатление, что у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭ, скорее всего, увеличивается не только его концентрация, но и формируется качественно иной изомер лептина, который не способен обеспечить нормальный метаболизм и обменные процессы у плода во время беременности. Данное положение подтверждается работами и других исследователей [146].

Подводя итоги, следует отметить, что выявленные нами ранее повышенные концентрации лептина у женщин с ПЭССТ АО, оказывают прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, способствуя усугублению почечной недостаточности.

Таким образом, у беременных II группы антропометрические данные и характер распределения жировой массы значительно отличается от I группы (таблица №10). Указанные изменения свидетельствуют, главным образом, о проявлении выраженной инсулинорезистентности и нарушении углеводного обмена у беременных с ПЭССТ и АО (диаграмма №4).

Выявленные нарушения жирового и углеводного обмена, обнаруженные в 95,3% II группы, следует рассматривать как процессы дезадаптации липидного и углеводного обмена, в ответ на ПЭ, значительно осложняющие течение

беременности, способствующие срыву адаптационных процессов энергетического метаболизма матери и плода.

3.3 Особенности изменений осмотической и тубулярной функции почек у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением

На фоне имеющихся выраженных нарушений антропометрических данных и жирового и углеводного гомеостаза вызывает непосредственный интерес изучение функционального состояния почек у беременных страдающих ПЭССТ АО. Он связан с непосредственной трансформацией и вовлеченностью почек в патогенез ПЭ, которые являются одним из основных эффекторных органов в системе водно-солевого обмена и осмотического гомеостаза женщин. Осложнения кровообращения и, особенно ее микроциркуляторного звена, возникающие на фоне ПЭ, ведут к повреждению функции почек. Указанные нарушения наблюдаются как от обратимо функциональных, так и до тяжелых органических изменений. В последующем, эти органические изменения трансформируются в клиническую картину почечной недостаточности.

В этих условиях активация и сохранение резервных возможностей почек, является одним из важнейших механизмов адаптации организма женщины к изменившимся условиям их функционирования при развитии ПЭ. Поэтому исследование функциональной активности почек у женщин с ПЭССТ АО, представляют практический интерес.

Результаты проведенных нами исследований показали, что у 93,7% женщин II группы, отмечены нарушения осмотической и метаболической функции почек. Анализ полученных нами данных представленный в таблице № 12 показал, что во II группе женщин K_K снижался до 40% ($P < 0,05$).

Осморегулирующая функция почек у здоровых беременных и женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	I группа (n= 30)	II группа (n= 63)
Osm_u , (мосм/кг H_2O)	568,2±23,2	430,2±20,4*
Osm_{pl} , (мосм/кг H_2O)	283,0±1,2	274,6±1,2*
V (мл/мин)	1,3±0,03	0,6±0,04*
K_K (ус.ед.)	2,5±0,05	1,5±0,02*
Co_{sm} (мл/мин)	2,6±0,05	1,0±0,08*
C_{H_2O} (мл/мин H_2O)	-1,3±0,04	-0,3±0,05*

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе ($P < 0,05$)

Указанные изменения K_K происходили главным образом за счет понижения Osm_u на 24,3% ($P < 0,05$), на фоне достоверного снижения Osm_{pl} , которая обуславливала снижение K_K (таблица №12). Эти данные подтверждают тезис о усугублении внутрисосудистой гиповолемии на фоне снижения осмоляльности и КОД. Согласно полученным нами данным, у 55 (87,3%) пациенток II группы были выявлены достаточно выраженные нарушения коллоидно-онкотического гомеостаза.

Анализ результатов проведенных исследований выявил, что у женщин II группы по сравнению с I отмечено снижение КОД на 26,9% ($P < 0,05$), свидетельствующее о формировании внутрисосудистой гиповолемии (диаграмма № 5).



Следовательно, на основании полученных нами данных, можно предположить, что у женщин II группы имеет место сочетанные нарушения белковой дисфункции, ведущие к развитию внутрисосудистой гипогидратации, что, в основном, и определяет тяжесть состояния как матери, так и плода.

В этой же группе выявлено снижение C_{osm} на 61,5% ($P < 0,05$), главным образом, за счет значительного снижения V на 53,8% ($P < 0,05$), указывая, по всей вероятности, на задержку Na^{2+} в интерстициальном пространстве, и подтверждая увеличение объема интерстициальной жидкости и дальнейшее прогрессирование внутрисосудистой гиповолемии. На это указывало и снижение C_{H_2O} на 76,9% ($P < 0,05$). При этом C_{cr} снижалась на 47,3% ($P < 0,05$). О данных изменениях свидетельствовало значительное увеличение экскреции β_2 -МГм на 190,8% ($P < 0,05$), подтверждая значительные нарушения тубулярной функции почек у этой группы беременных (диаграмма №5). Вышеперечисленные изменения, сочетающиеся с гипопроteinемией и гипоосмоляльностью, вели к развитию внутрисосудистой гипогидратации.

Таким образом, у 93,7% женщин II группы выявлены значительные нарушения осмотической и тубулярной функции почек. Сочетание вышеуказанных трансформаций является причиной формирования у данной группы женщин синдрома «гипоперфузии», с вовлечением в патологический процесс адаптационных и регуляторных систем.

3.4 Особенности изменений некоторых адаптационных реакций гормонального профиля у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением.

Анализ результатов проведенных исследований гормонального гомеостаза у женщин II группы показал, что у этой категории беременных выявлены существенные изменения изучаемых показателей. Было обнаружено значительное повышение концентрации кортизола_{пл} в плазме крови, составляющей 36,5% ($P < 0,05$), обеспечивающей контринсулярный эффект с формированием стресс-реакции (таблица №13).

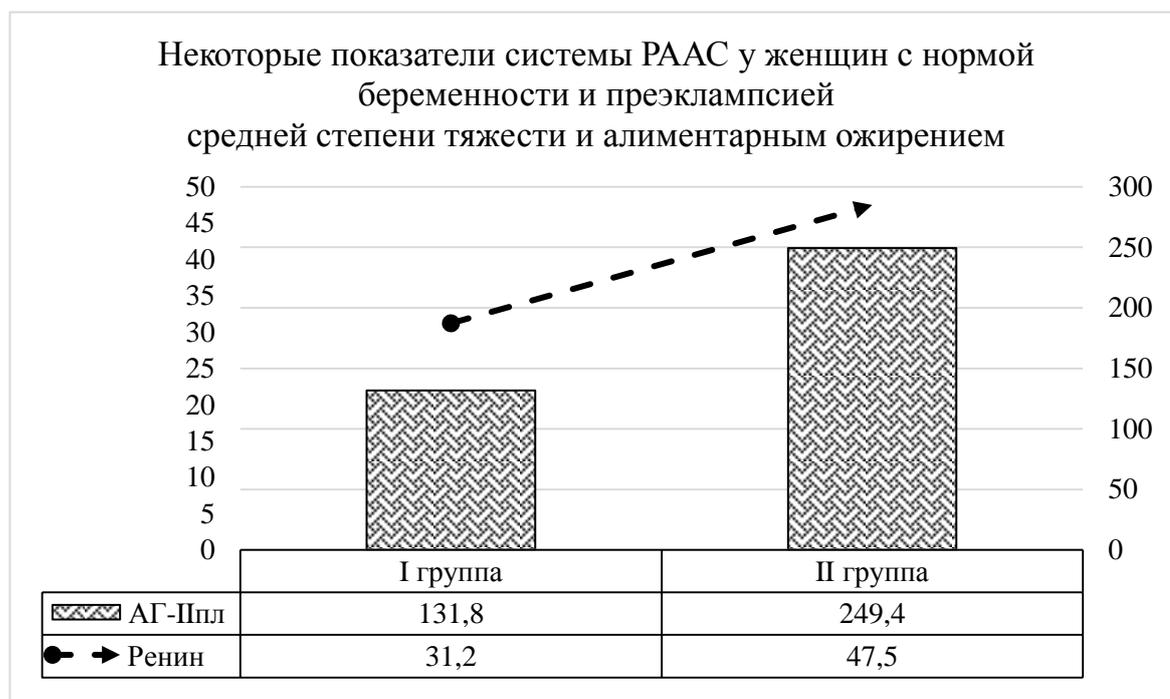
Состояние РААС у этой категории беременных характеризовалось значительным увеличением, в крови концентрации ренина, и как следствие содержание АГ-Ппл на 52,3% ($P < 0,05$) и 89,2% ($P < 0,05$) (диаграмма №6). Выявленная активизация ренина и АГ-Ппл, за счет их влияния на прекапиллярные артериолы, способствовала существенному снижению клубочковой фильтрации, содействуя тем самым избыточной потере ионов Na^{2+} .

Гормональный гомеостаз плазмы крови и мочи у женщин с нормой беременности и преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением ($M \pm m$)

Показатель \ Группы	I группа (n= 30)	II группа (n= 63)
Альдостерон _{пл} (пг/мл)	356,1±22,1	475,2±23,7*
Альдостерон _м (пг/мл)	19,6±1,5	34,9±1,3*
Кортизол _{пл} (нм/л)	578,4±17,8	789,7±19,6*
Кортизол _м (нм/л)	180,9±25,4	300,6±26,1*
АТ-Шм (пг/мл)	345,8±11,6	594,2±13,4*

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе (P <0,05)

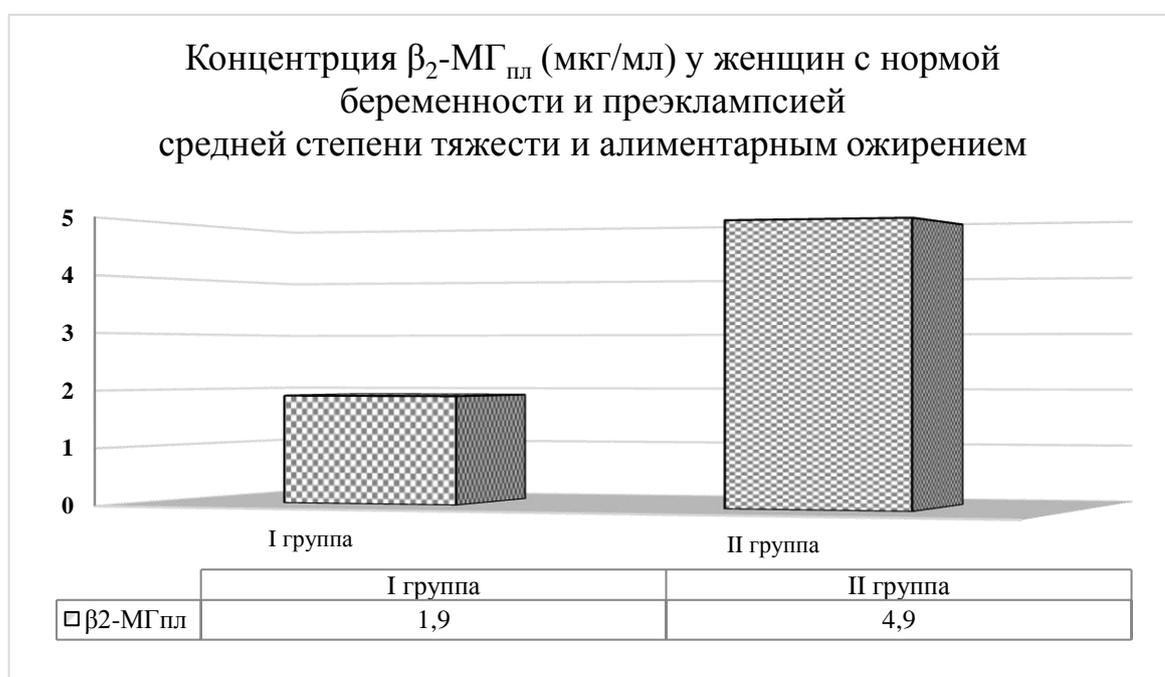
Диаграмма 6



При этом также зримо возрастал уровень альдостерона_{пл} на 33,4% ($P < 0,05$), способствуя задержке воды в тканях у этой группы женщин (таблица №13). Активность РААС у женщин II группы, по-видимому, следует рассматривать как возможность данной гормональной оси, сбалансированно компенсировать натрийуретический эффект прогестерона в условиях ПЭ, и «попытаться» вернуть организм беременной в состояние физиологической гиперволемии.

Указанные изменения, скорее всего и приводили к нарушению фильтрационной функции почек. Следует также отметить, что содержание кортизола_{пл} в плазме крови, указывало на увеличение его концентрации на 36,5% ($P < 0,05$) (таблица №13). На этом фоне наблюдалось увеличение содержания и β_2 -МГ_{пл} на 157,9% ($P < 0,05$) (диаграмма №7). На фоне представленных результатов исследования у женщин II отмечено, что и экскреция гормонов почками претерпевала существенные изменения.

Диаграмма 7



Экскреция с мочой основного вазоконстрикторного гормона – АГ-Пм увеличивалась на 71,8% ($P < 0,05$), а кортизола_м и альдостерона_м на 66,1% и 78% ($P < 0,05$) соответственно (таблица №13). Уровень кортизола_м, альдостерона_м и АГ-Пм в моче коррелировал с уровнем их в крови ($r=0,87$, $r=0,82$, $r=0,84$, $P < 0,05$)

Следует также отметить, что в доступной нам литературе данных о содержании концентрации АГ-Пм у здоровых беременных и у женщин с паталогически протекающей беременностью мы не нашли.

Следовательно, можно предположить, что достоверный характер зафиксированных изменений, указывал, и на то, что активность РААС формируется на фоне как системного воспалительного, так и стресс ответа на ПЭ и носит, по всей вероятности, компенсаторный характер.

Анализируя полученные результаты во II группе женщин, следует сказать, что увеличение уровня ренина является одним из ключевых факторов активации РААС по сравнению с II группой. Также следует отметить, что отмеченный рост концентрации ренина происходит в ответ на развитие системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции имеющих место при ПЭ и носящий более выраженный характер, чему беременных I группы. Это подтверждается прямой корреляционной зависимостью между уровнем β_2 -МГпл, увеличивающегося на 157,9% ($P < 0,05$), и концентрацией ренина в плазме крови ($r=0,87$ $P < 0,05$). Данные нарушения регистрируются на фоне ранее отмеченного снижения Ccr и тубулярной функции почек. При этом запуск каскада РААС и, в частности, увеличение концентрации АГ-Ппл способствует развитию и поддержанию генерализованного вазоспазма. Ишемический и вазоконстрикторный процесс в тубулярном аппарате почек находится в прямой зависимости от степени истощения механизмов ауторегуляции РААС, что подтверждалось высокой корреляционной взаимосвязью между ренином и C_{H_2O} ($r=0,71$ $P < 0,05$), β_2 -МГ_м и АГ-Ппл. ($r=0,74$ $P < 0,05$).

В последующем, спазм микроциркуляторного русла приводит, как к прогрессированию почечной дисфункции, так и развитию инсулинорезистентности. Эти положения подтверждаются значительным

повышением уровня β_2 –МГпл и увеличением его экскреции с мочой. Следует также отметить, что установленное нами в ходе исследования, повышение концентрации кортизола в крови и моче у II группы, свидетельствовало не только о развитии состояния острого стресса, но и формирования хронической формы стресс-ответа.

Подводя итоги, следует отметить, что у женщин II группы РААС, наряду с реакцией системного воспалительного ответа, играет одну из ключевых позиций, как в развитии почечных осложнений, так и их дальнейшем прогрессировании. Последовательный запуск компонентов РААС, вероятнее всего, приводит к усугублению воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, т.к. известно, что помимо самих почек система РААС диффузно распространена во всех органах и тканях [33].

Таким образом, указанные дезадаптационные изменения гормонального метаболизма, происходящие в организме женщин с ожирением во время беременности, по всей вероятности, следует рассматривать как компенсаторно-приспособительные, и направленные, в первую очередь, на возможность регуляции и поддержание нормального метаболизма и обмена веществ у плода в ответ на ПЭ.

Также следует сказать, что выявленные нарушения гормонального фона РААС, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции носят сочетанный характер, оказывающий существенное влияние на нарушение функционального состояния почек у женщин II группы.

3.5 Особенности изменений адаптационных реакций кровообращения у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением

Известно, что кровообращение является одним из ведущих звеньев в реализации адаптационных возможностей организма. Степень ее функционирования можно рассматривать как ведущий показатель, отражающий

равновесие организма со средой. Уровень функционирования системы кровообращения является регулируемой величиной, постоянство которой поддерживается механизмами изменений как межсистемных, так и внутрисистемных взаимодействий, и взаимосвязей.

Для оценки адаптационного потенциала системы кровообращения и уровня ее функционирования, А.П. Берсеновой (1991г.) был предложен такой показатель, как ИФИ. Проведенное нами исследование значений ИФИ показало, что по сравнению с контрольной группой указывало на дезадаптацию системы кровообращения, а в 79,1% случаев – ее срыв. ($P < 0,05$). При этом отмечена трансформация вегетативных реакций кровообращения у данной категории беременных. В процессе анализа результатов отмечено изменение ВИК, выражающееся в усилении ваготонии, свидетельствуя о превалировании парасимпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с I группой (таблица №14, диаграмма №8).

Оценка уровня функционирования системы кровообращения по ИФИ, при всей своей простоте, обеспечивает системный подход к оценке сложной структуры взаимосвязей, характеризующих уровень функционирования сердечно-сосудистой системы у данной категории исследуемых. В конечном итоге исследование ИФИ направлено на изучение основных регулируемых составляющих кровообращения, таких как частота пульса и минутный объем крови. Вегетативная регуляция этих параметров обеспечивается воздействием, как на ритм сердца, так и на силу его сокращений (хроно и инотропный эффект).

Состояние гемодинамики у здоровых беременных и у беременных с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением ($M \pm m$)

Показатель \ Группы	I группа (n= 30)	II группа (n= 63)
ЧСС, (мин ⁻¹)	72±1,5	84,9±1,4*
АДс (мм.рт.ст.)	112,1±2,1	163,2±3,3*
АДд (мм.рт.ст.)	71,3±2,7	99,8±2,3*
ИИ (ус.ед.)	1,2±0,02	1,5±0,01*
ВИК (ус.ед.)	±4,2±2,8	-13,1±2,1*
ИФИ (ус.ед.)	2,4±0,5	4,3±0,3*

Примечание: * – достоверно по отношению к I группе (P <0,05)

Диаграмма 8



При исследовании адаптационных возможностей кровообращения у II группы женщин было выявлено нарушения компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы и преобладания ее прессорных влияний (таблица № 14).

Анализ проведенных результатов исследований у женщин II группы показал, что СДД имело устойчивый рост и повышалось на 40% (P <0,05) по

отношению к I группе, за счет повышения систолического и диастолического АД, на 45,6 (P <0,05) и 40% (P <0,05) соответственно, на фоне достоверного прироста ЧСС. В этих условиях ДП, являющиеся наиболее восприимчивым показателем миокарда к гипоксии и характеризующий потребление кислорода миокардом, увеличивалось на 68,5% (P <0,05) по отношению к женщинам I группы, свидетельствуя о довольно значительной гипоксии миокарда в условиях ПЭ. Выявленные нарушения подтверждало и повышение ИИ на 25% (P <0,05), как одного из наиболее чувствительных показателей, указывающих на наличие не только органной, но и тканевой гипоксии, в условиях которой снижались как системные, так и региональные компенсаторно-приспособительные механизмы кровообращения. В ситуации выявленной органной и тканевой гипоксии миокарда, у беременных I группы появляются признаки истощения адаптационных резервов кровообращения.

Таким образом, отмеченные нами ранее симптомы артериальной гипертензии в сочетании с повышенным ДП и ИИ, выраженной ваготонией и снижением адаптационных возможностей системы кровообращения, свидетельствует о напряжении компенсаторно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы у беременных I группы в преддверии родов. Это соответствует представлениям об ухудшении деятельности кровообращения при повышении активности РААС. Подтверждением этому были данные корреляционного анализа между Ccr –АГ–Ппл–ИФИ ($r=0,69$ P< 0,05), СДД–ИИ– β_2 -МГ_м ($r=0,74$; P< 0,05).

На это указывали и изменения ТСК, значения которого менялись от оптимального, сердечно-сосудистого типа, при норме беременности, в сторону, достаточно затратного по энергетическим возможностям, сосудистого типа. Энергетически затратный сосудистый тип устойчиво сохранялся у II группы беременных в 18,4% случаев (P <0,05).

Таким образом, анализируя полученные результаты можно констатировать, что у женщин, страдающих ПЭССТ и АО наблюдается дезрегуляция, и истощение адаптационно–компенсаторных механизмов взаимосвязей системного и

почечного кровообращения, что приводит к значительному увеличению энергетических затрат в преддверии родов.

3.6 Особенности изменений структуры адаптационных реакций у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением

Оценивая состояние женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭССТ, мы убедились в различии изменений реакций подсистем их организма, таких как функциональный потенциал почек, кровообращение, липидный, углеводный и гормональный гомеостаз. Однако эти подсистемы не являются отдельными самостоятельными местными процессами, а входят как составные части единой иерархически соподчиненной системы формирования интегрального ответа организма – развития общей адаптационной реакции.

Известно, что неспецифической основой различных патологических состояний, является стресс. Эта реакция, впервые описанная Г. Селье (1936, 1972, 1973, 1976, 1979), характеризуется включением гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма, значительно увеличивающего глюкокортикоидную функцию и каскад иволютивных изменений лимфоидной ткани, щитовидной железы, половых желез. Таким образом, при стрессе организм защищается от воздействия интенсивного раздражителя ценой высоких энергетических затрат и присутствием элементов повреждения.

Вначале был описан острый стресс, развивающийся в условиях экстремальных, сильных воздействий, к числу которых относят и осложнения беременности. Важно, что стресс, как адекватная форма ответа, иллюстрирует основной принцип приспособительной деятельности организма, связывающий меру воздействия с качеством реакции. Однако стресс не является одной-единственной стандартной формой ответа организма как целого.

В 70–е годы прошлого столетия стали известны еще три архетипа адаптационных реакций, с характерными для них симптомокомплексами. Это антистрессорные реакции физиологического типа, соответственно: тренировка, спокойная и повышенная активация [13, 14, 27], отличающиеся между собой и стрессом и близкие к различным вариантам нормы [15]. Это открытие

закономерности развития различных реакций в зависимости от силы раздражителя легло в основу теории адаптационной деятельности организма. Эта теория была дополнена периодической системой повторения тетрады реакций и характеризовала эволюционно сложившуюся многоуровневую систему адаптивного реагирования [12]. Периодическая повторяемость различных адаптационных реакций на разных уровнях реактивности позволяет гибко приспосабливаться к широчайшему диапазону воздействий окружающей среды и обеспечивать поддержание гомеостаза и резистентности.

Учитывая всю сложность проблемы развития ПЭ, возникает вопрос о ее оценке, с позиций общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) на уровне организма как целого.

Идентификация ОНАР осуществляется с помощью простого сигнального критерия – морфологического состава белой крови (формула по Шиллингу), для которого экспериментально доказано наличие сильной коррелятивной связи с множественными параметрами внутренней среды [80].

Согласно принятой классификации [12] при содержании в формуле менее 20% лимфоцитов идентифицировали реакцию стресс, при 21-27% лимфоцитов – реакцию тренировки, при 28-33% лимфоцитов – спокойную активацию, при 34-40% -- повышенную активацию, а выше 40% - переактивацию.

Об уровне реактивности мы судили по числу и выраженности элементов напряженности – отклонений от нормы других элементов лейкоцитарной формулы: в первую очередь, эозинофилов и моноцитов, дающих наиболее полную информацию о степени полноценности реакций, а также палочко- и сегментоядерных нейтрофилов и абсолютному числу лейкоцитов.

Структура адаптационных реакций у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением (%)

Показатель \ Группы	I группа (n= 30)	II группа (n= 63)
Острый стресс	5,3	41,6
Хронический стресс	5,2	44,5
Тренировка	26,3	1,2
Спокойная активация	26,2	3,4
Повышенная активация	37	9,3
Переактивация	0	0
ЛФ %	24,4	17,5

Относительно стресса использовалась шкала оценки уровней реактивности по Гаркави Л.Х. и осуществлялся дифференцированный подход, так как при стрессе относительное число лимфоцитов мало, и они особенно ценны: до 10% - стресс очень тяжелый (очень низкие уровни реактивности), 11-15% - стресс менее тяжелый (низкие уровни реактивности), 16-17% - стресс средней тяжести (средние уровни реактивности) и, наконец, 18-19 % - стресс высоких уровней реактивности.

Анализируя результаты проведенных нами исследований фоновых значений идентификации адаптационных реакций у беременных II группы, следует отметить, что в структуре этих реакций были идентифицированы все типы реакций: стресс, тренировка, спокойная и повышенная активация.

Количество стрессорных реакций составляло большую часть ответа организма женщин на ПЭ. Прежде всего, было отмечено, что размер кластера стресс реакций в сумме достигал 86,1% случаев. Идентификация реакции стресса выявила наличие как острой, так и хронической формы. Реакции острого и хронического стресса распределились почти равномерно. Превалирование стрессорных реакций до начала лечения подтверждалось не только подсчетом индивидуальных, но и средних значений. Так, уровень лимфоцитов был намного

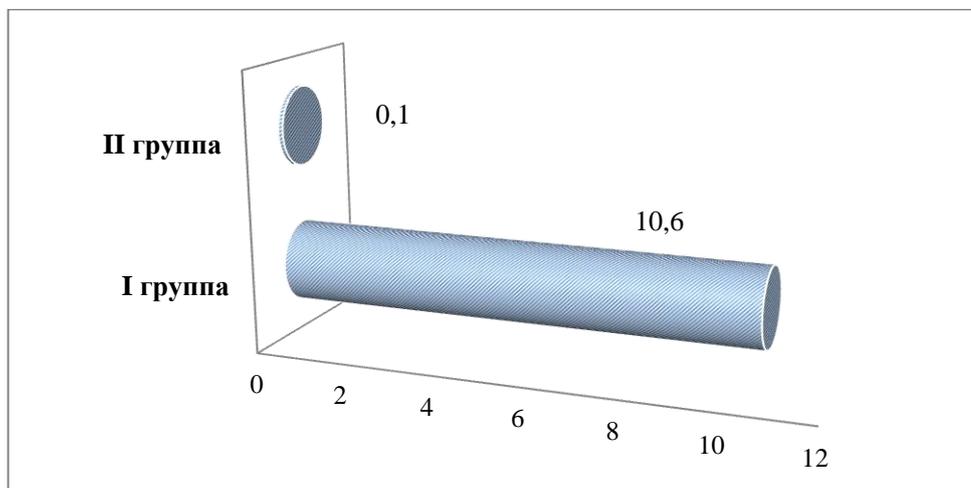
меньше верхней границы стресса, что отражало выраженный иммунодефицит и снижение неспецифической резистентности. Уменьшение числа лимфоцитов, достигающее в отдельных случаях до 7-10% при одновременном моноцитозе до 15% и эозинофилии указывало, что формирование стресса происходит на низких уровнях реактивности, которые являются наименее благоприятными для мобилизации защитных систем (таблица № 15).

Доля антистрессорных реакций составила лишь 13,9%. Из них 12,7% приходились на реакции спокойной и повышенной активации, которые у трети женщин характеризовались появлением признаков напряжения в виде моноцитоза до уровня 6-10%, повышения уровня эозинофилов до 4 - 6% и дисгармоничности, определяемой по сочетанию повышенного числа лимфоцитов (от 28 до 40%) с анэозинофилией. Встречаемость реакции тренировки была гораздо реже, чем в I группе, и составляла 1,2% всей выборки II группы беременных. О выявлении признаков неполноценности и напряженности физиологических реакций свидетельствовало и отсутствие реакции переактивации, когда состояние было пограничным и близким к стрессу.

Учитывая высокий уровень выявляемости острого и хронического стресса, можно говорить о срыве адаптационных механизмов у беременных II группы, и стресс индуцирующем влиянии прогрессирования ПЭ на фоне ожирения (диаграмма №9). Об этом также свидетельствовал анализ среднегрупповых значений лимфоцитов, уровень которых снижался до 14,2%. О напряжении и неполноценности структуры адаптационных реакций свидетельствовало и понижение содержания эозинофилов до 0% и моноцитов до 9-12%, с колебаниями от 4 до 10% пролимфоцитов, что характерно для очень низких и низких уровней реактивности.

Подводя некоторые итоги, следует отметить, что идентификация адаптационных реакций позволила составить представление об их общей структуре в рамках выборки женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭССТ.

Соотношение адапционных реакций $K_{AC/C}$ у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением



Во II группе беременных четко прослеживается эффект напряжения адаптивного гомеостаза, в котором, помимо стресса, развиваются дисгармоничные реакции антистрессорного характера низких уровней реактивности, сопряженных с высокими энергозатратами и ослаблением резистентности. Следовательно, у данной категории беременных женщин на фоне ПЭ, а особенно при наличии ожирения, наблюдается развитие перенапряжения и срыв адапционных механизмов организма. Так же следует отметить, что у этих пациенток, характерно преобладание различных стрессовых реакций. На этом фоне важную аналитическую роль имеет определение коэффициента соотношения антистрессорных реакций и стресса ($K_{AC/C}$) (диаграмма № 9).

В отличие от определения среднестатистического процентного содержания лимфоцитов, частоты выявляемости каждого типа реакции, именно этот показатель позволяет количественно не только идентифицировать структурные изменения адапционных реакций, но и в последующем оценить эффективность используемой терапии [12]. Таким образом, у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭССТ, ряд выявленных системных изменений провоцирует срыв адаптивных реакций физиологического типа. В этих условиях

напряжение адаптивных механизмов проявляется на всех уровнях иерархической организации – от субклеточного до организменного. Это связано с существованием единых принципов структурного обеспечения реакций адаптации и согласованностью ритмов экзо- и эндогенных процессов [59]. Существование стереотипных универсальных форм ответа организма беременных на развитие ПЭ позволило установить четкие параллели адаптивных реакций.

Отмечающиеся повышение общей напряженности антистрессовых реакций и изменение различных механизмов регуляции, обуславливает при ПЭ и особенно на фоне АО различные осложнения в родах и течение неонатального периода новорожденных.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И НЕКОТОРЫЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ

Введение. Как показали результаты проведенных исследований, описанные в предыдущей главе, у женщин II группы отмечена глубокая перестройка межсистемных и органных функциональных взаимосвязей почек, РААС и кровообращения, липидного и углеводного обмена. Уместно отметить, что наступающие у беременных изменения, свидетельствуют о значительной дезадаптации компенсаторно-приспособительных механизмов этих органов и систем, обеспечивающих реализацию стресс-реакций материнского организма в ответ на ПЭ. Особо следует заметить, что почки, как один из ведущих органов элиминации, занимают одно из основных мест в поддержании гомеостаза и обеспечения нормального функционирования организма беременных в целом. Им принадлежит ведущая роль в поддержании постоянства многих биологических констант внутренней среды организма, которые подвергаются значительным видоизменениям под воздействием самой беременности, ее осложнений и трансформации жирового обмена.

В этих условиях важную роль играет активизация адаптационных возможностей почек, направленных на сохранение резервных механизмов организма беременных. Однако достаточно агрессивное воздействие патологических факторов приводит к быстрому истощению резервных возможностей почек. Поэтому выбор дифференцированных, патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение функциональной способности почек, представляет практический интерес.

4.1 Особенности течения родов и перинатальные исходы у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии

После проведения различных вариантов терапии было установлено, что характеристика перинатальных исходов в сравниваемых группах была различна. Так, в группе Па, где проводилась базовая подготовка, оценка по шкале Апгар на 1-5 минут в 7-8 баллов была у 20 новорожденных ($66,6 \pm 3,6$), в 6-7 баллов у 6 ($20,0 \pm 1,8$), в 5-6 баллов у 3 ($10,0 \pm 2,1$), ниже 5 баллов у 1 новорождённого ($3,3 \pm 0,3$) (таблица №16).

Результаты исследования в группе Пб, где проводилась дифференцированная подготовка, имели более положительный вектор, по сравнению с группой Па. Следует отметить, что число детей, родившихся в удовлетворительном состоянии (7-8б. по Апгар) было больше на 18,2% ($P < 0,05$). На этом фоне количество новорожденных, родившихся в разной степени асфиксии имело также меньший процент в сравнении со Па группой. Так количество детей с оценкой по шкале Апгар в 6-7б. хоть и не носило достоверного характера, но было ниже на 24,5%. В свою очередь процент новорожденных с оценкой в 5-6 баллов был достоверно ниже на 70% ($P < 0,05$), а с оценкой ниже 5 баллов на 6% (таблица № 16).

Таблица 16

Характеристика баллов по шкале Апгар на 1-5 минуте при рождении у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Па группа		Пб группа	
	n= 30	$M \pm m$	n= 33	$M \pm m$
7-8	20	$66,6 \pm 3,6$	26	$78,7 \pm 3,4^*$
6-7	6	$20,0 \pm 1,8$	5	$15,1 \pm 1,6$
5-6	3	$10,0 \pm 2,1$	1	$3,0 \pm 2,2^*$
ниже 5	1	$3,3 \pm 0,3$	1	$3,1 \pm 0,2$

Примечание: * – достоверно по отношению ко Па группе ($P < 0,05$)

Таким образом, подводя некоторые итоги, можно отметить, что у детей в группе, где проводилась базовая подготовка (группа Па) был больший процент новорождённых, перенесших перинатальную гипоксию чем в группе, где проводилась дифференцированная подготовка (группа Пб), которая, по-видимому, носила более направленное нейропротективное действие.

Дальнейшее исследование подтверждало тот факт, что течение раннего периода новорожденности являлось достаточно благоприятным (таблица №17) в группе с использованием дифференцированной подготовки (Пб) по сравнению с базовой (Па). Так, в группе Па была диагностирована довольно высокая частота перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС) ($25,6 \pm 2,4$). Ранее развитие желтухи новорожденных также оставалась на высоком уровне ($38,6 \pm 3,3$), о чем свидетельствовали высокие цифры фракции общего билирубина ($168,3 \pm 3,8$). А выявленная гипогликемия ($2,1 \pm 0,1$) в первые сутки после рождения указывала на возможность угнетения компенсаторных механизмов и последующем срыве ресурсов адаптации новорожденного.

Таблица 17

Течение периода новорожденности и некоторые лабораторные показатели детей у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Группа	Па группа (n= 30)	Пб группа (n= 33)
	$M \pm m$	$M \pm m$
Нарушения периода адаптации (%):		
ППЦНС	$25,6 \pm 2,4$	$14,2 \pm 2,1^*$
Раннее развитие желтухи	$38,6 \pm 3,3$	$25,5 \pm 3,6^*$
Общий билирубин мкмоль/л	$168,3 \pm 3,8$	$153,8 \pm 4,2^*$
Глюкоза крови (ммоль/л) на 1-2 сут	$2,1 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2^*$

Примечание: * – достоверно по отношению к Па группе ($P < 0,05$)

В группе Пб, где была проведена дифференцированная подготовка результаты исследования носили более благоприятный характер. Развитие перинатальных поражений ЦНС было ниже на 44,5% ($P < 0,05$) по сравнению с группой Па. А ранее развитие желтухи наблюдалось в $25,5 \pm 3,6$, что было ниже на 33,9% ($P < 0,05$) по сравнению со Па группой. На этом фоне, содержание общего билирубина также снижалось на 8,6% ($P < 0,05$), а глюкоза крови была выше на 28,5 % ($P < 0,05$), что свидетельствовало о более благоприятном течении раннего периода новорожденности.

Из особенностей течения родов у данных групп беременных следует отметить более низкую частоту кесаревых сечений в группе Пб, которая была ниже на 39,6% ($P < 0,05$) чем в Па группе (таблица №18). Стоит отметить, что одним из основных показаний для кесарева сечения в указанных группах являлся дистресс плода. Следовательно, напрашивается вывод, что меньшая частота кесарева сечения во Пб группе была обусловлена дифференцированной подготовкой, более благоприятно сказывающейся на состоянии плода и в меньшей степени подвергая его гипоксии.

Таблица 18

Особенности течения родов у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Показатель \ Группы	Па группа		Пб группа	
	n= 30	$M \pm m$	n= 33	$M \pm m$
Аномалии родовой деятельности	2	$6,6 \pm 1,6$	1	$3,0 \pm 1,5$
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3	$10,0 \pm 2,1$	2	$6,0 \pm 1,6$
Гипотрофия плода	6	$20,0 \pm 1,6$	5	$15,2 \pm 1,8$
Кесарево сечение	9	$30,0 \pm 3,8$	6	$18,1 \pm 3,6^*$
Эпизиотомия/рафия	6	$20,0 \pm 2,5$	4	$12,2 \pm 2,2^*$
Без патологии	4	$13,3 \pm 4,7$	15	$45,4 \pm 12,8^*$

Примечание: * – достоверно по отношению ко Па группе ($P < 0,05$)

Развитие аномалий родовой деятельности, преждевременного разрыва плодных оболочек, а также рождение детей с гипотрофией хоть и имело некоторую тенденцию к снижению в группе Пб (по сравнению с группой Па), но не носило достоверного характера между сравниваемыми группами. Число рассечений промежности в группе Пб по сравнению с базовой терапией было достоверно ниже на 39% ($P < 0,05$).

Из особенностей течения послеродового периода следует отметить следующие особенности. Так пребывание родильниц в условиях отделения анестезиологии и реанимации в группе Пб было достоверно ниже, чем в группе Па, где проводилась базовая подготовка, на 47,6% ($P < 0,05$), а дальнейшее пребывание в послеродовом отделении в группе Па было дольше ($7,2 \pm 0,4$), чем в группе Пб ($5,8 \pm 0,3$), где проводилась дифференцированная подготовка, на 19,4% ($P < 0,05$). Нарушения лактации, а также развитие послеродовых осложнений были достоверно ниже в группе Пб на 37,6% ($7,2 \pm 0,4$) и 27,9% ($7,2 \pm 0,4$) соответственно (таблица №19).

Таблица 19

Особенности течения послеродового периода у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Па группа n=30	Пб группа n=33
		$M \pm m$	$M \pm m$
Пребывание в условиях АРО/сут		$2,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2^*$
Пребывание в послеродовом отд. / сут		$7,2 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3^*$
Нарушения лактации (гипогалактия) %		$68,5 \pm 5,8$	$42,7 \pm 5,2^*$
Послеродовые инфекции %		$38,3 \pm 2,6$	$27,6 \pm 2,4^*$

Примечание: * – достоверно по отношению ко Па группе ($P < 0,05$)

Подводя предварительные итоги можно сказать, что новорождённые в группе Па, где проводилась базовая подготовка, в большей степени подвержены кардио-респираторной депрессии, с развитием в дальнейшем перинатальных поражений ЦНС, нарушением периода адаптации. Течение родов и послеродового периода у этой группы женщин сопровождается более длительным периодом выхаживания на этапе АРО и в послеродовой палате, что говорило о менее компенсированном течении ПЭ на фоне АО у этой группы беременных. Напротив, использование дифференцированной подготовки в группе Пб способствовало снижению частоты ППЦНС у новорожденных, более короткому сроку пребывания в стационаре, способствуя улучшению адаптационных ресурсов у данной группы женщин.

4.2 Клинико-диагностическая оценка антропометрии и некоторые показатели жирового и углеводного гомеостаза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии

Проведенные исследования в предыдущей главе показали, что у беременных с ПЭ осложнения в родах, такие как преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, высокая частота абдоминального родоразрешения возникают значительно чаще, если ПЭ развивается на фоне имеющегося у женщин алиментарного ожирения.

В этой связи любопытен анализ антропометрических данных, углеводного обмена и характер распределения жировой массы, полученные нами у женщин после проведения различных вариантов терапии.

Анализ антропометрических данных, жировой массы и липидного обмена в группе Па подтверждал, что они изменялись и колебались незначительно, сохраняясь почти неизменными после проведения базовой подготовки. Так ИМТ снижался на 0,7%, ООЖТ – 4,8%, МОЖТ на 0,9%, а МБТ – на 0,7% соответственно. Только отношение ОТ/ОБ характеризовались достоверным уменьшением на 6,2% ($P < 0,05$), а уровень лептина снижался только на 13,3%. Сохраняющийся высокий уровень лептина в этой группе женщин, по-видимому,

следует рассматривать как компенсаторный, способствующий поддержанию энергетического метаболизма беременных в ответ на ПЭ. Следовательно, базовая подготовка, с позиций влияния ближайших результатов лечения на липидный обмен, не была эффективна (таблица №20).

Таблица 20

Антропометрические и некоторые показатели жирового гомеостаза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии (M±m)

Показатель \ Группы	Группа II (исходный фон) n=63	Группа IIIa n=30	Группа IIIб n=33
ОТ/ОБ (см)	1,6±0,01	1,5±0,04*	1,3±0,03**
ООЖТ (л)	45,6±2,7	43,4±1,8	41,5±2,1
МОЖТ (кг)	42,1±2,3	41,7±2,1	41,2±1,9
МБТ (кг)	67,3±1,2	66,8±1,4	65,7±1,3

Примечание:

* – достоверно по отношению ко II группе (исходный фон) (P <0,05)

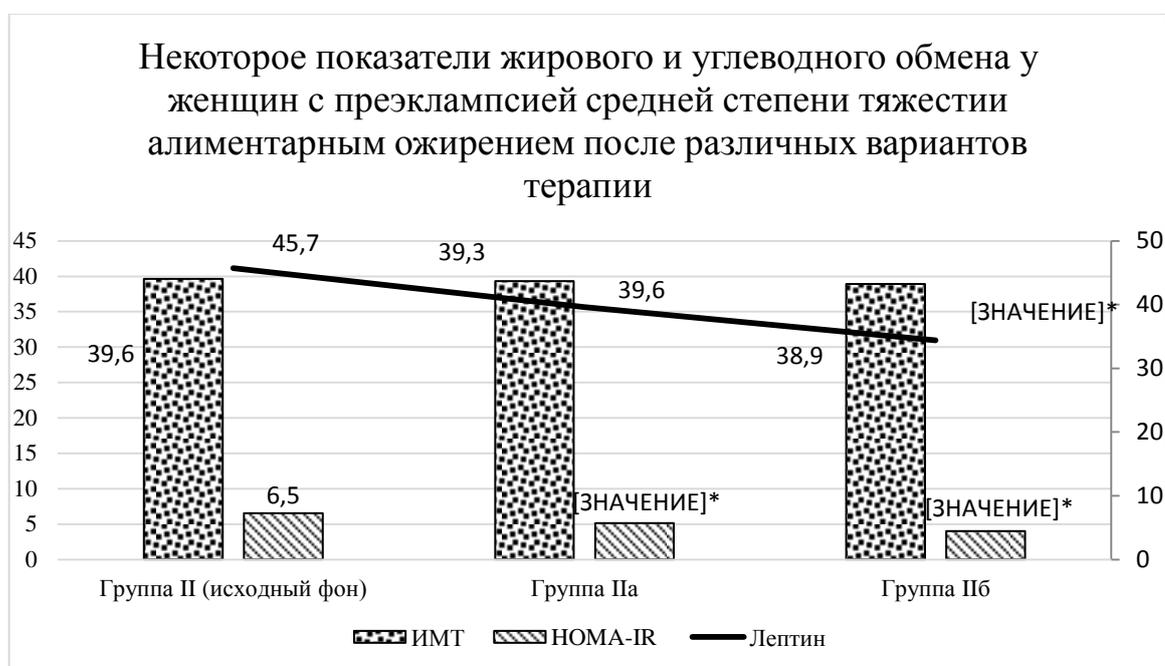
** – достоверно по отношению ко IIIa группе (P <0,05)

Однако, несмотря на это, зарегистрированы изменения углеводного обмена, характеризующиеся понижением индекса НОМА-IR на 21,5% (P <0,05) (диаграмма №10). Данный факт, вероятно, следует рассматривать как уменьшение проявлений исходно существующей инсулинорезистентности под влиянием проводимой базовой подготовки. Поэтому, надо полагать, что возможности базовой терапии в коррекции энергетических потребностей у женщин IIIa недостаточно эффективны.

Таким образом, результаты исследования показали, что у беременных из IIIa группы, после проведения базовой подготовки не происходило существенной редукции дезадаптационных механизмов липидного и углеводного обмена, обусловленного ПЭ.

Исследование антропометрии, жирового и углеводного гомеостаза у беременных группы Пб, свидетельствовали об иных изменениях, чем в группе Па, где проводилась базовая подготовка. Оценка результатов показала, что значения, характеризующие количественное и качественное состояние жировой ткани, снижались незначительно. Так ИМТ и МБТ уменьшались на 1,7% и 2,4% соответственно, возможно, за счет уменьшения количества интерстициальной жидкости и перехода ее в сосудистое русло. Однако, интересен факт снижения ООЖТ и МОЖТ на 9% и 2,1%. соответственно.

Диаграмма 10



Примечание: * – достоверно по отношению к исходному фону ($P < 0,05$)

Хотя это понижение не носило достоверного характера, тем не менее, процентное снижение этих показателей было значительно больше, чем в группе Па. Обращало на себя внимание и значительное снижение концентрации лептина на 24,7% ($P < 0,05$), свидетельствуя о уменьшении проявлений дисфункции метаболизма липидов. Следовательно, в этой группе женщин, отмечалось снижение потребности в увеличении расхода энергии для поддержания беременности в ответ на ПЭ. Поэтому, данный вариант терапии, с точки зрения

воздействия ближайших результатов лечения на липидный обмен, достаточно эффективен. Эти результаты подтверждали и исследования углеводного обмена, также же являющиеся, одним из важных критериев, характеризующих эффективность проводимой терапии у данной категории беременных. Так, индекс НОМА-IR снижался на 38,4% ($P < 0,05$), а отношение ОТ/ОБ – на 18,7% ($P < 0,05$), свидетельствуя о значительном уменьшении инсулинорезистентности и снижении потребности в энергии.

Таким образом, заключая можно отметить, что после проведенной дифференцированной подготовки в группе Пб наблюдалась значительная редукция дезадаптационных процессов углеводного и липидного профиля. Следовательно, у этой группы женщин отмечалось снижение потребности в аккумуляции и увеличении расхода энергии для поддержания беременности в связи со значительным уменьшением стрессовой ситуации, обусловленной ПЭ. обуславливая, с позиций адаптационных процессов, стабилизацию обеспечения энергетических потребностей беременных.

4.3 Особенности изменений осмотической и тубулярной функции почек у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии

Результаты проведенных нами исследований показали, что после проведения базовой подготовки, в группе Па, восстановление осмотической и тубулярной функции почек наблюдалось у 63,3% женщин. Так полученные нами данные представленные в таблице №20 показали, что в этой группе женщин K_K увеличивался на 13,3% ($P < 0,05$). Эти изменения происходили на фоне незначительного повышения Osm_{pl} на 1,3% и Osm_u на 12,3%. V увеличивался на 33,3% ($P < 0,05$). В этой же группе выявлено повышение $Cosm$ на 60% ($P < 0,05$), указывая, по всей вероятности, на освобождение интерстициального пространства от ионов Na^+ . Об этом говорило, как повышение V на 33,3% ($P < 0,05$), так и C_{H_2O} на 66,6% ($P < 0,05$) и КОД на 14,1% ($P < 0,05$), свидетельствуя о некотором уменьшении внутрисосудистой гиповолемии и увеличение водовыделительной функции почек. При этом C_{cr} у этой группы женщин повышалась на 33,8% (P

<0,05). Об указанных изменениях говорило и снижение экскреции β_2 – $M\Gamma_m$ на 24,5% ($P < 0,05$), свидетельствуя о восстановлении тубулярной функции почек у женщин с ПЭССТ АО в группе Па.

Таблица 21

Осморегулирующая и тубулярная функция почек у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Группы Показатель	II группа (исходный фон)	группа Па n=30	группа Пб n=33
$Osm_{и}$ (мосм/кг H_2O)	430,2±20,4	483,3±19,4	501,5±21,2*
$Osm_{рl}$ (мосм/кг H_2O)	274,6±1,2	278,2±1,5	280,6±1,4*
V (мл/мин)	0,6±0,04	0,8±0,03*	1,0 ±0,04**
K_K (ус.ед.)	1,5±0,02	1,7±0,03*	1,9±0,01**
Co_{sm} (мл/мин)	1,0±0,08	1,6±0,05*	1,9±0,07**
C_{H_2O} (мл/мин H_2O)	-0,3±0,05	-0,5±0,04*	-0,8±0,06**

Примечание:

* – достоверно по отношению ко II группе (исходному фону) ($P < 0,05$)

** – достоверно по отношению ко Па группе ($P < 0,05$)

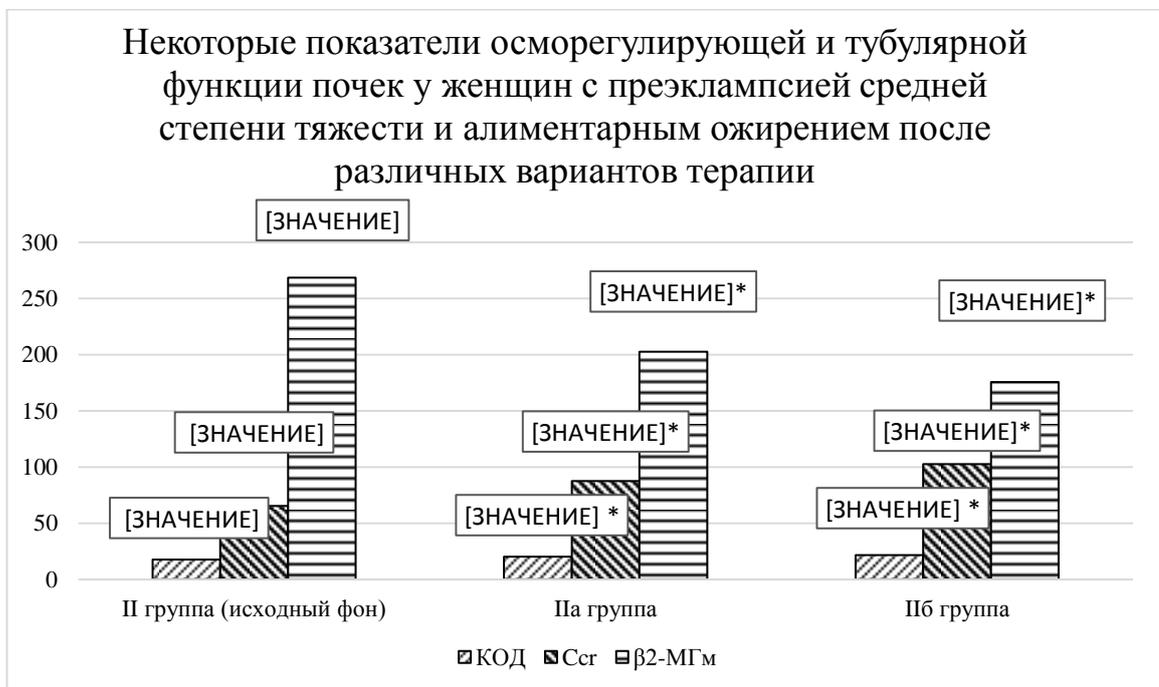
Таким образом, у 63,3% у женщин в группе Па, после проведения базовой подготовки, выявлено восстановление осмотической и тубулярной функции почек. У 36,7% женщин указанные изменения произошли частично.

Следует отметить, что в группе Пб, где была использована дифференцированная подготовка результаты были значительно лучше, о чем свидетельствует таблица №21 и диаграмма №11. Данный вариант терапии способствовал улучшению функциональной активности почек у 87,8% беременных. Тяжесть ПЭ заметно снижалась.

Результаты исследований в группе Пб показали, что K_K повышался на 26,6% ($P < 0,05$). Указанные изменения K_K происходили за счет увеличения $Osm_{рl}$

на 2,2% ($P < 0,05$), Osm_u на 16,6% ($P < 0,05$), главным образом, за счет значительного увеличения V на 66,6% ($P < 0,05$), что вероятно свидетельствовало о значительном оттоке интрацеллюлярной жидкости в сосудистое русло и эффективности данной подготовки и, как следствие, значительному приросту фильтрационной функции почек. В этой же группе выявлено повышение $CoSm$ на 90% ($P < 0,05$), в основном, за счет как повышения осмоляльности плазмы и мочи, так и минутного диуреза. Выявленные изменения указывали на стабилизацию коллоидно-осмотического гомеостаза со смещением градиента концентрации в сторону сосудистого русла, оптимизацию микроциркуляторного звена почечного кровообращения у данной группы пациенток. Надо полагать, что эти изменения, возможно, обусловлены восполнением жидкости из интрацеллюлярного пространства во внутрисосудистое русло.

Диаграмма 11



Примечание: * – достоверно по отношению ко II группе (исходному фону) ($P < 0,05$)

Об этом говорило и повышение C_{H_2O} на 166,6% ($P < 0,05$). Повышение общего белка способствовало увеличению КОД на 22,6% ($P < 0,05$), говоря о хорошем

лечебном эффекте (диаграмма №11). Однако надо думать, что качество пула эндогенного белка, поступающего в кровоток у этой группы женщин, возможно, содержало и некоторое количество белков острой фазы и макроглобулинов находящихся в тканях, что поддерживало у них клиническую картину системного воспалительного ответа. Данные обстоятельства у соответствующей группы беременных находило подтверждение в недостаточно быстром снижении уровня β_2 - МГ_{пл}, и прочих исследуемых показателей, что будет показано ниже. Однако изменения коллоидно-онкотического гомеостаза носили достоверный характер, способствуя уменьшению проявлений гиповолемии. При этом Ccr у женщин группы Пб, с ПЭССТ АО, повышалась на 56,6% (P <0,05). Эти изменения происходили на фоне значительного понижения экскреции β_2 – МГ_м на 34,6% (P <0,05), свидетельствуя о восстановлении экскреторно-секреторной функции почек у женщин с ПЭССТ и АО после дифференцированной подготовки.

4.4 Особенности изменений некоторых адаптационных реакций гормонального профиля у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии

Анализ результатов проведенных исследований влияния базовой подготовки на гормональный гомеостаз беременных Па группы показал, что изменения изучаемых показателей определенно происходили.

Было обнаружено, что концентрация кортизола_{пл} в крови снижалась на 12,2% (P <0,05). Состояние РААС, у этой группы беременных, характеризовалось уменьшением концентрации ренина на 16,8% (P <0,05), а АГ-Шпл в крови на 28,6%. При этом также снижался уровень альдостерона_{пл} на 13,8% (P <0,05), что способствовало некоторому уменьшению избытка воды в интерстиции у этой группы женщин. Следует также сказать, что и экскреция гормонов почками претерпевала существенные изменения на фоне проведения базовой подготовки. Нами отмечено, что полученное снижение экскреции уровня кортизола_м, альдостерона_м и АГ-Шм в моче на 16,9%, 18,3% (P <0,05) и 21,2% (P <0,05) соответственно носило значимый характер, способствуя улучшению, указанных нами ранее, имеющих дезадаптационных изменений гормонального

метаболизма и уменьшению проявлений системного воспалительного ответа у данной группы пациенток. Анализируя полученные результаты в группе Па, у женщин с ПЭССТ АО, следует сказать, что отмеченное снижение концентрации ренина происходит в ответ на уменьшение проявлений системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции имеющий место при ПЭ. Это подтверждается понижением β 2-МГпл, на 28,6% ($P < 0,05$) (диаграмма №12,13, таблица №22).

Таблица 22

Гормональный гомеостаз плазмы крови и мочи у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

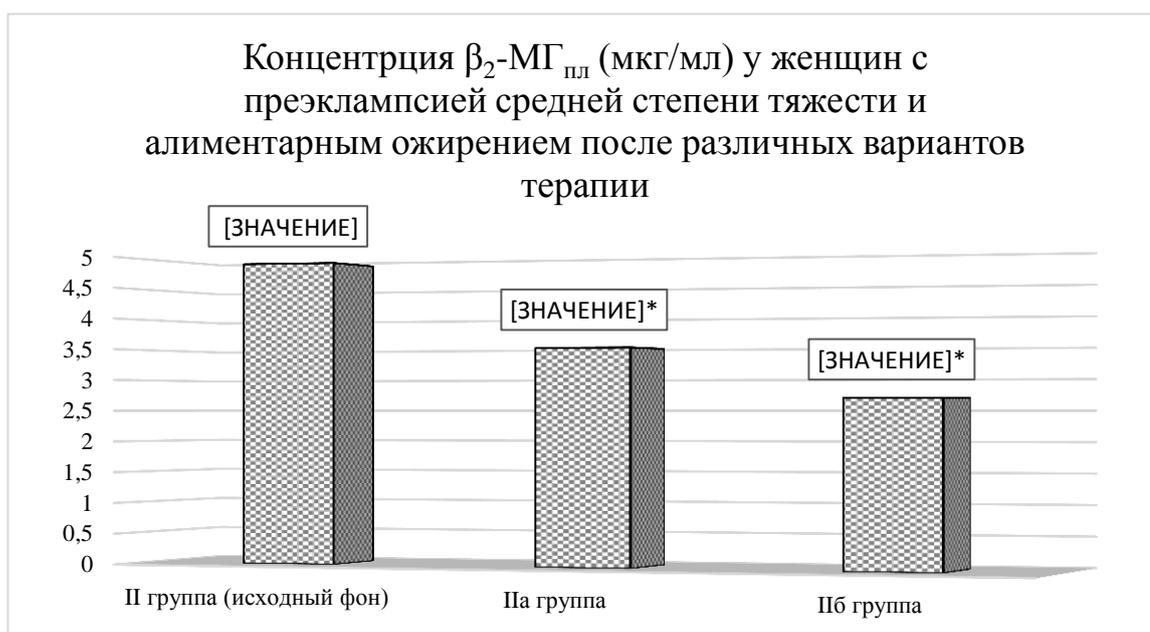
Группа Показатель	II группа (исходный фон) n=63	IIIa группа n=30	IIIб группа n=33
Альдостерон _{пл} (пг/мл)	475,2±23,7	409,5±22,1*	382,7±21,4*
Альдостерон _м (пг/мл)	34,9±1,3	28,5±1,5*	24,5±1,2**
Кортизол _{пл} (нм/л)	789,7±19,6	693,1±17,4*	635,7±18,6**
Кортизол _м (нм/л)	300,6±26,1	249,8±22,3*	212,4±21,2*
АТ-Шм (пг/мл)	594,2±13,4	468,3±14,2*	401,5±12,5**

Примечание:

* – достоверно по отношению ко II группе (исходному фону) ($P < 0,05$)

** – достоверно по отношению ко IIIa группе ($P < 0,05$)

Таким образом, подводя некоторые итоги, следует признать, что проведение базовой терапии несомненно оказывает достаточно позитивный эффект при подготовке этой категории женщин к родоразрешению.



Примечание: * – достоверно по отношению ко II группе (исходному фону) ($P < 0,05$)

Результаты проведенных исследований гормонального гомеостаза у женщин IIб группы, после проведения дифференцированной подготовки, так же, как и в предыдущей группе женщин выявили существенные изменения изучаемых показателей. Было обнаружено, что после этого вида подготовки отмечено снижение всех исследуемых гормонов. Так, концентрация кортизола_{пл} в крови снижалась на 19,5% ($P < 0,05$). Состояние РААС характеризовалось уменьшением в крови концентрации ренина и АГ-Ппл на 21,5% ($P < 0,05$) и 29,7% ($P < 0,05$). При этом также снижался уровень альдостерона_{пл} на 19,5% ($P < 0,05$), способствуя достаточно активному увеличению темпа диуреза у этой группы женщин, что было показано нами ранее. (диаграмма №12, 13; таблица №22).



Примечание: * – достоверно по отношению ко II группе (исходному фону) ($P < 0,05$)

На этом фоне достоверно снижалась и экскреция гормонов почками. Уровень кортизола_м, альдостерона_м и АГ-IIIII в моче понижался на 29,3% ($P < 0,05$), 29,8% ($P < 0,05$) и 32,4% ($P < 0,05$) соответственно, демонстрируя восстановление функции почек до нормы беременности (таблица №22). Следовательно, уменьшение экскреции гормонов свидетельствует с одной стороны о нормализации функции почек, с другой об уменьшении проявлений ПЭ и восстановлении экскреции гормонов до уровня нормы беременности. Анализируя полученные результаты в группе IIIб, следует сказать, что отмеченное снижение концентрации ренина происходит в ответ на уменьшение проявлений системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, имеющих место при ПЭ. Об этом также свидетельствует прямая корреляционная зависимость между уровнем $\beta 2$ -МГIII, снижающегося на 44,9% ($P < 0,05$) и концентрацией ренина в плазме крови ($r=0,86$ $P < 0,05$). Также следует отметить, что, несмотря на то, что гормональный фон у женщин с ПЭССТ и АО нормализовался после различных вариантов подготовки, сравнительный

межгрупповой анализ достоверно указывал на благоприятные отличия изучаемых параметров после дифференцированной подготовки (таблица №22; диаграмма №12, 13).

Таким образом, у беременных Пб группы, проведение дифференцированной подготовки перед родовспоможением целесообразнее и благоприятнее, т.к. гормональный ответ на ПЭ после этого варианта терапии значительно менее выражен, чем после базовой. Следует также отметить, что данный вид подготовки сказывается не только на фактическом снижении концентрации исследуемых гормонов, но и на уменьшении проявлений системной воспалительной реакции и, как следствие, на снижении стресс-ответа беременных женщин на ПЭ.

4.5 Особенности изменений адаптационных реакций кровообращения у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии

Вышеперечисленные положения подтверждало исследование адаптации гемодинамики у исследуемых групп беременных.

Анализ проведенных исследований гемодинамики у женщин Па группы, после проведения базовой подготовки, указывал на неоднозначные изменения сердечно-сосудистой системы (таблица №23). Нами наблюдалась умеренная трансформация изучаемых показателей кровообращения.

Параметры ЧСС и АДс достоверно снижались на 5,5% ($P < 0,05$) и 21% ($P < 0,05$) соответственно. На этом фоне АДд уменьшалось на 8,7% ($P < 0,05$), обуславливая достоверное снижение СДД на 11,3 ($P < 0,05$). В эти же сроки отмечено понижение ДП на 25,4% ($P < 0,05$) и ИИ на 6,6% ($P < 0,05$). Достоверный характер вышеперечисленных изменений, косвенно указывал на перестройку метаболизма миокарда с «кислородного голодания» на процессы его реперфузии, свидетельствуя об уменьшении гипоксических повреждений миокарда у Па группы беременных после базовой терапии. На этом фоне ВИК указывал на умеренно сохраняющуюся ваготонию (29%). Наряду с этим ТСК, снижался по сравнению с исходными значениями незначительно (1,6%), оставаясь в пределах наиболее затратного сосудистого типа, характеризующегося снижением

функциональных резервов системы кровообращения (диаграмма №14). Подобные тенденции, несмотря на положительную динамику показателей гемодинамики, указывали на недостаточный резерв адаптационных возможностей кровообращения и не стойкий эффект проводимой терапии. Это демонстрировали значения ИФИ хотя и снижающиеся на 18,6%, но не имеющие достоверного характера, которые указывали на сохраняющуюся неудовлетворительную адаптацию кровообращения на фоне парасимпатикотонии.

Таблица 23

Состояние гемодинамики у беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии (M±m)

Показатель \ Группы	группа II (исходный фон) n=63	группа IIIa n=30	группа IIIб n=33
ЧСС, (мин ⁻¹)	84,9±1,4	80,2±1,2*	76,5±1,3**
АДс (мм.рт.ст.)	163,2±3,3	128,8±3,5*	121,3±3,4*
АДд (мм.рт.ст.)	99,8±2,3	91,1±1,6*	86,5±1,5**
ИИ (ус.ед.)	1,5±0,01	1,4±0,03*	1,3±0,02**
ВИК (ус.ед.)	-13,1±2,1	-9,3±1,5	-6,4±1,4*
ИФИ (ус.ед.)	4,3±0,3	3,5±0,4	2,8±0,2*

Примечание:

* – достоверно по отношению ко II группе (исходному фону) (P < 0,05)

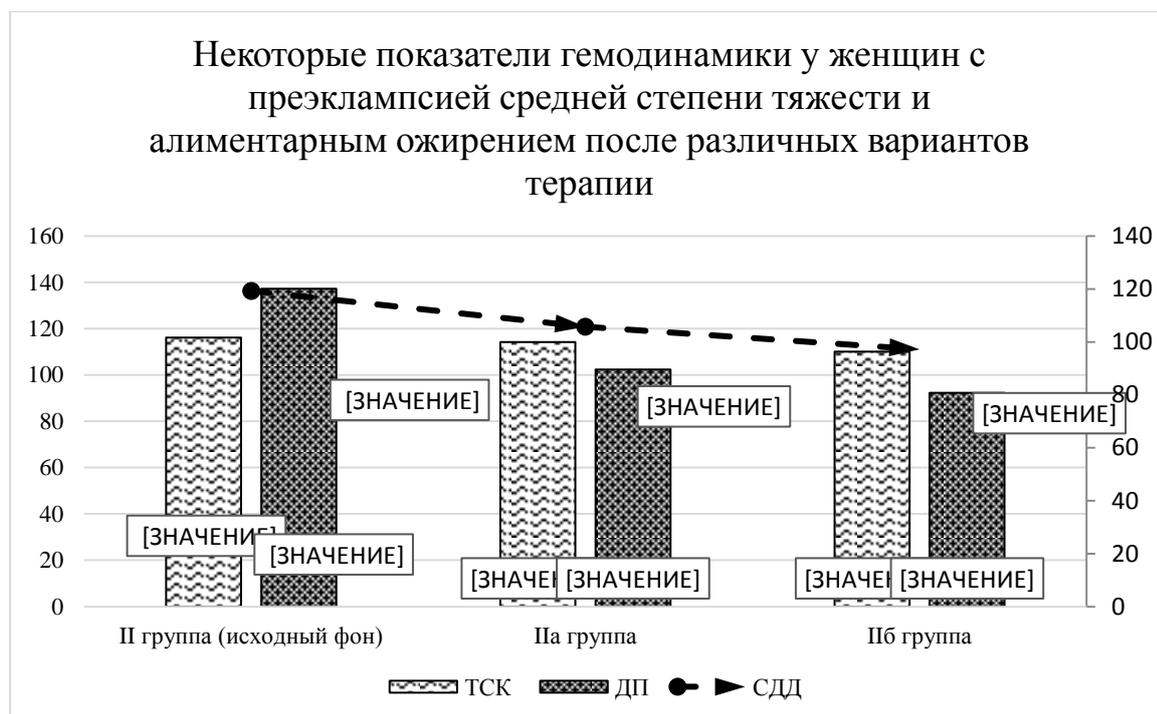
** – достоверно по отношению ко IIIa группе (P < 0,05)

Таким образом, у беременных IIIa группы, после проведения базовой подготовки показатели системной гемодинамики изменялись неоднозначно и не достигали желаемых результатов. Анализируя проведенные исследования, следует отметить, что у данной категории беременных женщин, хотя и формируется тенденция к снижению гипоксических влияний на миокард и

улучшение метаболических процессов в нем, следует говорить о недостаточно адекватном ответе адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы на базовую терапию, и в частности, на используемый режим инфузии сернокислой магнезии.

Напротив, в эти же сроки, в группе Пб, после использования дифференцированной подготовки результаты исследований указывали на

Диаграмма 14



достаточно позитивную реакцию системы кровообращения (таблица №14). Так показатели систолического и диастолического АД достигали нормальных величин, заметно снижаясь, по сравнению с исходным фоном на 25,7% ($P < 0,05$) и 13,3% ($P < 0,05$). ЧСС также понижалась на 9,9% ($P < 0,05$), свидетельствуя об увеличении адаптационных возможностей системы кровообращения после проведения терапии. Надо полагать, что вышеуказанные изменения гемодинамики коррелировали и с улучшением почечной функции в этой группе беременных, свидетельствуя об эффективности проводимой подготовки. Это подтверждалось как снижением и СДД на 18,5% ($P < 0,05$), так и корреляцией

между СДД и Ссг ($r = 0,92$ $P < 0,05$), косвенно подтверждая улучшение работы прекапиллярного кровотока.

Не менее информативные данные были получены при исследовании ДП и ИИ, которые уменьшались на 32,7% ($P < 0,05$) и 13,3% ($P < 0,05$) соответственно, указывая на компенсацию ишемических проявлений миокарда и стабилизацию его работы. ВИК менял свои значения от выраженной ваготонии к более компенсированной эйтонии возрастая на 51,1% ($P < 0,05$). Значения ТСК уменьшаясь на 5,2% ($P < 0,05$), менялись от более затратного сосудистого, к менее затратному сердечно-сосудистому типу гемодинамики, обеспечивая наиболее оптимальный сердечно-сосудистый вариант кровообращения и подтверждая вышеописанные ранее изменения этих показателей (диаграмма №14).

На удовлетворительную адаптацию кровообращения указывал и ИФИ, снижающийся на 34,9% ($P < 0,05$), смысл снижения которого заключался в увеличении резервных и адаптационных возможностях после проведения терапии. Таким образом, использование предложенной дифференцированной подготовки в группе Пб позволяет увеличить резервы кровообращения. Сердечно-сосудистая система этой категории женщин адаптируется, перестраивается и, начинает соответствовать таковым параметрам при норме беременности. Стало быть, возросшие компенсаторно-приспособительные возможности кровообращения в условиях ПЭ обеспечивали более прогнозируемое течение беременности и родоразрешения у женщин с ПЭССТ АО. Надо полагать, что вышеуказанные изменения обусловлены характером использованной подготовки и оптимально возможным ее влиянием на систему кровообращения у этой категории женщин.

4.6 Особенности изменений структуры адаптационных реакций у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии.

Анализируя результаты идентификации адаптационных реакций у женщин с ПЭССТ АО после проведения различных вариантов подготовки, следует отметить, что в структуре этих реакций встречались все типы реактивности: стресс, тренировка, спокойная и повышенная активация.

Таблица 24

Динамика адаптационных реакций у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии (%)

Типы адаптационных реакций	II группа (исходный фон) n=63	IIIa группа n=30	IIIб группа n=33
Острый стресс	41,6	35,0	31,9
Хронический стресс	44,5	31,9	24,0
Тренировка	1,2	15,9	19,3
Спокойная активация	3,4	9,5	15,3
Повышенная активация	9,3	7,7	9,5
Переактивация	0	0	0
ЛФ %	17,5	19,4	22,5

Проведение базовой подготовки у беременных IIIa группы сопровождалось разнонаправленными изменениями структуры общих неспецифических адаптационных реакций. В первую очередь, по сравнению с исходными значениями, на 15,9% снизилась частота развития реакций острого стресса. Вместе с тем, на 28,3% уменьшился кластер хронического стресса. Указанные изменения были связаны с переходом стрессовых реакций в антистрессорные, главным образом в тренировку, частота выявления которой у этой группы женщин увеличилась в 13,3 раза. Кроме того, в 2,8 раза были идентифицировано

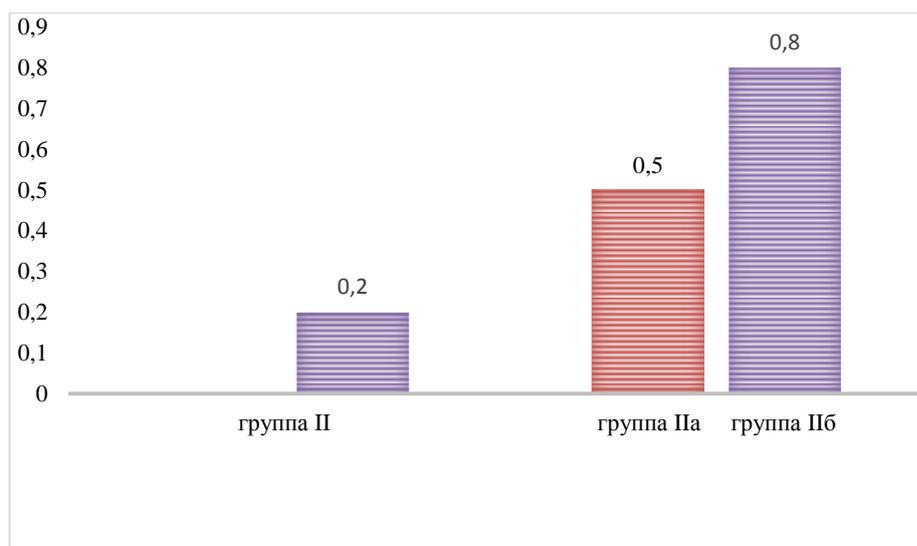
увеличение реакции спокойной активации, на фоне снижения реакции повышенной активации 1,2 раза.

Следовательно, в период завершения базовой подготовки, структура общих неспецифических адаптационных реакций, у беременных Па группы, содержала все типы реакций с некоторым доминированием острого стресса над хроническим. Стрессорный компонент неспецифических реакций несколько снижался, трансформируясь в антистрессорные, с превалированием реакции тренировки.

Анализ вариации величины кластеров одноименных реакций до и после базовой терапии в исследуемой группе женщин свидетельствовал, что ее проведение сопровождается достаточно активным действием на женщин, страдающих ПЭССТ, но не снимает стрессогенного влияния последней. Об этом свидетельствовало и определение коэффициента соотношения антистрессорных реакций и стресса ($K_{AC/C}$) (диаграмма №15). Как видно из представленной диаграммы, в исходной точке значения $K_{AC/C}$ безусловно приближены друг к другу в силу того, что перед проведением как базовой так и дифференцированной подготовки у женщин с ПЭССТ и АО доминировали стрессорные реакции, что было отмечено нами в предыдущей главе. После проведения различных вариантов лечения у беременных с ПЭССТ и АО вырабатывается повышение адаптивного потенциала за счет формирования реакций тренировки и спокойной активации.

Проведенные исследования после использования дифференцированной подготовки у беременных Пб группы показали, что реакции острого и хронического стресса снижались по сравнению с беременными Па группы. Причем развитие реакции острого стресса снизилось на 23,3%, а снижение выявляемости реакции хронической его формы отмечено в 46% случаев соответственно. При этом закономерно увеличивалась доля антистрессорных реакций, в основном, за счет преобладания реакции тренировки и спокойной активации (таблица №15).

Динамика соотношения адаптационных реакций $K_{AC/C}$ у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии



Таким образом, после проведения различных вариантов подготовки динамика общих неспецифических адаптационных реакций характеризовалась сходным межгрупповым вектором повышением резистентности за счет достаточно больших значений частоты снижения реакций острого и хронического стресса, что в большей мере проявлялось у женщин с ПЭССТ и АО.

При этом формируется и значительная часть кластера реакции тренировки, а в группе женщин с дифференцированной терапией (IIIб) - и реакции спокойной активации, что также является преимуществом использования дифференцированного лечения (таблица №24).

Следует также отметить, что степень выраженности антистрессорных изменений различна, а динамика соотношения антистрессорных реакций и стресса приобретает диаметрально противоположные отличия от исходных значений: уровень $K_{AC/C}$ после дифференцированной подготовки увеличивается в 4 раза, а в группе после проведения базовой в 2,5 раза. В результате,

межгрупповые отличия $K_{AC/C}$ изменились в 1,6 раза, что определяет антистрессорное и адаптогенное влияние дифференцированной подготовки (диаграмма №15). Следовательно, использование дифференцированной подготовки индуцировало более активное развитие физиологических реакций организма беременных, чем после базового лечения.

Также можно подчеркнуть, что у этой категории женщин доминирование в структуре общих неспецифических адаптационных реакций, таких нормотипов как тренировка и спокойная активация, сочетается с повышением функциональной активности почек, кровообращения, оптимизацией РААС, жирового и углеводного обмена. Это обуславливает повышение неспецифической резистентности, а также способствует улучшению качества течения родов у женщин с ПЭССТ и АО, коррелируя с непосредственными результатами эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭ относится к числу особо серьезных осложнений беременности, являясь одним из основных факторов материнской и перинатальной смертности и заболеваемости по всему миру. АО у беременных рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения ПЭ. Частота ПЭ у женщин с АО примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Ведущими патогенетическими факторами развития патологических процессов при ПЭ является эндотелиальная дисфункция, ишемия, нарушение микроциркуляции, гипоксия. В этих условиях становится важным оценка функционального состояния почек, как органа, регулирующего водно-электролитный гомеостаз и гормональный статус, адаптирующего сердечно-сосудистую систему.

Необходимость дальнейшего изучения патогенеза развития ПЭ, а также повышение эффективности лечения с учетом функционального состояния почек у женщин с АО, явилось основанием данного исследования.

Материалом послужили результаты исследования 93 беременных в сроке гестации 37-40 недель. Из них первую группу составили 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Вторую группу - 63 беременных с ПЭССТ и АО. Средний возраст в обеих группах пациенток составил $28,6 \pm 0,5$ и $29,7 \pm 0,6$ лет соответственно.

Диагностика ПЭ осуществлялась по клиническим и лабораторным критериям согласно требованиям ВОЗ (1989), в соответствии с МКБ 10-го пересмотра (1999), учетом предложения Президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов (2005). Тяжесть диагностированной ПЭ оценивали по шкале Гоеске в модификации Г.М. Савельевой, учитывающей как степень проявления заболевания, так и его длительность. ПЭССТ диагностировали при сумме 8-11 баллов.

В первой группе женщин перед родоразрешением сопроводительной терапии не потребовалось. Во второй группе женщин подготовка к родоразрешению носила целенаправленный характер и была сконцентрирована

как на снижение осложнений, обусловленных ПЭ в целом, так и на улучшение функционального состояния почек, в частности. С целью оптимизации подготовки к родоразрешению, во второй группе женщин проведено рандомизированное исследование. Эта группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу (группа Па) вошли 30 беременных с ПЭССТ АО, которым проводили магниальную и сопроводительную инфузионную терапию, соответствовавшую рекомендациям большинства авторов монографий и методических рекомендаций. Доза сернокислой магнезии, зависела от величины среднего динамического давления (СДД). При повышении СДД 120 и более мм.рт.ст. магниальная терапия проводилась из расчета $2 \pm 0,2$ г сухого вещества в час. Скорость внутривенного введения препарата составляла не более 10,0 мл/час. Максимальное введение 25% раствора магнезии составляло не более 12 г/сутки. Инфузионная терапия предусматривала использование нормоволемической гемодилюции с контролируемой артериальной нормотензией, заключающейся в сочетании внутривенного введения гемодилютанта. Также в стандарт лечения входило применение антагонистов кальция, альфа-адреномиметиков, ганглиоблокаторов, вазодилататоров.

Во второй подгруппе (группа Пб) у 33 женщин с ПЭССТ АО перед подготовкой к родоразрешению предварительно определяли клиренс C_{H_2O} и КОД. Если уровень C_{H_2O} составлял менее -0,45 мл/мин, а КОД - менее 18 мм.рт.ст., то терапию начинали с внутривенного введения гемодилютанта в дозе 6,5 мл/кг/сутки и скоростью – 350 мл/ч.

Сразу после окончания инфузии, начинали введение 25% раствора сернокислой магнезии шприцевым дозатором в дозе 0,75 мл/кг/сутки и скоростью 2,8 мл/ч. Лечение во всех подгруппах проводили в течение суток. Патент на изобретение № 2549668.

Для решения основных задач исследования применялись специальные методы мониторинга различных клинико-биохимических показателей. Изучение скорости клубочковой фильтрации осуществляли при помощи пробы Реберга-Тареева. О состоянии тубулярной функции почек судили по концентрации β_2 -

микроглобулина мочи. Осмотическую функцию почек оценивали по концентрационному коэффициенту, клиренсу осмолярности и клиренсу свободной воды, состояние гуморальных регуляторных систем и метаболизма - по концентрации в крови и экскреции гормонов РААС, липидный обмен - по содержанию лептина и инсулина. В качестве оценки неспецифической адаптационной реакции женщин на формирование ПЭ изучен стресс-гормон – кортизол. Формирование системного воспалительного ответа оценивали по β_2 – микроглобулину в плазме крови. С целью определения уровня стрессорного воздействия и формирования адаптационных реакций исследовали лейкоцитарную формулу крови.

Изучение особенностей акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у женщин с ПЭССТ и АО показало, что возраст наступления первой менструации у большинства женщин первой (73,7%) и второй (89,6%) групп приходился на – 11 – 14 лет. Однако наступление менархе в возрасте 11-14 лет было достоверно ниже во второй группе по отношению к первой ($P < 0,05$). В свою очередь, наступления менархе в возрасте старше 15 лет был достоверно выше во второй группе ($P < 0,05$). Нарушения менструального цикла имели место в обеих группах, однако достоверное их увеличение было зафиксировано только у женщин с альгогипоменореей во II группе.

В процессе исследования было отмечено, что течение беременности и родов у пациенток II группы имело больший процент осложнений, чем в I группе. Так, угроза прерывания в первой половине беременности во II группе наблюдалось у $12,7 \pm 2,1$ беременных, а угроза преждевременных родов у $17,5 \pm 3,4$ беременных и носила достоверный характер по отношению к I группе ($P < 0,05$). На этом фоне во II группе возрастало количество кесаревых сечений и эпизиотомий ($P < 0,05$). Однако, отмеченное увеличение числа эпизиотомий, хоть носило достоверный характер, но было несколько ниже во II группе, чем в I. Результаты проведенных исследований показали, что у женщин с ПЭССТ АО, такие осложнения в родах, как преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, высокая частота абдоминального родоразрешения возникают

значительно чаще, чем у женщин с физиологической беременностью. Также отмечено, что у женщин во II группе в большей степени чем в I преобладали хронические заболевания ЖКТ, органов дыхания и аллергия ($P < 0,05$). В меньшем проценте случаев встречались анемии и остеохондроз позвоночника.

Анализируя результаты антропометрических данных и характер распределения жировой массы у женщин II группы было установлено, что нарушение жирового обмена отмечалось в 95,3% случаев еще до беременности, а достаточно заметная прибавка в весе – у 55,9% женщин. На этом фоне индекс НОМА-IR превышал норму беременности на 209,5% ($P < 0,05$), свидетельствуя о выраженной инсулинорезистентности и нарушении углеводного обмена. В этой же группе отмечено увеличение концентрации лептина в плазме крови по сравнению с I группой на 159,6% ($P < 0,05$), указывая на наличие выраженной дисфункции метаболизма липидов. Следовательно, лептин играя существенную роль в самом процессе беременности, по-видимому, первоначально увеличивает свою концентрацию, способствуя поддержанию энергетического материнского метаболизма на адекватном уровне при ПЭ. Вероятно, поэтому, во время беременности у II группы концентрация лептина повышается непропорционально увеличению веса тела и объему жировой ткани. С другой стороны, складывается впечатление, что у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭ, скорее всего, увеличивается не только его концентрация, но и формируется качественно другой изомер лептина, который не способен обеспечить нормальный метаболизм и обменные процессы у плода во время беременности. Необходимо также отметить, что выявленные увеличенные концентрации лептина у II группы беременных, оказывали прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, подтверждающееся корреляционной взаимосвязью между β_2 -МГ_м и лептином ($r=0,75$ $P < 0,05$). Следовательно, у этой категории женщин беременность сопровождается как увеличением жировой массы тела и характером ее распределения, так и нарушением регуляторно-приспособительных механизмов липидного обмена, оказывающего повреждающее действие на функцию почек.

Нарушение жирового и углеводного обмена, обнаруженные в 95,3% следует рассматривать как дезадаптацию липидного и углеводного обмена, в ответ на ПЭ, значительно осложняющие течение беременности, способствующие срыву адаптационных процессов энергетического метаболизма матери и плода. В этих условиях активация и сохранение резервных возможностей почек, является одним из важнейших механизмов адаптации организма женщины к изменившимся условиям их функционирования при развитии ПЭ.

Согласно результатам проведенных исследований выявлено, что у 93,7% беременных II группы, имелись выраженные нарушения тубулярной, осмотической и гуморально-метаболической функции почек. На эти изменения указывали изменения секреторно-экскреторной функции почечных канальцев и ауторегуляции почечного кровообращения. Поэтому, с большой долей вероятности, можно говорить о том, что данные изменения у этой группы женщин связаны с ишемическим и вазоконстрикторным процессом тубулярного аппарата почек, сочетанными нарушениями жирового обмена, белковой дисфункции и коллоидно-онкотического гомеостаза. Ишемия почек увеличивала секрецию ренина, запуская каскад РААС. При этом запуск каскада РААС и, в частности, увеличение концентрации АГ-III способствовало развитию и поддержанию генерализованного спазма микроциркуляторного русла, который в свою очередь приводит, как к прогрессированию почечной дисфункции, так и развитию инсулинорезистентности.

Следует отметить, что увеличение уровня ренина является одним из ключевых факторов активации РААС. Выявленную активность РААС, по-видимому, следует рассматривать как возможность данной гормональной оси, сбалансированно компенсировать натрийуретический эффект прогестерона в условиях ПЭ, и «попытаться» вернуть организм беременной в состояние физиологической гиперволемии, что подтверждалось корреляционным анализом связи альдостерона и скорости клубочковой фильтрации ($r=0,67$ $P< 0,05$). На этом фоне экскреция гормонов почками также претерпевала существенные изменения. Уровень кортизола_м, АГ-III и альдостерона_м в моче достоверно увеличивался.

Следовательно, степень изменений функции почек находится в прямой зависимости от функциональных нарушений РААС. Это подтвердили результаты корреляционного анализа, выявив высокую корреляционную взаимосвязь между ренином и клиренсом свободной воды ($r=0,73$ $P < 0,05$), β_2 -МГ_м и АГ-Шпл ($r=0,76$ $P < 0,05$). Концентрация кортизола в плазме крови у этой категории беременных повышалась, на фоне которой наблюдалось увеличение содержания β_2 -МГ_{пл}. Достоверный характер зафиксированных изменений, указывал, на то, что активность РААС формировалась на фоне как системного воспалительного, так и стресс ответа.

Подводя итоги, можно отметить, что у женщин II группы, наряду с реакцией системного воспалительного ответа, РААС играет одну из центральных позиций, как в развитии почечных осложнений, так и их дальнейшем прогрессировании. Выявленные нарушения РААС, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции носят сочетанный характер, оказывающий существенное влияние на нарушение функционального состояния почек. Дезадаптацию гормонального метаболизма у женщин с АО, по всей вероятности, следует рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на возможность регуляции и поддержание нормального обмена веществ у плода в ответ на ПЭ.

Анализ проведённых результатов адаптационных возможностей системы кровообращения у беременных II группы выявил увеличенное потребление кислорода миокардом, артериальную гипертензию, свидетельствуя о довольно значительной гипоксии миокарда, в условиях которой снижались компенсаторно-приспособительные механизмы кровообращения и появлялись признаки истощения ее адаптационно-энергетических резервов. При этом отмечена трансформация вегетативных реакций системы кровообращения, выражающаяся в прогрессировании явлений ваготонии по сравнению с I группой.

Указанные изменения на фоне активности РААС ухудшали системное и почечное кровообращение у этой категории женщин. Это подтверждалось

высокой корреляционной взаимосвязью между Ссr-АГ-Ппл.-ИФИ ($r=0,69$ $P < 0,05$), СДД—ИИ— β_2 -МГ_м ($r=0,74$ $P < 0,05$).

Таким образом, у женщин II группы, дезрегуляция механизмов межсистемных и внутрисистемных взаимодействий и взаимосвязей системного и почечного кровообращения, способствует возникновению органной ишемии и гипоксии. Указанные изменения реакций кровообращения содействовали напряжению и истощению адаптационно-приспособительных возможностей почечного кровообращения, и значительного увеличения ее энергетических затрат в преддверии родов.

Анализируя результаты проведенных исследований фоновых значений структуры адаптационных реакций у беременных II группы, следует отметить, что в их структуре, идентифицированы все типы адаптационных реакций, кроме переактивации: стресс, тренировка, спокойная и повышенная активация.

Было отмечено, что доля антистрессорных реакций у женщин составила лишь 13,9%. Величина кластера стресс реакций у этой категории женщин составляла большую часть ответа организма женщин на ПЭ, достигая в сумме 86,1% случаев. Идентификация реакции стресса выявила наличие как острой, так и хронической формы, которые распределились почти равномерно. Помимо стресса, развивались дисгармоничные реакции антистрессорного характера низких уровней реактивности, сопряженные с высокими энергозатратами и ослаблением резистентности. Следовательно, у данной категории беременных женщин на фоне ПЭ, а особенно при наличии ожирения, наблюдалось развитие перенапряжения и срыв адаптационных механизмов организма.

В этих условиях важную роль играет проведение дифференцированного лечения, направленного на формирование как общей адаптационной реакции в целом, так и улучшение адаптационных возможностей почек, и сохранение резервных механизмов организма беременных.

Течение родов и послеродового периода у женщин во IIa группе сопровождалось достаточно длительным периодом нахождения в АРО и послеродовой палате, свидетельствуя о менее компенсированном течении ПЭ на

фоне АО. Использование дифференцированной подготовки во Пб группе способствовали более короткому сроку пребывания указанной категории женщин в стационаре.

Проведение различных вариантов подготовки разнообразно сказалась и на перинатальных исходах в сравниваемых группах. Так новорожденные у женщин Па группы в раннем неонатальном периоде были в значительной степени подвержены кардио-респираторной депрессии, с развитием гипоксии и перинатальных поражений ЦНС, нарушением периода адаптации.

Напротив, использование дифференцированной подготовки у женщин Пб группы способствовало снижению у новорожденных частоты ППЦНС и улучшению ресурсов их адаптации.

Анализ антропометрических данных и липидного обмена во Па группе подтверждал, что базовая подготовка, с позиций ее влияния на липидный обмен, не была эффективна. А вот компенсирующие ее возможности в коррекции углеводного обмена беременных, с точки зрения срочной адаптации была достаточно результативна. Сохраняющийся при этом высокий уровень лептина, следует рассматривать как компенсаторный механизм поддержания энергетического метаболизма беременных в ответ на ПЭ.

У женщин Пб группы оценка результатов исследования антропометрии и липидного показала, что после дифференцированной подготовки отмечалось уменьшение инсулинорезистентности, значительное снижение потребности в увеличении расхода энергии для поддержания беременности в ответ на ПЭ. Следовательно, данный вариант подготовки, с точки зрения воздействия ближайших результатов лечения на липидный обмен был довольно оптимизирован.

Заклучая можно отметить, что у беременных Пб группы проведение дифференцированной подготовки способствовало значительной редукции дезадаптационных процессов углеводного и липидного обмена, обуславливая стабилизацию обеспечения энергетических потребностей беременных.

Результаты проведенных исследований после проведения базовой подготовки показали, что у 58% у беременных Па отмечено уменьшение проявлений внутрисосудистой гиповолемии, восстановление осмотической и тубулярной функции почек. Базовая подготовки, в этой группе беременных усиливала водовыделительную функцию почек. Надо полагать, что проводимая подготовка способствовала поступлению белка в сосудистое русло, тем самым повышая КОД. У 42% этой категории женщин указанные изменения произошли частично.

Подготовка у Пб группы способствовала улучшению работы почек у 87,5% беременных. Нарушения ее осмотической и метаболической функции были выражены в меньшей степени, чем у женщин после базовой подготовки. Восстанавливалась тубулярная функции почек, увеличивалась клубочковая фильтрация. Повышалась осмоляльность плазмы и мочи, минутный диурез, указывая на стабилизацию коллоидно-осмотического гомеостаза и оптимизацию почечного кровообращения.

Анализ результатов исследований показал, что базовая подготовка способствовала некоторому улучшению, дезадаптационных изменений гормонального метаболизма у женщин Па группы. Отмечено снижение концентрации ренина, уменьшение проявлений системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции. Таким образом, следует признать, что базовая подготовка, несомненно, оказывала достаточно позитивных эффект при подготовке этой категории женщин к родоразрешению.

Результаты проведенных исследований гормонального фона у женщин во Пб группе после проведения терапии выявили существенные изменения изучаемых показателей. Отмечено выраженное снижение концентрации ренина, уменьшение проявлений системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции. Об этом также свидетельствовала прямая корреляционная зависимость между уровнем β 2-МГпл, и концентрацией ренина в плазме крови ($r=0,86$ $P < 0,05$). На этом фоне достоверно снижалась и экскреция гормонов почками. Следовательно, снижение экскреции гормонов свидетельствовало с

одной стороны о нормализации функции почек, с другой об уменьшении проявлений ПЭ и восстановлении экскреции гормонов, приближающейся к норме беременности. Также следует отметить, что, несмотря на то, что гормональный фон у женщин с ПЭССТ и АО нормализовался как после базовой, так и дифференцированной подготовки, сравнительный межгрупповой анализ показал достоверные отличия в сторону последней и, как следствие, снижение стресс-ответа беременных женщин в ответ на ПЭ во Пб группе.

Указанные положения подтверждало исследование кровообращения. Системная гемодинамика у беременных Па группы после базовой подготовки и в частности, на используемый режим инфузии сернокислой магнезии изменялась неоднозначно и не достигала желаемых результатов. Несмотря на положительную динамику, и умеренную трансформацию метаболизма миокарда с «кислородного голодания» на процессы его реперфузии и уменьшение процессов тканевой гипоксии, исследуемые показатели указывали на недостаточно стойкий эффект проводимой терапии. ИФИ и ВИК, указывали на сохраняющуюся парасимпатикотонию и неудовлетворительную резерв адаптационных возможностей кровообращения.

У беременных Пб группы результаты исследований указывали на достаточно позитивную реакцию системы кровообращения, заметные изменения гемодинамики, коррелировавшие с улучшением почечной функции в этой группе беременных, свидетельствуя об эффективности проводимой подготовки. Это подтверждалось как снижением и СДД на 18,5% ($P < 0,05$), так и корреляцией между СДД и Ссг ($r = 0,92$ $P < 0,05$), косвенно подтверждая улучшение работы почечного кровотока. При этом ИФИ указывал на адаптацию кровообращения, снижаясь на 34,9% ($P < 0,05$). ТСК приближался к исходным значениям, обеспечивая наиболее оптимальный сердечно-сосудистый вариант кровообращения. Таким образом, использование предложенной подготовки у женщин Пб группы позволяет увеличить резервы кровообращения, способствуя ее перестройке и адаптации, обеспечивая более прогнозируемое родоразрешение у женщин с ПЭССТ АО.

В период завершения базовой подготовки у женщин Па группы структура общих неспецифических адаптационных реакций содержала все типы реакций. По сравнению с исходными значениями, на 15,9% снизилась частота развития реакций острого стресса. На 28,3% уменьшился кластер хронического стресса, который трансформировался как в реакцию острого стресса, так и в каждую из антистрессорных реакций с преобладанием реакции тренировки. Однако анализ вариации величины кластеров одноименных реакций до и после базовой подготовки свидетельствовал о том, что ее проведение в полной мере не снимает стрессового влияния ПЭ у женщин с АО.

Результаты проведенных исследований у Пб группы показали, что после дифференцированной подготовки было отмечено снижение реакций острого и хронического стресса. Причем развитие реакции острого стресса снизилось на 23,3%, а выявляемость реакции хронической его формы – на 46% по отношению к исходным значениям. При этом закономерно увеличивалась доля антистрессорных реакций. При этом формировалась значительная часть кластера реакции тренировки, и спокойной активации. Межгрупповые отличия $K_{AC\setminus C}$ изменялись в 1,6 раза, что также определяло антистрессорное и адаптогенное преимущество этого вида терапии. Таким образом, после проведения базовой и дифференцированной подготовки у беременных с ПЭССТ и АО вырабатывается повышение адаптивного потенциала за счет формирования реакций тренировки и спокойной активации. Однако степень выраженности антистрессорных изменений различна: в группе женщин $K_{AC\setminus C}$ превышает исходные значения после базовой подготовки в 2,5 раза, а после дифференцированной - в 4 раза.

Заключая, можно отметить, что доминирование в структуре общих неспецифических адаптационных реакций, таких как нормотипы тренировки и спокойной активации, сочетается с мобилизацией жирового и углеводного обмена, стабилизацией РААС, повышением эффективности кровообращения, способствуя улучшению функциональной активности почек, качества течения беременности и действенности подготовки женщин с ПЭССТ и АО к родоразрешению.

ВЫВОДЫ

1. У женщин II группы, по отношению к I, угроза прерывания беременности и угрожающие преждевременные роды отмечались в 12,7 и 17,5% случаев соответственно. Аномалии родовой деятельности наблюдались в 4,8%, а частота кесарева сечения - в 23,7%.
2. У 95,3% II группы, регистрируются нарушения регуляторно-приспособительных механизмов углеводного и липидного обмена, выражающееся в повышении индекса НОМА-IR на 209,5%, увеличении концентрации лептина на 159,6%, оказывающих повреждающее действие на тубулярный аппарат почек.
3. У 93,7% с II группы отмечено нарушение осмотического и тубулярного аппарата почек, проявляющееся снижением CH_2O на 76,9%, Ccr на 47,3%, значительным повышением экскреции $\beta 2$ -МГм на 190,8%.
4. У беременных II группы выявлены нарушения, связанные с процессами ишемии и вазоконстрикции в тубулярном аппарате почек, находящиеся в прямой зависимости от степени истощения механизмов ауторегуляции РААС, подтверждающееся высокой корреляционной взаимосвязью между ренином и CH_2O ($r=0,73$ $P<0,05$), $\beta 2$ -МГм и АГ-Ипл. ($r=0,76$ $P<0,05$).
5. У беременных с АО в ответ на ПЭ, увеличивается кластер стресс реакций на 86,1%, трансформируются адаптационно-компенсаторные механизмы липидного, углеводного и гормонального гомеостаза, системного и почечного кровообращения, с существенным усилением их энергетических затрат в преддверии родов, подтверждающаяся корреляционным анализом

между Ccr –АГ-Ппл–ИФИ ($r=0,69$ $P < 0,05$), СДД—ИИ— β 2-МГм ($r=0,74$ $P < 0,05$), оказывающих негативное влияние на функциональный потенциал почек.

6. Использование общепринятой подготовки перед родоразрешением обеспечивает восстановление осмотической и тубулярной функции почек у 58% беременных ПА группы. Проведение дифференцированной подготовки способствовало улучшению функциональной активности почек у 87,5% беременных ПБ группы, качеству родоразрешения, доминированию адаптационных реакций тренировки и спокойной активации, сочетающемуся со стабилизацией жирового и углеводного обмена, РААС, повышению эффективности регуляции кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ходе лечебных мероприятий при подготовке беременных с ПЭССТ и АО к родоразрешению необходимо учитывать функциональный потенциал почек.
2. Предварительно, перед проведением подготовки, у беременных с ПЭССТ и АО надлежит определить осмотическую функцию почек и коллоидно-онкотическое давление (КОД).
3. Если у женщин с ПЭССТ и АО перед началом подготовки клиренс осмотически свободной воды $\leq 0,45$ мл/мин, а КОД ≤ 18 мм.рт.ст., следует вводить 25% раствор сернокислой магнезии шприцевым дозатором со скоростью 2,8 мл/ч (в дозе 0,75 мл/кг/сутки).
4. Указанные мероприятия позволяют перестроить и оптимизировать регуляторно-приспособительные механизмы кровообращения, гормонального фона, углеводного и жирового обмена у женщин с ПЭССТ и АО, обеспечивая у них уменьшение проявлений почечной дисфункции перед родоразрешением.

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ-Шпл – ангиотензина II плазмы

АГ-Шм – ангиотензина II мочи

АГП – антигены плода

АД – артериальное давление

АДс – систолическое артериальное давление

АДд – диастолическое артериальное давление

ВИК -вегетативный индекс Кердо

ГЭК – гидроксиэтилированный крахмал

ДП -двойное произведение

ИМТ – индекс массы тела

ИИ – ишемический индекс

ИФИ – индекс функциональных изменений

КОД – коллоидно-онкотическое давление

КТГ – кардиотокография плода

К_к – концентрационный коэффициент

МОЖТ – масса общей жировой ткани

МБТ – масса безжировой ткани

ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедра

ООЖТ – объем общей жировой ткани

ППЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы

ПЭССТ – преэклампсия средней степени тяжести

ПЭССТ АО – преэклампсия средней степени тяжести с алиментарным ожирением

СДД – среднее динамическое давления

ССВО – синдромом системного воспалительного ответа

ТСК – тип саморегуляции кровообращения

УЗИ – ультразвуковое исследование почек

ФБ – физиологически протекающая беременность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭД – эндотелиальная дисфункция

β_2 -МГ_{пл} – β_2 –микроглобулин плазмы крови

β_2 -МГ_м – β_2 –микроглобулин мочи

С_{сг} – скорость клубочковой фильтрации

С_{Н₂O} – клиренс осмотически свободной воды

С_{осм} – клиренс осмолярности

НОМА–IR – индекс инсулинорезистентности

Оsm_{pl} – осмоляльность плазмы

Оsm_ч – осмоляльность мочи

V – минутный диурез

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баевский, Р. М. Методика оценки функционального состояния организма человека / Р. М. Баевский, Ю. А. Кукушкин // Медицина труда и промышленная экология. – 1995. – № 3. – С. 30-33.
2. Баевский, Р.М. Адаптационный потенциал системы кровообращения и вопросы донозологической диагностики / Проблемы адаптации детского и взрослого организма // Под ред. проф. Р.Р. Ширяева. М.: Медицина, 1990. – 367 с.
3. Бериханова, Р. Р., Хрипунова, Г. И. Оценка состояния симпато-адреналовой системы и электролитного состава крови у беременных с метаболическим синдромом // Репродуктивное здоровье семьи: II международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник науч. трудов / Под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2008. – С. 54-55.
4. Бериханова, Р. Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением / Р. Р. Бериханова, Г.И. Хрипунова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 9–12.
5. Берсенева, А.П. Принципы и методы массовых донозологических обследований с использованием автоматизированных систем: автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Киев, 1991. – 27с.
6. Берсенева, В.А. Справочник по клинической нейро-вегетологии / В.А. Берсенева, В.В. Быстров, А.А. Вересюк. – Киев, «Здоровья», 1990. С. 120-122.
7. Болякина, Ю.В. Особенности адаптации сосудистой системы при физиологической и осложненной беременности: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Болякина Юлия Владимировна. – Самара, 2010. – 158с.
8. Боровкова, Е.И. Вероятность развития осложнений беременности у женщин с избыточным весом и ожирением / Е.И. Боровкова, И.О. Макаров, М.А. Байрамова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. - 2011. - №5. - С. 151-157.

9. Боровкова, Е.И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением / Е.И. Боровкова // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2010. - № 2. - С. 21-25.
10. Вейн, А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегето-сосудистая дистония / А.М. Вейн, А.Д. Соловьева, О.А. Колосова. М.: Медицина, 1981. – 318с.
11. Гайтон, А.К., Холл, Д.Э. Медицинская физиология // Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина. – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с.
12. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции активации и активационная терапия. Реакция активации, как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко, А.И. Шихлярова. – ч. 1. Екатеринбург: РИА «Филантроп», 2003. – 336 с.
13. Гаркави, Л.Х. Об общей неспецифической адаптационной «реакции активации», способствующей борьбе организма с опухолью / Л.Х. Гаркави // Вопросы клинической онкологии и нейроэндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Ростов-н/Д., 1968. – С.341-348.
14. Гаркави, Л.Х. Адаптационная «реакции активации» и ее роль в механизме противоопухолевого влияния раздражений гипоталамуса: автореф. дисс. ...д-ра мед. наук / Гаркави Любовь Хаимовна. – Донецк, 1969. – 30 с.
15. Гаркави, Л.Х. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма / Л.Х. Гаркави, М.А. Уколова, Е.Б. Квакина // Диплом на открытие № 158 Комитета совета министров СССР по делам изобретений и открытий. – Открытия СССР. – М., 1975. - № 3. – С. 56-61.
16. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Г.Т. Сухих, З.С. Ходжаева, О.С. Филиппов, Адамян Л.В. [и соавт.] // Клинические рекомендации, 2013.
17. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: клинический протокол / Г.Т. Сухих, Н.В. Вартапетова, З.С. Ходжаева, О.Р. Швабский [и соавт.] // Проект «Мать и Дитя», 2012.

18. Глухова, Т.Н. Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности / Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина, О.Н. Сергеева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 2. – С. 12-32.
19. Григорян, О.Р. Ожирение и репродуктивная функция / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Акушерство и гинекология. – 2015. – №. 9. – С. 14-19.
20. Гурьев, Д.Л. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики / Д.Л. Гурьев, М.Б. Охупкин, Н.Ю. Карпов, Д.В. Блинов // Акушерство и гинекология. – 2011. – №. 7(2). – С. 14-19.
21. Дизрегуляторная патология нервной патологии / Под ред. Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский. – М.: МИА, 2009. – 512 с.
22. Занько, С.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия гестозов / С.Н. Занько, Н.И. Киселева // Медицинские новости. – 2008. – №2. – С. 38-42.
23. Зарудий, Ф.С. Преэклампсия (обзор литературы) / Ф.С. Зарудий, Л.С. Громакова, Р.Т. Рахманова, А.Л. Фролов // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – №3. – С. 19–35.
24. Иутинский, Э.М. Течение беременности и родов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью / Э.М. Иутинский, С.А. Дворянский, М.Б. Дрождина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 27. – № 18 (189). – С. 54-57.
25. Калинкина, О.Б. Особенности течения гестоза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / О.Б. Калинкина, Н.В. Спиридонова // Фундаментальный науки. – 2012. – № 10. – С. 247-249.
26. Кан, Н.И. Вегетативная нервная система и гестоз / Н.И. Кан, Д.Р. Николаева-Балл, Л.Н. Ванини, Г.А. Свищева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – № 3(10). – С. 523-524.

- 27.Квакина, Е.Б. О различных адаптационных реакциях в зависимости от силы воздействия магнитного поля / Е.Б. Квакина, М.А. Уколова // Материалы II Всесоюз. совещания по изучению влияния магнитных полей на биологические объекты. – М., 1969. – С.107-110.
- 28.Колосова, Т.А., Беременность и роды у женщин с ожирением и дефицитом массы тела: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Колосова Татьяна Анатольевна. – М., 2012. – 22 с.
- 29.Комшилова, К.А., Беременность и ожирение (обзор литературы) / К.А. Комшилова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 9–13.
- 30.Кондратюк, В.К. Недостаточность магния и беременность (аспекты патогенеза, клиники, фармакологической коррекции) / В.К. Кондратюк, И.С. Майдан, Н.Е. Горбань // Здоровье женщины. – 2013. – № 4 (80). – С. 26.
- 31.Коновалова, О. В. Тяжелые формы гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Коновалова Ольга Викторовна. – М., 2012. – 23 с.
- 32.Клещеногов, С.А. Нейровегетативная реактивность у беременных при различных формах гестационных нарушений / С.А. Клещеногов // Сибирский научный медицинский журнал. –2011. – № 6 (31). – С. 87-92.
- 33.Крячкова, А.А. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме / А.А. Крячкова, С.А. Савельева, М.Г. Галлямов, М.В. Шестакова, И.М. Кутырина // Нефрология и диализ. – 2010. –№ 1(12). – С. 34-38.
- 34.Кузнецова, О. С. Социальные и экономические последствия ожирения (по данным литературы) / О. С. Кузнецова, А. В. Чернышев // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – № 3, Т.19. – С. 1012 – 1014.
35. Левченко, В.Г. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 21-25.

- 36.Ли, О. А. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом / О. А., Ли // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 2(11). – С. 183-192.
- 37.Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23-27.
- 38.Макаров, И.О. Особенности течения III триместра беременности и родов у пациенток с ожирением / И.О. Макаров, Е.И. Боровикова, М.А. Байрамова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 48-53.
- 39.Макаров, О.В. Иммунологическая теория возникновения преэклампсии (обзор литературы) / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, И.Н. Винокурова, Л.С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 93-97.
- 40.Маланина, Е. Н. Клиническая и этиопатогенетическая роль интраабдоминальной гипертензии и кардиоваскулярной дезадаптации в развитии преэклампсии / Е. Н. Маланина, Л. Ю. Давидян, Д. Т. Хаитова // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2013. – № 1. – С. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8446>
- 41.Медведь, В.И. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии / В.И. Медведь, Е.М. Дуда // Почки. – 2013. – № 3(5). – С. 36-38.
- 42.Мишарина Е. В., Боровик Н. В., Потин В. В., и соавт. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 68 с.
- 43.Нагайцева, С.С. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения / С.С. Нагайцева, М.Ю. Швецов, А.Н. Герасимов, Е.А. Журавлева, Е.М. Шилов // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 30. – С. 37–45.
- 44.Николаева-Балл, Д.Р. Особенности маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока у женщин с метаболическим синдромом / Д.Р. Николаева-Балл, Н.И. Кан // MEDLINE.RU. – 2014. – № 4(15). – С. 789–804.

45. Николаева, Л.Б. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности / Л.Б. Николаева, А.Д. Макацария, Е.А. Шестопалова, А.А. Просветова // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 11. – С. 79-82.
46. Никольская, И.Г. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / И.Г. Никольская, С.В. Новикова, И.В. Барина, А.В. Федотова, Т.С. Будыкина, Л.У. Долгиева, М.С. Крупская // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2012. – № 12(5). – С. 21–30.
47. Никольская, И.Г. Беременность при хронической почечной недостаточности: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии / И.Г. Никольская, С.В. Новикова, Т.С. Будыкина, Е.Б. Цивцивадзе, А.В. Микаелян, Н.В. Егорова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2012. – № 12(6). – С. 21–28.
48. Османова А.П. Ангиогенный дисбаланс в патофизиологии преэклампсии и синдрома задержки роста плода / А.П. Османова // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2014. – № 2. – С. 16–17.
49. Очерки по физиологии функциональных систем / Под ред. П.К. Анохина – М.: Медицина, 1975. – С. 30-52.
50. Паньшина, М.В. Возможности диагностики и совместного применения немедикаментозных способов профилактики и реабилитации преэклампсии (научный обзор литературы) / М.В. Паньшина, Е.Б. Силаева, Л.К. Раннева // *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. – 2013. – № 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf>
51. Парин, В.В. Введение в медицинскую кибернетику / В.В. Парин, Р.М. Баевский. – М.: Медицина, 1966. – С. 220.
52. Патофизиология / Под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, Н.В. Крышталь. – К.: Медицина, 2015. – 744 с.
53. Передеряева, Е.Б. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом / Е.Б. Передеряева, Т.Б.

- Пшеничникова, М.Д. Андреева, А.Д. Макацария // *Акушерство, гинекология и репродукция.* –2015. Т. 9. – № 3. – С. 54-65.
54. Петунина, Н.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.А. Кузина // *Ожирение и метаболизм.* – 2013. –№ 1. – С. 3-8.
55. Прокопенко, Е.И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью / Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская // *Врач.* – 2013. –№ 8. – С. 9–17.
56. Прокопенко, Е.И. Хроническая болезнь почек и беременность: учебное пособие / Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская, А.В. Ватазин. – М.: У Никитских ворот, 2013. – 31 с.
57. Радьков, О.В. Факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гестозе в зависимости от полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента / О.В. Радьков, М.Н. Калинин, В.В. Заварин // *Фундаментальные исследования.* – 2010. –№ 9. – С. 105–110.
58. Савельева, И.В. Клиническое течение беременности при метаболическом синдроме / И.В. Савельева // *Омский научный вестник.* – 2012. – № 1 (108). – С. 56–59.
59. Саркисов Д.С., Аруин Л.И. Обновление структур организма // *Структурные основные адаптации и компенсации нарушенных функций / под ред. Д.С. Саркисова.* – М.: Медицина, 1987. – С. 36-57.
60. Селиванова, А.В. Новое в изучении перинатальной патологии при тяжелых гестозах / А.В. Селиванова, Т.В. Павлова, И.С. Сырцева, С.А. Сумин, В.А. Петрухин // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 7-5. – С. 1025-1028.
61. Селье Г. Стресс без дистресса / Г. Селье Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1979. – 123 с.
62. Селье Г. На уровне целого организма / Г. Селье. – М.: Наука, 1972. – 118 с.

63. Сидорова, И.С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 6. – С. 4-9.
64. Сидорова, И.С. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 5. – С. 10-16.
65. Сидорова, И.С. Гестоз или преэклампсия? / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – № 4. – С. 67-73.
66. Сидорова, И.С. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) / И.С. Сидорова, О.И. Гурина, А.П. Милованов [и соавт.] // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 6. – С. 13-17.
67. Смирнов, А.Г. Отражение в ЭЭГ женщин процессов адаптации к беременности при осложненных формах протекания гестационного процесса / А.Г. Смирнов // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология*. – 2013. – № 4. – С. 92-101.
68. Торчинов, А.М. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы) / А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова, Д.Х. Сарахова, Г.Н. Джонбобоева // *Проблемы репродукции*. – 2010. – № 3. – С. 87-91.
69. Трифонова, Е.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, И.Ю. Бухарина, В.А. Степанов // *Молекулярная медицина*. – 2016. Т. 14. – № 1. – С. 8-14.
70. Филинов, А.Г. Сравнительная оценка состояния вегетативной нервной системы у женщин в различные сроки нормально протекающей беременности / А.Г. Филинов, Л.Б. Брагина, С.А. Галицкая // *Медицинский альманах*. – 2015. – № 4 (39). – С. 58-62.
71. Ходырев, Г. Н. Вариабельность сердечного ритма у женщин накануне срочных родов / Г. Н. Ходырев, С. Л. Дмитриева, А. В. Новоселова, С. В.

- Хлыбова, В. И. Циркин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – № 2 (1). – С. 125-129.
72. Хромылев, А.В. Метаболический синдром и беременность / А.В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3-7.
73. Цахилова, С.Г. Генетические аспекты развития гестоза на современном этапе (обзор литературы) / С.Г. Цахилова, Д.Х. Сарахова, Г.Н. Джонбобоева, Х. Даниялова, В.В. Кузнецов, З.В. Хасикова // Проблемы репродукции. – 2012. – № 5. – С. 98-101.
74. Черкасов, С.Н. Особенности адаптации региональной гемодинамики при беременности / С.Н. Черкасов, Ю.В. Болякина, А.Е. Барченко // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 3. – С. 147-149.
75. Чухарева, Н.А. Особенности течения беременности у женщин с ожирением / Н.А. Чухарева, Н.К. Рунихина, Е.Н. Дудинская // Акушерство и гинекология. – 2014. – №2. – С. 9-13.
76. Чучелина, О. А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек / О. А. Чучелина // Международный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
77. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 14-19.
78. Шестопалов, А. В. Адипокины и показатели углеводного обмена при беременности осложненной гестозом / А. В. Шестопалов, А. С. Шульга, А. А. Александрова, А. Н. Рымашевский, Т. П. Шкурят // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 1-8.
79. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – 4-е изд. – М.: Триада-Х, 2007. – 816 с.
80. Шихлярова, А.И. О прогностической значимости регрессивных моделей для адаптивного управления организма с помощью реакции активации / А.И.

- Шихлярова // Гомеостатика живых и технических систем. – Иркутск, 1987. – С. 47-48.
- 81.Шувалова, М.П. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М.П. Шувалова, О.Г. Фролова, С.С. Ратушняк, Т.К. Гребенник, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 81-87.
- 82.Щербина, Н.А. Использование показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности / Н.А. Щербина, О.В. Юркова, О.А. Кузьмина // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – № 2-1 (62). – С. 261-263.
- 83.Abalos, E. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / E. Abalos, L. Duley, D. W. Steyn, D. J. Henderson-Smart // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. Issue 1.
- 84.Achard, V. Renin receptor expression in human adipose tissue / V. Achard, S. Boullu-Ciocca, R. Desbriere, [et al.] // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. – 2007. – V. 292. – P. 274-282.
- 85.ACOG Committee Opinion number 549. Obesity in pregnancy // Obstetrics and Gynecology. – 2013. – V. 121(1). – P. 213-7.
- 86.Adekola, H. Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes / H. Adekola, R. Romero, P. Chaemsaitong, S.J. Korzeniewski, Z. Dong, L. Yeo, S.S. Hassan, T. Chaiworapongsa // J Matern Fetal Neonatal Med. –2015. – V. 28(14). – P. 1621–1632.
- 87.Aggarwal, P.K. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in pre-eclampsia / P.K. Aggarwal, N. Chandel, V. Jain, V. Jha // Journal of Human Hypertension. –2011. – V. 26. – P. 236–241
- 88.Agostinis, C., MBL Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Pre-Eclampsia / C. Agostinis, F. Bossi, E. Masat, O. Radillo, M. Tonon, F. De Seta, F.

- Tedesco, R. Bulla // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2012. – V. 2012. – P. 484321.
- 89.Ahmed, A. New insights into the etiology of pre-eclampsia: identification of key elusive factors for the vascular complications / A. Ahmed // *Thrombosis Research*. – 2011. V. 127 (3). – P.72–75.
- 90.Ahonen, J. HELLP syndrome – severe complication during pregnancy / J. Ahonen, M. Nuutila // *Duodecim*. – 2012. –V. 128. – №6. – P. 569-577.
- 91.Alanis, M.C. Early initiation of severe pre-eclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn / M.C. Alanis, D.D. Johnson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – V. 199 (3). 262. e1-262.e6.
- 92.Anton, L. Systemic and uteroplacental renin–angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies / L. Anton, K. B. Brosnihan // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. – 2008. – V. 2(5). – P.349–362.
- 93.Bain, E. S. Maternal adverse effects of different antenatal magnesium sulphate regimens for improving maternal and infant outcomes: a systematic review / E. S. Bain, P. F. Middleton, C. A. Crowther // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2013. – V. 13. – P. 195.
- 94.Borghi, C. Hemodynamic and neurohumoral profile in patients with different types of hypertension in pregnancy / C. Borghi, A.F. Cicero, D. Degli Esposti, [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2011. – V. 6 (3). – P. 227-34.
- 95.Briana, D.D. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies / D.D. Briana, A. Malamitsi-Puchner // *Reprod Sci*. – 2009. – V. 16. – P. 921-937.
- 96.Cao, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease / H. Cao // *J Endocrinol*. – 2014. – V. 220(2). – P. 47–59.
- 97.Chappell, D. Hydroxyethyl starch – The importance of being earnest / D. Chappell, M. Jacob // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. – 2013. – V. 21. – P. 61.
- 98.CMACE/RCOG Joint Guideline Management of women with obesity in pregnancy. – 2010.

99. Conrad, K. P. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? / K. P. Conrad, J. M. Davison // *Am J Physiol Renal Physiol*. –2014. – V. 306(10). – P. 1121–1135.
100. Craici, I. M. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury / I. M. Craici, S.J. Wagner, T. L. Weissgerber, J.P. Grande, V. D. Garovic // *Kidney International*. –2014. – V. 86(2). – P. 275–285.
101. Dania, A. Bioactive Factors in Uteroplacental and Systemic Circulation Link Placental Ischemia to Generalized Vascular Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia / A. S. Dania, A. K. Raouf. // *Biochem Pharmacol*. – 2015. – V. 95(4). – P. 211–226.
102. Declèves, A.E. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis / A.E. Declèves, K. Sharma // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2015. –V. 24(1). – P. 28–36.
103. De Kloet, A. D. The Renin Angiotensin System and the Metabolic Syndrome / A. D. de Kloet, E. G. Krause, S. C. Woods // *Physiol Behav*. – 2010. – V. 100(5). – P. 525–534.
104. DeMarco, V. G. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity / V. G. DeMarco, A. R. Aroor, J. R. Sowers // *Nat Rev Endocrinol*. – 2014. – V. 10(6). – P. 364–376.
105. De Mello, W. C. Clinical Perspectives and Fundamental Aspects of Local Cardiovascular and Renal Renin-Angiotensin Systems / W. C. De Mello, E. D. Frohlich // *Front Endocrinol (Lausanne)*. –2014. – V. 5. – P. 16.
106. Denison, F. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term / F. Denison, J. Price // *BJOG: International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2008. – V. 115. – P. 720–725.
107. Dibaba, D. T. Dietary magnesium intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis / D. T. Dibaba, P. Xun, A. D. Fly, K. Yokota, K. He // *Diabet Med*. – 2014. – V. 31(11). – P. 1301–1309.

108. Doyle, L.W. Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2009. – V. 21. – P. CD 004661
109. Duley, L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension / L. Duley // *BMJ Clin Evid*. – 2011. – V. 2011. – P. 1402
110. Duley, L. Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia / L. Duley, A.M. Gülmezoglu, D.J. Henderson-Smart, D. Chou // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. (11):CD000025.
111. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // *Seminars in Perinatology*. – 2009. – V. 33(3). – P. 130–137.
112. Dünner, N. Angiotensin II Signaling in Human Preadipose Cells: Participation of ERK1,2-Dependent Modulation of Akt / N. Dünner, C. Quezada, F. A. Berndt, J. Cánovas, C.V. Rojas // *PLoS One*. – 2013. – V. 8(10). – P. e75440.
113. Edipidis, K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no? / K. Edipidis // *Hippokratia*. – 2011. – V.15 (Suppl 1). – P. 8–12.
114. Estrada, C.A. Hydroxyethyl starch in severe sepsis: End of starch era? / C.A. Estrada, R. Murugan // *Crit Care*. – 2013. – V. 17. – P. 310.
115. Euser, A. G. Magnesium sulfate treatment for the prevention of eclampsia: A brief review / A. G. Euser, M. J. Cipolla // *Stroke*. – 2009. – V. 40(4). – P. 1169–1175.
116. Ferreira Felizardo, R. J. Obesity in kidney disease: A heavyweight opponent / R. J. Ferreira Felizardo, M. Burgos da Silva, C. Favero Aguiar, N. Olsen, S. Câmara // *World J Nephrol*. – 2014. – V. 3(3). – P. 50–63.
117. GAIN. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network. 2012
118. Chapman, K. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action / K. Chapman, M. Holmes, J. Seckl // *Physiol Rev*. – 2013. – V. 93(3). – P. 1139–1206.

119. Ghulmiyyah, L. Maternal mortality from preeclampsia / eclampsia / L. Ghulmiyyah, B. Sibai // *Seminars in Perinatology*. – 2012. – V. 36(1). – P. 56–59.
120. Grear, K. E. Stroke and Pregnancy: Clinical Presentation, Evaluation, Treatment and Epidemiology / K. E. Grear, C. D. Bushnell // *Clin Obstet Gynecol*. – 2013. – V. 56(2). – P. 350–359.
121. Guilherme, A. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme, J.V. Virbasius, V. Puri, M.P. Czech // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2008. – V. 9. – P. 367–377.
122. Hogg, K. Early Onset Pre-Eclampsia Is Associated with Altered DNA Methylation of Cortisol-Signalling and Steroidogenic Genes in the Placenta / K. Hogg, J.D. Blair, D.E. McFadden, P. von Dadelszen, W.P. Robinson // *PLOS ONE*. – 2013. – V. 8(5).
123. Huppertz, B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / B. Huppertz // *Hypertension*. – 2008. – V. 51 (4). – P. 970–975.
124. Hutcheon, J.A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J.A. Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2011. – V. 25(4). – P. 391–403.
125. Imbasciati, E. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes / E. Imbasciati, G. Gregorini, G. Cabiddu, L. Gammara, G. Ambroso, A. Del Giudice, P. Ravani // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2007. – V. 49(6). – P. 753–62.
126. Ingelsson, E. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: The Framingham offspring study / E. Ingelsson, M.J. Pencina, G.H. Tofler, [et al.] // *Circulation*. – 2007. – V. 116. – P. 984–992.
127. Irani, R. A. The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia / R. A. Irani, Y. Xia // *Placenta*. – 2008. – V. 29(9). – P. 763–771.

128. Kalil, G.Z. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications / G.Z. Kalil, W.G. Haynes // *Hypertension Research*. – 2012. – V. 1(35). – P. 4-16.
129. Kanasaki, K. The biology of preeclampsia / K. Kanasaki, R. Kalluri // *Kidney International*. – 2009. – V. 76. – P. 831-837.
130. Karnik, S. S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli / S. S. Karnik, H. Unal, J. R. Kemp, K. C. Tirupula, S. Eguchi, P. M. L. Vanderheyden, W. G. Thomas // *Pharmacol Rev*. – 2015. – V. 67(4). – P. 754–819.
131. Kidney, E. Systematic review of effect of community-level interventions to reduce maternal mortality / E. Kidney, H. R. Winter, K. S. Khan, A. M. Gülmezoglu, C. A. Meads, J. J. Deeks, C. MacArthur // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2009. – V. 9. – P. 2.
132. Kronborg, C.S. Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies / C.S. Kronborg, J. Gjedsted, E. Vittinghus, T.K. Hansen, J. Allen, U.B. Knudsen // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2011. – V. 90(7). – P. 791–796.
133. LaMarca, B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia / B. LaMarca // *Minerva Ginecol*. – 2012. – V. 64(4). – P. 309–320.
134. Langesæter, E. Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section / E. Langesæter, R. Dyer // *Current Opinion in Anaesthesiology*. – 2011. – V. 24 (3). – P. 242-8.
135. Lee, M.J. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity / M.J. Lee, P. Pramyothin, K. Karastergiou, S. K. Fried // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – V. 1842(3). – P. 473–481.
136. Liu L. X. Maternal cardiac metabolism in pregnancy / L. X. Liu, Z. Arany // *Cardiovasc Res*. – 2014. – V. 101(4). – P. 545–553.

137. Lowe S.A. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008 / S.A. Lowe, M.A. Brown, G.A. Dekker, S. Gatt, C.K. McLintock, L.P. McMahon, [et al.] // *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2009. –V. 49. – P. 242–246.
138. Lynch A.M. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia / A.M. Lynch, J.R. Murphy, R.S. Gibbs, [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2010. –V. 117(4). – P. 456–462.
139. Ma P.L. Sources of Heterogeneity in Trials Reporting Hydroxyethyl Starch 130/0.4 or 0.42 Associated Excess Mortality in Septic Patients: A Systematic Review and Meta-regression / P.L. Ma, X.X. Peng, B. Du, X.L. Hu, Y.C. Gong, Y. Wang, X.M. Xi // *Chin Med J (Engl)*. – 2015. – V. 128(17). – P 2374–2382.
140. Mancia G. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome / G. Mancia, P. Bousquet, J.L. Elghozi, [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2007. – V. 25. – P. 909-20.
141. Maranon, R. Roles for the sympathetic nervous system, renal nerves, and CNS melanocortin-4 receptor in the elevated blood pressure in hyperandrogenemic female rats / R. Maranon, R. Lima, F. T. Spradley, [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2015. –V. 308(8). – P. 708–713.
142. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, [et al.] // *Diabetologia*. –1985. –V. 28 (7). – P. 412-419.
143. Maynard, S. Angiogenic factors and preeclampsia / S. Maynard, S. Karumanchi // *Semin Nephrol*. – 2011. –V. 31. – P. 33–46.
144. Mbah, A.K. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia / A.K. Mbah, J.L. Kornosky, S. Kristensen et al. // *BJOG*. - 2010. - V. 117. - P. 997-1004.
145. Mills, G.H. Hydroxyethyl starch: does our choice of colloid prevent or add to renal impairment? / G.H. Mills // (Editorial I) *British Journal of Anaesthesia*. – 2007. –V. 98. – P. 157-9.

146. Misra, V.K. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy / V.K. Misra, S. Trudeau // *Obesity*. – 2011. –V. 192. – P. 416–421.
147. Musa, S.M. Heart Rate Variability and Autonomic Modulations in Preeclampsia / S.M. Musa, I. Adam, M. F. Lutfi // *PLoS One*. – 2016. –V. 11(4). – P. e0152704.
148. NICE. Clinical Guideline: Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. – 2010.
149. Oh, C.S. Assessment of coagulation with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in cesarean section / C.S. Oh, T.Y. Sung, S.H. Kim, D.K. Kim, J.A. Lim, N.S. Woo // *Korean J Anesthesiol*. – 2012. –V. 62(4). – P. 337–342.
150. Okusanya, B.O. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia / Okusanya B.O., Oladapo O.T., Long Q., [et al.] // *BJOG*. – 2016. –V. 123(3). – P. 356–366.
151. Pennington, K. A. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease / K. A. Pennington, J. M. Schlitt, D. L. Jackson, [et al.] // *Disease Models & Mechanisms*. – 2012. –V. 5(1). – P. 9-18.
152. Piccoli, G.B. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages / G.B. Piccoli, R. Attini, E. Vasario, [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. –V. 5(5). – P. 844–55.
153. Powe, C.E. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease / C.E. Powe, R.J. Levine, S.A. Karumanchi // *Circulation*. –2011. –V. 123(24). – P. 2856–2869.
154. Ramma, W. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? / W. Ramma, A. Ahmed // *Biochemical Society Transactions*. – 2011. – V. 39(6). – P. 1619–1627.
155. Rana, S. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in pre-eclampsia / S. Rana, S.A. Karumanchi, M.D. Lindheimer // *Hypertension*. – 2014. –V. 63. – P. 198–202.

156. Rana, S. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected pre-eclampsia / Rana S., Powe C.E., Salahuddin S., [et al.] // *Circulation*. – 2012. –V.125. – P. 911–9.
157. RCOG. Guideline The Management of Severe Preeclampsia/Eclampsia 2010. –Vol. 10(A).
158. Roberts, J. M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / J. M. Roberts, C. A. Hubel // *Placenta*. – 2009. –V. 30. – P. 32–37.
159. Sakr, Y. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients / Y. Sakr, I. Payen, K. Reinhart [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2007. –V. 98. – P. 216-24.
160. Sarzani, R. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in human / R. Sarzani, F. Savi, P. Dessi-Fulgheri, A. Rappelli // *Journal of Hypertension*. – 2008. –V. 26. – P. 831-43.
161. Scifres, C.M. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death / C.M. Scifres, D.M. Nelson // *The Journal of Physiology*. – 2009. –V. 587 (14). – P. 3453–3458.
162. Selye, H. Forty years of stress research: Principal remaining problems and misconceptions / H. Selye // *Canadian Medical Association Journal*. – 1976. – V. 115. – P.53–56.
163. Selye H. The evolution of the stress concept / H. Selye // *American Scientist*. – 1973. – V.62. – N6. – P. 642-649.
164. Selye H. Syndrome produced by Divers Nocuous Agents / H. Selye // *Nature*. – 1936. –V. 138. N 3479. – P. 32.
165. Shah, D.A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / D.A. Shah, R.A. Khalil // *Biochemical pharmacology*. – 2015. – V. 4 (95). – P. 211-226.

166. Shamansurova, Z. Adipose tissue (P) RR regulates insulin sensitivity, fat mass and body weight / Z. Shamansurova, P. Tan, B. Ahmed, E. Pepin, O. Seda, J. L. Lavoie // *Mol Metab.* – 2016. –V. 5 (10). – P. 959–969.
167. Singh, A. Serum magnesium levels in patients with preeclampsia and eclampsia with different regimens of magnesium sulphate / A. Singh, A.K. Verma, G. Hassan, V. Prakash, P. Sharma, S. Kulshrestha // *Global J Med Public Health.* –2013. –V. 2. – P. 1–5.
168. Sjostrom, C.D. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factor: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects / C.D. Sjostrom, L. Lissner, L. Sjostrom // *Obesity research.* –1997. – V. 5(6). – P. 519-530.
169. Smith, J. M. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management / J. M. Smith, R. F. Lowe, J. Fullerton, [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2013. – V. 13. – P. 34.
170. Srinivas, S.K. Evaluating the association between all components of the metabolic syndrome and pre-eclampsia / S.K. Srinivas, M.D. Sammel, J. Bastek, E. Ofori, C.M. Andrela, M.L. Wolfe, [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2009. –V. 22. – P. 501– 509.
171. Steegers, E.A.P. Pre-eclampsia / E.A.P. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // *Lancet.* – 2010. –V. 376. – P. 631–644.
172. Stiefel, P. Role of the Renin-Angiotensin System and Aldosterone on Cardiometabolic Syndrome / P. Stiefel, A. J. Vallejo-Vaz, S. G. Morillo, J. Villar // *Int J Hypertens.* – 2011. –V. 2011. – P. 685238.
173. Suvarna, V.N.M. Low dose magnesium sulphate versus Pritchard regimen for the treatment of eclampsia and imminent eclampsia / V.N.M. Suvarna, P.K. Ballal // *Int J Gynecol Obstet.* – 2011. –V. 115. – P. 70–2.
174. Szarka, A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array /

- A. Szarka, J. Rigó, L. Lázár, G. Beko, A. Molvarec // *BMC Immunology*. – 2010. –V. 11. article 59.
175. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years // *BJOG*. – 2007. – V. 114(3). – P. 300–309.
176. Thorp, A. A. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome / A. A. Thorp, M. P. Schlaich // *J Diabetes Res*. – 2015. –V. 2015. – P. 341583.
177. Tsatsaris, V. Pathophysiology of preeclampsia / V. Tsatsaris, T. Fournier, N. Winer // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2008. –V. 1. – P.16–23.
178. Ueki, N. The Relevance of the Renin-Angiotensin System in the Development of Drugs to Combat Preeclampsia / N. Ueki, S. Takeda, D. Koya, K. Kanasaki // *Int J Endocrinol*. – 2015. –V. 2015. – P.572713.
179. Uzan, J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management / J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne, R. Asmar, J.M. Ayoubi // *Vasc Health Risk Manag*. – 2011. –V. 7. – P. 467–474
180. Valleau, J. C. The Impact of Leptin on Perinatal Development and Psychopathology / J. C. Valleau, E. L. Sullivan // *J Chem Neuroanat*. – 2014. –V. 0. – P. 221–232
181. Vricella, L. K. Blood volume determination in obese and normal weight gravidas: the Hydroxyethyl Starch Method / L. K. Vricella, J. M. Louis, E. Chien, B.M. Mercer // *Am J Obstet Gynecol*. – 2015. –V. 213(3). – P. 408.e1–408.e6.
182. Wang, L. BVT.2733, a Selective 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor, Attenuates Obesity and Inflammation in Diet-Induced Obese Mice / Wang L., Liu J., Zhang A., [et al.] // *PLoS One*. – 2012. –V. 7(7). – P. e40056
183. Wang, C.H. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome / C.H. Wang, F. Li, N. Takahashi // *Open Hypertens J*. – 2010. –V. 3. – P. 1–13.

184. Whitley, G.S. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis / G.S. Whitley, J. E. Cartwright // *Journal of Anatomy*. – 2009. –V. 215 (1). – P. 21–26.
185. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva, Switzerland: WHO Department of Maternal and Child Health, 2011.
186. Williams, D. Chronic kidney disease in pregnancy / D. Williams, J. Davison // *BMJ*. – 2008. –V. 336 (7637). – P. 211–5.
187. Wilson, A. Effectiveness of strategies incorporating training and support of traditional birth attendants on perinatal and maternal mortality: meta-analysis / A. Wilson, I. D. Gallos, N. Plana, D. Lissauer, K. S. Khan, [et al.] // *BMJ*. – 2011. – V. 343. – P. d7102.
188. Yiannikouris, F. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice / F. Yiannikouris, M. Karounos, R. Charnigo, V. L. English, D. L. Rateri, A. Daugherty, L. A. Cassis // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2012 –V. 302(2). – P. 244–251.