

*На правах рукописи*

**ДЖОБАВА ЭЛИСО МУРМАНОВНА**

**БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ  
АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ – СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ФУНКЦИЯ  
ЭНДОТЕЛИЯ. СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И  
ТЕРАПИИ**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

13 МАР 2014



**005545902**

**МОСКВА - 2014**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Доброхотова Юлия Эдуардовна**

**Официальные оппоненты:**

Член-корреспондент РАМН **Макацарня Александр Давидович**  
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета

Доктор медицинских наук, профессор **Ляшко Елена Сергеевна**  
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета последиplomного образования

Доктор медицинских наук, профессор **Керчелаева Светлана Борисовна**  
ГБОУ ВПО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета

**Ведущая организация:**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.12 на базе ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

**Ученый секретарь Диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Хашукова А.З.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В последние годы, в связи с ростом возраста первых родов и снижением общего состояния здоровья населения России, отмечается общее увеличение частоты экстрагенитальной патологии среди беременных женщин и, как следствие, неуклонный рост акушерских осложнений [Серов В.Н. и соавт., 2011]. Одними из наиболее частых экстрагенитальных заболеваний во время беременности являются хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), гестационный сахарный диабет (ГСД), варикозная болезнь (ВБ) и венозные тромботические осложнения [Макаров О.В. и соавт., 2004; Ляшко Е.С. и соавт., 2008; Стрижаков А.Н. и соавт., 2009; Краснопольский В.И. и соавт., 2012]. Также сравнительно частой, и не менее значимой патологией является прегестационный сахарный диабет (СД 1, 2 типа) и эпилепсия, в том числе и гестационная [Шехтман М.М. и соавт., 2004; Себко Т.В., 2006]. По данным литературы наиболее приоритетной теорией общности патогенеза акушерских осложнений в настоящее время является теория дисфункции эндотелия (ДЭ) и развивающихся на её фоне нарушений в системе гемостаза [Макацария А.Д. и соавт., 2006; Сухих Г.Т. и соавт., 2008; Чулков В.С. и соавт., 2010]. При достаточно широком спектре маркеров ДЭ, данные по её диагностике носят крайне противоречивый характер. Можно предположить, что именно ДЭ и тромбофилия, развивающаяся у беременных на фоне экстрагенитальной патологии провоцирует акушерские осложнения [Тетруашвили Н.К. и соавт., 2010; Макацария А.Д. и соавт., 2012], хотя данные литературы по этой проблематике разрозненны и противоречивы. Самый большой интерес в контексте ДЭ и тромбофилии представляют данные о влиянии различных лекарственных препаратов на функциональные характеристики эндотелия и возможность применения этих препаратов в акушерской практике [Петрищев Н.Н., 2005; Момот А.П., 2009; Cris J.C. et al., 2004; Duvall W.L., 2011]. Однако, существуют определенные тактические проблемы при выборе препарата для терапии. Основные разногочия состоят в значимости и нормах различных параметров системы гемостаза, в самих препаратах, курсах и дозировках, влияющих на эти параметры, а так же в

клинических показаниях. В связи с ростом акушерских осложнений, экстрагенитальных заболеваний и возрастающей патогенетической ролью ДЭ и тромбофилии очевидным является необходимость создания максимально единой тактики терапии нарушений функции эндотелия и патологии системы гемостаза у пациенток из групп высокого риска по развитию акушерских осложнений. Изучению именно этой проблемы и созданию алгоритма терапии и посвящено данное исследование.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Улучшить течение беременности и перинатальные исходы в группах пациенток высокого риска по развитию акушерских осложнений путем систематизации подхода к диагностике и терапии особенностей системы гемостаза и функции эндотелия.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Оценить изменения системы гемостаза и функции эндотелия, частоту тромбофилических мутаций и их влияние на течение гестационного периода у беременных с хронической артериальной гипертензией.
2. Изучить функцию эндотелия и изменения системы гемостаза, их взаимосвязь с течением гестационного периода и перинатальными исходами у беременных с сахарным диабетом I типа средней степени тяжести.
3. Оценить особенности гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия, их влияние на течение беременности и перинатальные исходы у пациенток с гестационным сахарным диабетом.
4. Изучить особенности системы гемостаза и функцию эндотелия, влияние на них противосудорожных препаратов и взаимосвязь с перинатальными исходами у беременных, страдающих эпилепсией.
5. Оценить функцию эндотелия, изменения системы гемостаза и частоту тромбофилических мутаций, а так же их влияние на течение беременности, и перинатальные исходы у беременных с различными формами заболеваний вен.
6. Разработать алгоритм терапии и мониторинга нарушений функции эндотелия и системы гемостаза у беременных с хронической артериальной гипертензией, сахарным диабетом I типа, гестационным сахарным диабетом,

эпилепсией и заболеваниями вен нижних конечностей на основе системы балльной оценки анамнестических и клинико-лабораторных показателей.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Впервые было проведено комплексное изучение основных маркеров дисфункции эндотелия: оксида азота, гомоцистеина, фибронектина и проведена расширенная комплексная оценка состояния системы гемостаза при наиболее значимой экстрагенитальной патологии в акушерской практике: ХАГ, ГСД, СД I типа, заболеваниях вен нижних конечностей и эпилепсии.

Впервые в России была определена и доказана роль дисфункции эндотелия и формирующейся на этом фоне тромбофилии в развитии акушерских осложнений, таких как плацентарная недостаточность, гипоксия плода, преэклампсия (ПЭ) и преждевременные роды при ГСД, СД I типа, ХАГ, эпилепсии и венозной патологии.

Впервые было проведено комплексное исследование основных, наиболее значимых и изученных генетических форм тромбофилии (мутация Лейдена, мутация протромбина, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), мутация ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1)) у беременных из группы высокого риска по развитию акушерских осложнений с экстрагенитальной патологией, такой как ХАГ, СД I типа, ГСД и эпилепсия.

Впервые в России была доказана роль некоторых генетических вариантов тромбофилии в патогенезе эндотелиальной дисфункции при ряде экстрагенитальной патологии: ХАГ и заболевания вен нижних конечностей.

Так же впервые было проведено комплексное рандомизированное, сравнительное исследование эффективности различных режимов и видов традиционной и современной фармакотерапии ДЭ и тромбофилии в акушерской практике при экстрагенитальной патологии, такой как ХАГ, СД I типа, ГСД, эпилепсия, заболевания вен нижних конечностей.

Впервые полученные результаты исследования позволили разработать дифференцированный и целенаправленный алгоритм ведения беременных с экстрагенитальной патологией (ХАГ, ГСД, СД I типа, патологией вен нижних

конечностей, эпилепсией) с учетом функции эндотелия и изменений системы гемостаза.

Полученные результаты впервые позволили стандартизировать принцип подбора дифференцированной терапии с использованием препаратов, разрешенных к применению в акушерской практике. Проведенное исследование внесло вклад, как в изучение эндотелиальной дисфункции при экстрагенитальной и акушерской патологии, так и в оптимизацию методов диагностики и терапии ДЭ и тромбофилии в акушерской практике.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Методические рекомендации, разработанные на основании полученных результатов, и шкала оценки степени тромбофилии и методов её коррекции во время беременности и на фоне экстрагенитальной патологии, могут быть использованы в работе врачей женских консультаций и родильных стационаров всех уровней для выработки оптимальной тактики ведения пациенток с патологией системы гемостаза и ДЭ.

Внедрение в практику результатов исследования позволит унифицировать и стандартизировать подходы к диагностике и лечению ДЭ и тромбофилии у беременных, в том числе из групп высокого риска по развитию акушерской патологии, а именно при ГСД, СД I типа, ХАГ, эпилепсии и венозной патологии.

Полученные результаты позволят улучшить течение беременности, перинатальные и материнские исходы родов у беременных из групп высокого риска по акушерской и перинатальной патологии.

На основании проведенного исследования разработана унифицированная и систематизированная *«Шкала: оценки степени тромбофилии и методов её коррекции во время беременности и на фоне экстрагенитальной патологии®»*. Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение, заявка №2012153857 от 13.12.2012. «Способ коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности». Преимуществом шкалы является использование как рутинных, так и высокочувствительных методов определения факторов ДЭ и тромбофилии, а

так же независимость шкалы от метода оценки показателей. Уникальной особенностью шкалы является учет данных анамнеза, срока беременности и паритета. Шкала позволяет, исходя из суммы баллов, рассчитанных путем математического анализа на основании ряда клинических, анамнестических и лабораторных показателей, определить вариант, длительность курса дифференцированной фармакотерапии. Так же разработанная шкала позволяет определить кратность мониторинга тромбофилических состояний в акушерской практике.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. У беременных с хронической артериальной гипертензией имеет место дисфункция эндотелия, проявляющаяся в повышении гомоцистеина (ГЦ) и фибронектина (ФН), что сопровождается активацией коагуляционного каскада. При этом при изолированной ХАГ – эндотелиальная дисфункция выражается в повышении концентрации метаболитов оксида азота (NO), а при присоединении преэклампсии – в резком их снижении. Из генетических тромбофилий частота мутации МТГФР в 2 раза превышает общепопуляционные показатели для европеоидной расы.
2. У беременных с СД I типа средней степени тяжести в сочетании с преэклампсией развивается более глубокая эндотелиальная дисфункция, чем при изолированной преэклампсии, которая проявляется дефицитом метаболитов NO, гипергомоцистеинемией (ГГЦ) и повышением концентрации ФН, что сопровождается активацией процессов коагуляции.
3. У беременных с ГСД, независимо от инсулинопотребности, развивается ДЭ по всем исследованным показателям (ГЦ, NO и ФН). При этом, у пациенток с неинсулинопотребным ГСД, ДЭ выражается в повышении концентрации метаболитов NO, а при ГСД, нуждающемся в инсулинотерапии – в резком их снижении. Уровни ГЦ и ФН не зависят от потребности в инсулине при ГСД, и ДЭ проявляется в их повышении, что сопровождается неспецифической гиперкоагуляцией.
4. У беременных с эпилепсией развивается ДЭ по показателям ГЦ и NO, которая проявляется в существенном росте метаболитов NO и выраженной

гипергомоцистеинемии. При этом не происходит изменений концентрации ФН, что подтверждается активацией тромбоцитарного звена гемостаза, при нормальных показателях коагуляции.

5. У беременных с различными формами заболеваний вен нижних конечностей развивается ДЭ, проявляющаяся в дефиците NO и ФН при остром тромботическом процессе, в росте метаболитов NO и концентрации ФН при неосложненной варикозной болезни и хронической тромбинемии. Гипергомоцистеинемия одинаково выражена, вне зависимости от остроты тромботического процесса.

6. Разработанная балльная шкала оценки анамнестических и клинико-лабораторных показателей ДЭ и системы гемостаза у беременных с учетом срока их гестации позволяет обеспечить дифференцированный подход к терапии и мониторингу тромбофилии и ДЭ у беременных групп риска, что позволяет улучшить течение беременности, снизить частоту акушерских осложнений и перинатальной патологии.

#### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ**

Результаты исследования и разработанная шкала внедрены в клиническую практику в родильных домах №5 и №18 ДЗ г. Москвы и женских консультациях при них, а так же в гинекологическом отделении Московской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. Результаты исследования и разработанная шкала используются для обучения студентов, врачей – интернов, ординаторов, аспирантов и врачей акушеров-гинекологов на курсах тематического усовершенствования по патологии системы гемостаза и экстрагенитальной патологии в акушерстве.

#### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Материалы диссертации доложены на Всероссийском и региональном научном форуме «Мать и дитя» (в 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 годах); на Международном конгрессе по репродуктивной медицине (в 2006, 2008, 2010 годах); на Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (в 2009, 2010, 2011 годах); на XVIII Российском национальном



конгрессе «Человек и лекарство» в 2011 году; на региональных конференциях «Репродуктивный потенциал России» (в 2009, 2010, 2012 годах).

Апробация состоялась на объединенной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, сотрудников гинекологического отделения Московской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова и сотрудников родильного дома №18 г. Москвы 14 мая 2013 г.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 57 научных работ, отражающих её основное содержание, из них 27 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 монографии и 2 практических руководства (клинические рекомендации).

### **ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА**

Автором лично проведена работа по клиническому и инструментальному обследованию, амбулаторному и стационарному ведению пациенток, лечению и родоразрешению тематических больных. Так же автором лично проведен анализ клинико-лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация построена по традиционному принципу в монографическом стиле, изложена на 330 листах печатного текста и состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования; а так же из обсуждения, выводов, практических рекомендаций, 1 приложения и списка использованной литературы. Работа содержит 59 таблиц и 44 рисунка. Библиографический указатель включает 377 источников, из них 207 – на русском и 170 – на иностранных языках.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена с 2005 по 2011 годы на кафедре акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ и на клинических базах кафедры: гинекологического, родильного и консультативно-диагностического отделений Московской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, родильных домов №5 и №18 ДЗ г. Москвы. Нами было обследовано 645 беременных, из которых 185 – вошли в исследование по ХАГ, 115 – в исследование по СД 1 типа, 90 – в исследование по ГСД, 60 – в исследование по эпилепсии, 150 – в исследование по заболеваниям вен нижних конечностей. Контрольную группу составили 70 беременных с физиологическим течением гестационного периода. Работа проводилась совместно с кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ, кафедрой эндокринологии и диабетологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ, кафедрой хирургических болезней ГБОУ ВПО РНИМУ. Так же работа была выполнена совместно с лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «НЦАГ и П» им. В.И. Кулакова Минздрава России.

**Клиническая характеристика беременных с ХАГ.** В исследование было включено 185 беременных от 22 недель гестации, которые были разделены на следующие группы: группа ХАГ – 60 беременных с ХАГ. Группа ХАГ+ПЭ – 60 беременных, у которых ХАГ сопровождалась развитием ПЭ умеренной степени. Группа сравнения (ПЭ) – 65 пациенток с ПЭ умеренной степени. В контрольную группу вошли 30 беременных с физиологическим течением беременности. При анализе групп исследования обращало на себя внимание, что наличие вредных привычек (активное табакокурение) выявлено в группе ХАГ в 23,3% наблюдений, ХАГ+ПЭ – в 20,0% наблюдений. Пассивное курение отмечено в группе ХАГ в 36,6% наблюдений, ХАГ+ПЭ – в 33,3%. Отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы выявлена в группе ХАГ в 60,0% наблюдений, ХАГ+ПЭ - в 53,3%. При анализе сопутствующей соматической патологии достоверных различий между основными группами выявлено не

было ( $p > 0,05$ ). При анализе репродуктивной функции выяснено, что паритет пациенток в обеих группах был в целом сопоставим.

**Клиническая характеристика беременных с СД 1 типа.** Было обследовано 115 пациенток со сроком гестации от 22 недель и до родоразрешения. Ввиду того, что ПЭ осложняет течение практически всех беременных с СД 1 типа, не представлялось возможным выделить пациенток с СД 1 типа без признаков ПЭ. В основную группу (СД) вошли 90 беременных с СД 1 типа средней степени тяжести в стадии компенсации, осложненным умеренной ПЭ. Группу сравнения (ПЭ) составили 25 беременных с умеренной ПЭ без СД 1 типа. В группу контроля вошли 20 пациенток с физиологическим течением беременности. Средний возраст обследованных беременных составил  $26,2 \pm 0,5$  лет и колебался в пределах от 18 до 42 лет. Отягощенная по СД наследственность по материнской линии выявлена у 51 (56,6%) пациентки группы СД и у 3 (12,0%) – группы ПЭ, по отцовской линии – у 39 (43,3%); «стаж» диабета в целом по основной группе колебался от 1 до 10 лет. Отягощенный анамнез по ПЭ в предыдущие беременности имели 20 (33,3%), 10 (40,0%) пациенток групп СД и ПЭ, и 4 (20,0%) беременные контрольной группы. Дебют сахарного диабета 21 (23,3%) пациентка группы СД связывала со стрессом, 69 (76,6%) – с перенесенными инфекционными заболеваниями, остальные – ни с чем не могли связать. Дебют заболевания проявился гипер- или гипогликемической комой у 22 (24,4%) пациенток. Начало заболевания было связано с пубертатным периодом у 12 (13,3%) беременных.

**Клиническая характеристика беременных с ГСД.** В исследование было включено 90 беременных от 12 недель гестации, которые были разделены на следующие группы. В ГСД 1 группу вошли 50 беременных с неинсулинозависимым ГСД. ГСД 2 группу составили 40 беременных с инсулинозависимым ГСД. В контрольную группу были включены 30 беременных с физиологическим течением беременности. В группе ГСД 1 у 43 (86,0%) беременных присутствовали те или иные факторы риска развития ГСД (согласно консенсусу по ГСД, 2012 год). Особенно высока была доля женщин

старше 30 лет - 24 (48,0%). Наличие гипергликемии натощак отмечалось у 24 (48,0%) пациенток, кроме этого достаточно высокий был процент беременных с избыточным весом - 24,0% (12). Такой же процент (24,0%) приходился и на долю глюкозурии и гестационного диабета в анамнезе. В ГСД 2 группе были значительно выражены практически все факторы риска развития СД. Они отсутствовали только у 1 (2,5%) пациентки. Доля женщин старше 30 лет составила 57,5% (23 беременные). Гипергликемия натощак присутствовала у 26 (65,0%) и в 4-х (10,0%) случаях была единственным фактором риска. Избыточная масса тела встречалась в 32,5% (13 беременных), глюкозурия – в 22,5% (9 пациенток), отягощенный по диабету семейный анамнез - в 32,5% (13), рождение крупного плода в анамнезе – в 15,0% (6), гестационный диабет в анамнезе – в 12,5% (5).

**Клиническая характеристика беременных с эпилепсией.** В ходе решения поставленных задач нами было обследовано 60 пациенток с эпилепсией, существовавшей до беременности в сроке гестации от 12 недель. Все пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек, а так же по варианту противоэпилептической терапии (ПЭП) на А и Б подгруппы. В результате группы распределились следующим образом: ЭП 1 группа – ПЭП в сочетании с высокой дозой фолиевой кислоты (ФК) – 5 мг в сутки (1А – монотерапия ПЭП, 1Б – политерапия ПЭП). ЭП 2 группа – ПЭП в сочетании с традиционной дозой фолиевой кислоты – 800 мкг в сутки (согласно рекомендациям ВОЗ) (2А – монотерапия ПЭП, 2Б – политерапия ПЭП). Была так же выделена контрольная группа из 20 человек, с физиологическим течением беременности. У всех беременных с эпилепсией была сохранена трудоспособность и микросоциальная адаптация. Статусоподобного течения приступов не наблюдалось ни у одной пациентки. В анамнезе беременных с эпилепсией (n=60), кроме детских инфекций, имели место нейроинфекции: грипп – у 35 (58,3%), менингоэнцефалит – у 2 (3,3%), гнойный отит – у 9 (15,0%), хронический тонзиллит – у 16 (26,6%) пациенток. Черепно-мозговая травма различной степени тяжести выявлена у 28 (46,7%) больных, патология перинатального периода (асфиксия, родовой травматизм) – у 9 (15,0%)

больных. Вторично-генерализованные приступы были у 28 беременных (46,7%), сложные парциальные приступы – у 13 беременных (21,7%), простые парциальные приступы – у 6 женщин (10,0%), абсансы – у 3 беременных (5,0%). Первично-генерализованные тонико-клонические приступы были выявлены у 6 беременных (10,0%), миоклонические приступы – у 4 беременных (3,4%).

**Клиническая характеристика беременных с заболеваниями вен.** В рамках проводимого исследования было обследовано 150 беременных с различными тромботическими осложнениями, поступивших в родильное и хирургическое отделение Московской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. В ходе исследования беременные были разделены на 5 групп, при этом по возрасту, анамнезу и репродуктивной функции пациентки всех групп в основном не отличались между собой. Группы были сформированы следующим образом: Группа ВБ 1 - 60 беременных с варикозной болезнью, группа ВБ 2 - 30 пациенток с ВБ и тромбозом в анамнезе, включая и тех, у кого тромбоз был до включения в исследование во время настоящей беременности, группа ВБ+ТФ - 30 беременных с ВБ и острым тромбофлебитом на момент исследования, группа ТГВ – 30 пациенток без ВБ и острым тромбозом в системе глубоких вен (ТГВ) во время настоящей беременности на момент исследования. Контрольную группу составили 30 пациенток с физиологическим течением беременности. Анализ репродуктивной функции выявил, что ВБ и развившиеся на фоне её тромботические осложнения наблюдались чаще у многорожавших женщин (беременные ВБ 1, ВБ 2 и ВБ+ТФ группы), в то время как ТГВ, возникший у беременных без ВБ был отмечен в основном у первобеременных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, по возрасту, основным особенностям анамнеза, характеру репродуктивной функции беременные всех групп в каждом блоке исследования были в целом сопоставимы между собой.

**Методы обследования.** При проведении исследования в программе обследования использовались традиционные для каждой экстрагенитальной патологии методы исследования и консультации смежных специалистов. В

процессе комплексного обследования, помимо общих клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных методов использовались специальные методы обследования.

**Исследование системы гемостаза** проводилось на базе лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НЦАГ и П им. В.И. Кулакова» МЗ РФ стандартными методами с определением в плазме крови концентрации фибриногена, активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени рекальцификации (АВР), протромбинового индекса (ПТИ) с использованием реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). При тромбозластографии определяли параметры хронометрической ( $r+k$ ) и структурной коагуляции ( $ma$ , индекс тромбодинамического потенциала (ИТП)). Определение стимулированной агрегации тромбоцитов производилось на агрегометре «Chronolog» (США) с аденозиндифосфатом (АДФ) в конечной концентрации  $1 \times 10^{-3}$  М. Определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и Д-димера – проводилось с помощью протаминсульфатного теста.

**Определение уровня гомоцистемна (ГЦ) в плазме венозной крови** пациенток было проведено на базе лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НЦАГ и П им. В.И. Кулакова» МЗ РФ методом ИФА с использованием наборов и поляризационного флуоресцентного иммуноанализатора IMx@ фирмы Bio-Rad Laboratories.

**Определение метаболитов оксида азота (NO)** проводили флюориметрическим методом с определением суммарной концентрации стабильных метаболитов оксида азота –  $NO_x^-$ . Интенсивность флюоресценции измеряли на спекрофлюориметре Hitachi F-3000, Hitachi Corp, Япония. Концентрацию  $NO_x^-$  выражали в ммоль/л.

**Определение уровня фибронектина (ФН)** проводили при помощи метода твердофазового ИФА по стандартной методике с использованием 0,4% раствор о-фенилендиамина и цитрат-фосфатного буфера pH 4,7 с 0,1% перекиси водорода. Считывание результатов проводили на спектрофотометре «Multiskan Titertek, Flow», при длине волны 490 нм.

**Определение тромбофилических мутаций** проводили методом аллель-специфической ПЦР с помощью флуоресцентно-меченых аллель-специфических праймеров на приборе для электрофореза «Мультиген» производства НПФ «АТГ-Биотех» (Россия).

**Методы лечения.** При выявлении тромбофилических нарушений гемостаза и ДЭ в терапию включались: при гиперагрегации или/и изолированном повышении маркеров тромбинемии – ацетилсалициловая кислота 125 мг в сутки, при изолированной гиперагрегации – дипиридамол по 75 мг в сутки или пентоксифиллин 300 мг в сутки в течение 3-х недель. При гиперкоагуляции назначались прямые антикоагулянты – сулодексид в дозе 500-600 ЛЕ в сутки в/в, в/м или перорально в течение 30 дней, низкомолекулярные гепарины (НМГ) – надропарин в дозе от 0,3 мл (2850 МЕ) до 0,8 мл (7600 МЕ) или эноксапарин от 0,2 мл (2000 МЕ) до 0,8 мл (8000 МЕ) подкожно 1 или 2 раза в сутки в течение 15-30 дней. Так же назначались препараты с умеренной активностью в отношении тромбофилических нарушений и разрешенные при беременности – диосмин 600 мг 1 раз в сутки, эсцин 100 мг в сутки, цитрат магния 2000 мг в сутки. В случае обнаружения ГГЦ в комплекс лечебных мероприятий включалась фолиевая кислота в дозе 5 мг в сутки. Терапия подбиралась индивидуально с учетом показателей гемостаза, паритета, общего и репродуктивного анамнеза, сопутствующей патологии, срока беременности, акушерских осложнений и др. Так же, при развитии акушерских осложнений назначалась традиционная терапия. А, в зависимости от экстрагенитальной патологии, проводилась традиционная специфическая терапия, подобранная совместно со смежными специалистами. При назначении любого вида терапии оформлялось информированное согласие пациента с планом обследования и лечения.

**Статистическая обработка.** При сравнительной оценке средних величин и степени достоверности различий между выборками количественных показателей использовали критерий Стьюдента ( $t$ ) – парный и непарный, а для сравнения качественных признаков применяли ХИ – квадрат ( $\chi^2$ ) без поправки Йэйтса на непрерывность. Различия между показателями считали

достоверными, если  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи нескольких переменных был применен коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки влияния одного качественного признака на другой был применен расчет относительного риска (ОР) при доверительном интервале (ДИ) 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования у беременных с ХАГ. У беременных с ХАГ развивается эндотелиальная дисфункция, достоверно более выраженная при присоединении ПЭ (табл.1). Повышение метаболитов NO свидетельствует о напряжении компенсаторных реакций эндотелия. При их «истощении» формируется дефицит NO, что согласуется с большинством данных литературы [Мозговая Е.В. и соавт., 2008; Петрищев Н.Н., 2010], но противоречит отдельным сообщениям, свидетельствующим о равном снижении либо повышении NO при ХАГ независимо от присоединения ПЭ [Климов В.А. и соавт., 2006]. ГЦ и ФН имеют однонаправленные изменения, выражающиеся в достоверном повышении их концентрации, достоверно более выраженные при ХАГ, осложненной ПЭ.

Таблица 1.

Маркеры ДЭ у беременных с ХАГ

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	ГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=215)			
	ХАГ (N=60)	ХАГ+ПЭ (N=60)	ПЭ (N=65)	КОНТРОЛЬ (N=30)
NO, ммоль/л	12,4±0,2* **	5,3±0,21* #	6,02±0,27*	8,18±0,72
ГЦ мкмоль/л	9,1±0,4*	11,7±0,27* ##	9,7±0,3*	4,2±0,9
Фибронектин мг/л	849±13* #	866±11* #	793±11*	485±18

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с ХАГ, ХАГ+ПЭ и ПЭ с данными беременных в группе контроля.

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с ХАГ с данными беременных в ХАГ+ПЭ и ПЭ группах.

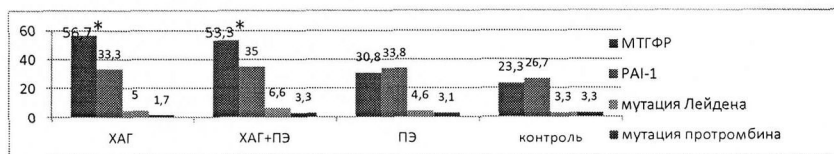
# -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с ХАГ и ХАГ+ПЭ с данными беременных в ПЭ группе.

## -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с ХАГ+ПЭ с данными беременных в ХАГ и ПЭ группах.

Так же была выявлена достоверная прямая сильная корреляционная связь между концентрацией ГЦ и ФН ( $r=0,85$ ;  $0,93$  и  $0,91$  в ХАГ, ХАГ+ПЭ и ПЭ группах соответственно;  $p < 0,05$ ), и обратная – между концентрацией метаболитов NO и уровнем ГЦ и ФН ( $r=-0,93$  и  $-0,87$  для NO и ГЦ в ХАГ+ПЭ и



ПЭ группах, и  $r=-0,86$  и  $-0,89$  для NO и ФН в ХАГ+ПЭ и ПЭ группах соответственно,  $p<0,05$ ). Частота тромбофилических мутаций представлена на рисунке 1.



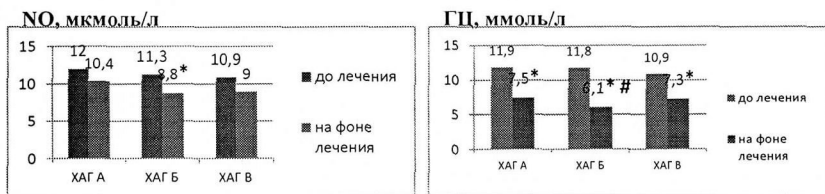
*Примечание:* \* -  $p<0,05$  при сравнении данных беременных с ХАГ и ХАГ+ПЭ с данными беременных в группе контроля.

### Рисунок 1. Частота тромбофилических мутаций у беременных с ХАГ

Из рисунка 1 видно, что мутация МТГФР, являясь генетической причиной ГЦ и провоцируя ДЭ, может быть ассоциирована (или являться фактором риска) с развитием эссенциальной ХАГ, природа, которой до сих пор до конца не ясна, что согласуется с данными отдельных исследований [Чулков В.С., 2010]. ОР при ДИ 95% для МТГФР + генотипа у беременных с ХАГ составил 1,94 при 95% ДИ от 1,44 до 1,09, что является достоверным значением.

В гемостазиограммах имела место активация факторов протромбинового комплекса, возрастание ИТП, повышение индуцированной агрегации тромбоцитов и рост маркеров хронической тромбоинемии. У беременных группы ХАГ+ПЭ по большинству показателей наблюдались достоверные различия по сравнению с пациентками ХАГ и ПЭ групп, что свидетельствует о более глубоком нарушении гемостаза тромбофилического характера при сочетании ПЭ с ХАГ ( $p<0,05$ ).

Далее было проведено распределение пациенток по принципу терапии. Каждая группа была разделена на три подгруппы. В подгруппы «В» были отобраны беременные, не нуждавшиеся в антикоагулянтной терапии, которым проводилась дезагрегантная терапия. Рандомизация проводилась при формировании «А» (НМГ - низкомолекулярные гепарины) и «Б» (сулодексид) подгрупп, при этом использовался коэффициент рандомизации = 0,5; т.е. распределение происходило 1:1, начиная с НМГ. При анализе маркеров ДЭ была выявлена достоверное снижение ГЦ во всех подгруппах и метаболитов NO в «Б» подгруппах по сравнению с данными до лечения ( $p<0,05$ ) [рис.2].



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных в подгруппах Б после лечения с данными беременных в подгруппах Б до лечения.

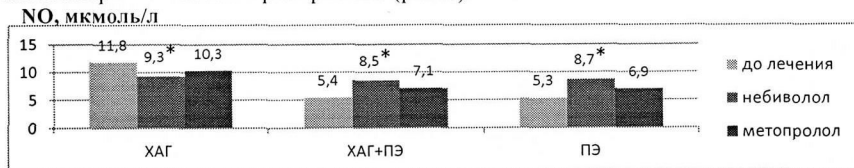
# -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных в Б подгруппах после лечения с данными беременных в А и В подгруппах после лечения.

**Рисунок 2. Динамика концентрации метаболитов NO и ГЦ у беременных группы ХАГ на фоне лечения**

По уровню ФН достоверное снижение было выявлено только в подгруппах «А» и «Б» ( $p < 0,05$ ), что связано с дифференцированным отбором пациенток в «В» подгруппу. При этом, в целом по динамике маркеров ДЭ меньшую чувствительность к терапии показала группа ХАГ+ПЭ.

Анализ параметров гемостаза выявил, что клинически значимое и достоверное улучшение определялось у всех пациенток без достоверных различий по подгруппам, что говорит о равной антикоагулянтной активности НМГ и сулодексида в отношении тромбофилических нарушений гемостаза.

Интересным фактом явилось то, что небиволол проявлял большую активность в отношении ДЭ, по сравнению с метопрололом и другими антигипертензивными препаратами (рис.3).

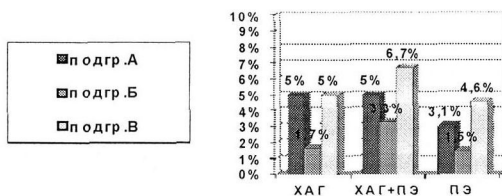


*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с ХАГ до лечения с данными беременных с ХАГ на фоне приема метопролола

**Рисунок 3. Динамика метаболитов NO на фоне различной антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ**

При этом мы обратили внимание, что в условных «подгруппах» было равное соотношение беременных на терапии НМГ и сулодексидом. При анализе параметров гемодинамики через 7 и 14 дней после начала лечения не было выявлено достоверных различий по эффективности нормализации артериального давления по подгруппам ХАГ А, Б и В.

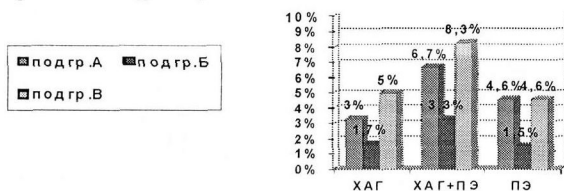
При оценке функции фето-плацентарного комплекса (ФПК) в процессе проведения исследования (с 22 недель и до родоразрешения) в подгруппах «Б» отмечалось достоверное снижение частоты развития плацентарной недостаточности (ПН) (в 2 раза), по сравнению с «А» и «В» подгруппами на 3,1% и 3,4% ( $p < 0,05$ ) [рис.4].



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  – при сравнении данных беременных в Б подгруппах с данными беременных в А и В подгруппах.

#### Рисунок 4. Частота развития ПН у беременных с ХАГ

Суммарная частота развития ПН была невелика, и в ХАГ группе составила 11,6% (7), а в ХАГ+ПЭ группе – 15% (9), в группе ПЭ – 9,2% (6) случаев. При этом частота декомпенсации уже имеющейся ПН снизилась на 6,7%, а частота формирования синдрома задержки роста плода (СЗРП) на фоне применения сулодексида в составе комплексной терапии на 7,8%. Так же отмечалось снижение частоты развития и прогрессирования ПЭ на 6,6% на фоне применения сулодексида в составе комплексной терапии. Нами было выявлено достоверное снижение частоты преждевременных родов (ПР) на 3,1-5,0% у беременных получавших антикоагулянтную терапию сулодексидом в составе комплексного лечения по сравнению с терапией НМГ и дезагрегантами (рис.5).



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  – при сравнении данных беременных в Б подгруппах с данными беременных в А и В подгруппах.

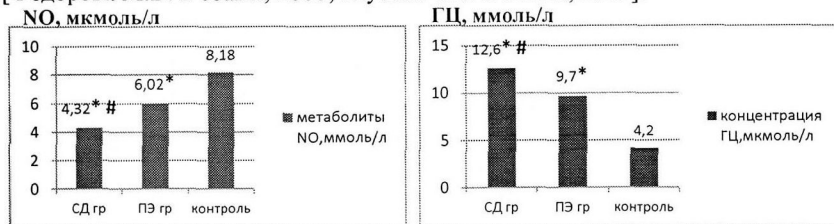
#### Рисунок 5. Частота преждевременных родов у беременных ХАГ

Анализируя перинатальные исходы родов, было выявлено, что в «Б» подгруппах в состоянии средней тяжести родилось 2 детей (11,8% при  $n=17$ ),

тогда как в «А» подгруппах – 7 (41,2% при n=17) новорожденных, а в «В» подгруппах – 8 (47,0% при n=17) [p<0,05], что свидетельствует о снижении частоты неудовлетворительного состояния новорожденных на 7,0%.

Таким образом, у беременных с ХАГ развивается ДЭ, более глубокая при присоединении ПЭ, что сопровождается активацией коагуляционного каскада в подавляющем большинстве случаев, что согласуется с данными большинства исследований [Брагина Л.Б. и соавт., 2007; Гомазков О.В., 2010]. Применение же сулодексида позволяет эффективно нормализовать параметры гемостаза, восстановить функцию эндотелия и улучшить, тем самым, исходы беременности.

**Результаты исследования у беременных с СД 1 типа.** У беременных с ПЭ и СД 1 типа (группа СД) повреждение эндотелия происходит на более глубоком и выраженном уровне, чем при преэклампсии без СД 1 типа (группа ПЭ) [рис.6], что согласуется с данными отдельных исследований [Федорова М.В. и соавт., 2008; Шустов С.Б. и соавт., 2009].



*Примечание:* \* - p<0,05 при сравнении данных беременных в СД и ПЭ группах с данными беременных группы контроля

# - p<0,05 при сравнении данных беременных в СД группе с данными беременных в группе ПЭ

**Рисунок 6. Параметры метаболитов NO и ГЦ в группах исследования беременных с СД 1 типа**

Так же была выявлена достоверная прямая сильная корреляционная связь между концентрацией ГЦ и ФН ( $r=0,83$  и  $r=0,91$  в СД и ПЭ группах;  $p<0,05$ ), и обратная – между концентрацией метаболитов NO и уровнем ГЦ и ФН ( $r=-0,78$  для NO и ГЦ, и  $r=-0,81$  для NO и ФН,  $p<0,05$ ). В целом те или иные проявления ДЭ были выявлены у всех беременных СД и ПЭ групп, при этом изолированного изменения одного из маркеров ДЭ не обнаружено ни в одном случае. Анализ гемостазиограмм беременных СД и ПЭ групп выявил, что в

100% наблюдений имели место какие-либо нарушения гемостаза. Статистически достоверные отличия были выявлены по АЧТВ, АВР, фибриногену, ПТИ, агрегации тромбоцитов, Д-димеру и ИТП ( $p < 0,05$ ). У 60 (66,7%) беременных с СД I типа это потребовало проведения антикоагулянтной терапии (НМГ, сулодексид), в остальных 30-ти случаях (33,3%) – дезагрегантной терапии. При анализе связи маркеров ДЭ с параметрами гемостаза, была выявлена прямая сильная корреляционная связь между повышением концентрации ФН и ИТП, и ФН и АЧТВ ( $r = 0,84$  и  $r = 0,92$  соответственно), что, вероятно, связано с точками приложения, особенностями синтеза и метаболизма ФН. Примечательно, что достоверных сильных корреляционных связей между другими маркерами ДЭ и показателями системы гемостаза выявлено не было ( $r < 0,7$ ).

По принципу терапии беременные с СД I типа были разделены на 3 подгруппы: СД «А», «Б» и «В». При рандомизации на СД (А) [НМГ] и СД (Б) [сулодексид] подгруппы использовался коэффициент 0,49; т.е. распределение происходило 1:1, начиная с НМГ, но первая и последняя пары 1:2. В СД (В) подгруппу вошли 30 пациенток, которым проводилась дезагрегантная терапия. Наиболее показательная динамика маркеров ДЭ представлена на рис.7.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных в подгруппах после лечения с данными беременных в подгруппах до лечения.

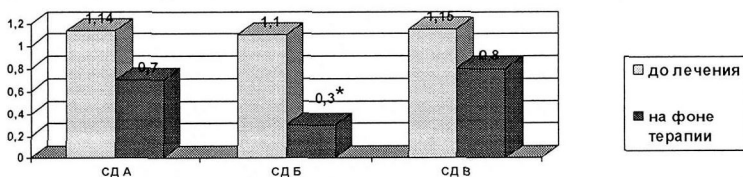
### Рисунок 7. Динамика концентрации метаболитов NO и ГЦ у беременных с СД I типа в зависимости от вида терапии

При сравнительном анализе гемостазиограмм во всех подгруппах исследования до и через 14 дней после начала терапии, отмечено существенное улучшение всех параметров гемостаза, но достоверные различия выявлены в подгруппах СД А и СД Б по значениям ИТП, АВР,

АЧТВ, ПТИ и концентрации фибриногена по сравнению с показателями до лечения.

При оценке клинических показателей достоверные данные были получены по динамике протеинурии, свидетельствующие о нефропротекторном воздействии сулодексида при СД 1 типа (рис.8).

Уровень протеинурии, г/л



Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных в подгруппе СД(Б) после лечения с данными беременных в подгруппе СД(Б) до лечения.

**Рисунок 8. Динамика суточной протеинурии у беременных с СД 1 типа**

Нами установлено, что при использовании сулодексида в составе комплексной терапии у 42,0% пациенток СД Б подгруппы отмечалось снижение потребности в антигипертензивной терапии.

При оценке состояния функциональной системы «мать-плацента-плод» на фоне дифференцированной терапии отмечено клинически значимое снижение сосудистого сопротивления в фетоплацентарном комплексе (табл.2).

**Таблица 2.**

**Показатели доплерометрии у беременных с СД 1 типа**

ЗНАЧЕНИЯ СДО, У.Е.	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=90)					
	СДА (N=28)		СД Б(N=32)		СД В (N=30)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Арт.пуповины	3,38±0,3	3,20±0,12	3,36±0,3	2,2±0,12*	3,0±0,21	2,30±0,22
Аорта плода	7,4±0,43	6,8±0,21	7,5±0,41	6,3±0,25	6,9±0,38	6,0±0,26
Ср.мозг.арт.	3,39±0,12	4,4±0,9	3,43±0,11	6,4±0,9*	4,38±0,12	5,4±0,9
Прав.мат.арт.	2,9±0,61	2,5± 0,43	3,0±0,60	2,1±0,31	2,6±0,42	2,5±0,41
Лев.мат.арт.	2,84±0,7	2,4±0,25	2,86 ±0,72	1,8±0,35	2,3±0,7	2,1±0,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных в подгруппе СД(Б) после лечения с данными беременных в подгруппе СД(Б) до лечения.

При анализе динамики диабетической фетопатии (ДФ) через 14 дней от начала лечения нами установлено уменьшение ее степени, более выраженное в СД Б подгруппе по сравнению с СД А, что, безусловно, подтверждает патогенетическую связь ДФ с ДЭ и положительное влияние сулодексида непосредственно на эндотелий (табл.3).

Таблица 3.

## Динамика ДФ на фоне лечения у беременных с СД 1 типа

ДИАБЕТИЧ. ФЕТОПАТИЯ (ДФ)	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=90)					
	СД А (N=28)		СД Б (N=32)		СД В (N=30)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
ДФ нет	11(39,3%)	15(53,6%)	12(37,5%)	18(56,2%)	11(36,7%)	13(43,3%)
Умеренная ДФ	16(57,1%)	13(46,4%)	18(56,3%)	14(43,8%)	18(60%)	17(56,7%)
Выраженн. ДФ	1 (3,6%)	-	2(6,25%)	-	1 (3,3%)	-

*Примечание:* статически достоверных различий не выявлено

Несмотря на полученный клинический эффект, подтвержденный общепринятыми лабораторными и специальными методами исследования, в рассматриваемой группе беременных с СД 1 типа наблюдался высокий процент родоразрешений путем операции кесарева сечения – 69 (76,7%) (табл.4), что объясняется высокой степенью тяжести соматической патологии и выраженностью ДФ.

Таблица 4.

## Сравнительный исход беременности для матери и плода при СД 1 типа

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=90)		
	СД А (N=28)	СД Б (N=32)	СД В (N=30)
Преждевременные роды, %	13 (46,4%)	11 (34,4%)	12 (40%)
Масса тела при рождении, гр.	3515±250	3505±250	3675±313
Кесарево сечение, %	22 (78,6%)	19 (59,4%)	28 (93,3%)
Диабетическая фетопатия, %	15 (46,8%)	11 (34,4%)	13 (43,3%)
Второй этап выхаживания, %	1 (3,6%)	0	0
Кровотечение в родах, %	0	0	0

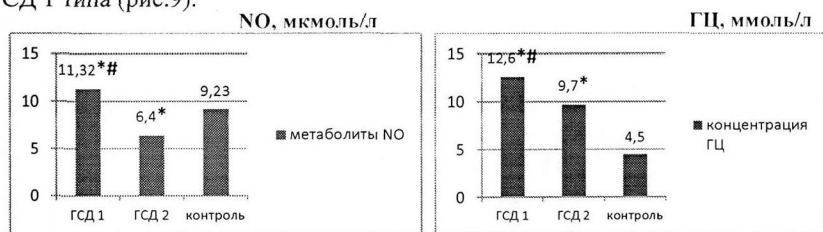
*Примечание:* статически достоверных различий не выявлено

При этом отмечалась недостоверная тенденция к улучшению исходов родов у беременных получавших комплексную терапию с включением сулодексида (табл.4).

Таким образом, при СД 1 типа развивается глубокая ДЭ, сопровождающаяся неспецифической гиперкоагуляцией, а применение сулодексида позволяет эффективно нормализовать показатели гемостаза, стабилизировать эндотелий, что согласуется с отдельными данными литературы [Шустов С.Б. и соавт., 2008; Desoye J., 2009]. Так же применение сулодексида позволяет снизить частоту ДФ, улучшив тем самым перинатальные исходы.

Результаты исследования у беременных с ГСД. У беременных с инсулинопотребным ГСД (ГСД 2) повреждение эндотелия происходит на

более глубоком уровне, чем у пациенток с неинсулинопотребной формой ГСД (ГСД 1), но, в целом, ДЭ при ГСД носит менее выраженный характер, чем при СД 1 типа (рис.9).



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных в ГСД группах с данными беременных группы контроля  
# -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных в ГСД 1 группе с данными беременных группы ГСД 2.

### Рисунок 9. Параметры метаболитов NO и ГЦ в группах исследования беременных с ГСД

Изолированные изменения одного из маркеров ДЭ, такого как NO, были обнаружены в 16% и 10% случаев у беременных ГСД 1 и ГСД 2 группы соответственно. Так же была выявлена достоверная обратная сильная корреляционная связь между концентрацией ГЦ и метаболитами NO ( $r = -0,89$  в ГСД 2 группе,  $p < 0,05$ ), и прямая – в ГСД 1 группе ( $r = 0,93$ , при  $p < 0,05$ ).

Анализ гемостазиограмм беременных с ГСД выявил, что в большинстве наблюдений имели место какие-либо нарушения гемостаза: гиперкоагуляция, гиперагрегация, тромбинемия или их сочетания. При этом 20 (40,0%) беременных ГСД 1 группы не нуждались в антикоагулянтной или/и дезагрегантной терапии. Дезагреганты были назначены 30 пациенткам (подгруппа В) [42,9%], из них 12 (40,0%) входили в ГСД 2 и 18 (60,0%) – в ГСД 1 группу. В терапии антикоагулянтами нуждались всего 40 (57,1%) беременных, из них 28 (70,0%) – входили в ГСД 2, а 12 (30,0%) – в ГСД 1 группу. В качестве антикоагулянтов применялись надропарин (подгруппа А,  $n = 20$ ) и сулодексид (подгруппа Б,  $n = 20$ ), при рандомизации использовался коэффициент 0,5, т.е. распределение проводилось 1:1, начиная с НМГ.

Динамика маркеров ДЭ представлена в таблице 5, где при сравнительном анализе гемостазиограмм во всех подгруппах исследования до и через 14 дней



после начала терапии, отмечено существенное и клинически значимое улучшение всех параметров гемостаза.

Таблица 5.

Динамика маркеров ДЭ на фоне лечения у беременных с ГСД

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=70)					
	ГСД А ПОДГРУППА (N=20)		ГСД Б ПОДГРУППА (N=20)		ГСД В ПОДГРУППА (N=30)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
НО, ммоль/л	6,1±0,6	8,0±0,8	6,2±0,4	9,1±0,2*	6,9±0,2	7,4±0,5
ГЦ мкмоль/л	9,1±0,3	6,6±0,2*	8,9±0,2	6,2±0,3*	8,2±0,2	6,3±0,4*
Фибриноктин мг/л	649+11	546+12*	657+10	528+11*	548+12	521+13

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных в подгруппах беременных после лечения с данными в подгруппах беременных до лечения.

При оценке состояния функциональной системы «мать-плацента-плод» на фоне дифференцированной терапии отмечены достоверные и клинически значимые изменения, более выраженные в «Б» подгруппе (табл.6). При анализе динамики ДФ через 14 дней от начала лечения нами установлено уменьшение степени ДФ, более выраженное в ГСД Б подгруппе по сравнению с ГСД А (рис.10). Частота развития ПЭ в ГСД А подгруппе была достоверно выше (12 (60,0%) пациенток), по сравнению с ГСД Б подгруппой беременных, принимавших сулодексид (7 (35,0%) пациенток) [ $p < 0,05$ ].

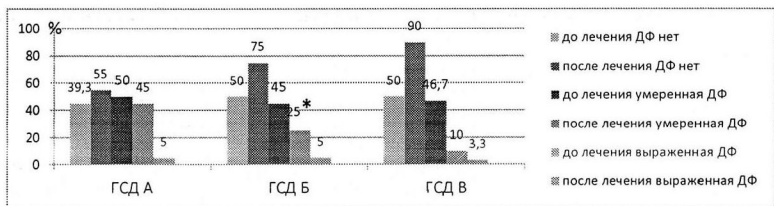
Таблица 6.

Показатели доплерометрии на фоне лечения у беременных с ГСД

ЗНАЧЕНИЯ СДО, У.Е.	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=70)					
	ГСД А ПОДГРУППА (N=20)		ГСД Б ПОДГРУППА (N=20)		ГСД В ПОДГРУППА (N=30)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Арт.пуповины	3,36±0,3	3,21±0,1	3,46±0,23	2,21±0,2*	3,0±0,20	2,30±0,21*
Аорта плода	7,5±0,43	6,9±0,2	7,5±0,41	6,3±0,35*	6,9±0,38	6,0±0,26
Ср.мозг.арт.	3,38±0,2	4,3±0,8	3,53±0,10	6,2±0,4*	4,35±0,12	5,4±0,8
Прав.мат.арт.	2,9±0,12	2,2±0,11*	3,0±0,20	2,1±0,10*	2,6±0,42	2,5±0,41
Лев.мат.арт.	2,8±0,2	2,1±0,10*	2,78±0,12	1,8±0,21*	2,4±0,7	2,2±0,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных в подгруппах беременных после лечения с данными в подгруппах беременных до лечения.

По частоте развития ПН были получены аналогичные данные: в ГСД А подгруппе ПН развилась у 10 (50,0%) беременных, тогда как в ГСД Б - лишь у 6 (30,0%) ( $p < 0,05$ ). В подгруппе В - ПН развилась у 8 (26,7%) пациенток.



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  – при сравнении данных в подгруппе ГСД Б по сравнению с данными в подгруппе ГСД А.

**Рисунок 10. Динамика ДФ на фоне лечения через 14 дней терапии у беременных с ГСД**

Интересным фактом, на наш взгляд, явилось то, что у пациенток с инсулинопотребным ГСД, получавшим антикоагулянтную терапию сулодексидом, отмечалось достоверное снижение потребности в инсулинотерапии. Из 14 беременных с инсулинопотребным ГСД (из подгруппы Б) терапия сулодексидом позволила в 5 (35,7%) наблюдениях отказаться от применения инсулина, у 4 (28,6%) – отмечалось снижение суммарной дозы инсулина в 2 раза, у остальных 5 (35,7%) – стало возможным снизить дозу короткого инсулина. Подобных закономерностей в подгруппах А и В выявлено не было. Ни в одном наблюдении у пациенток из подгруппы «Б» в течение беременности не возникло показаний к назначению инсулинотерапии, тогда как в ГСД А и В подгруппах у 2 (10%) и 3 (10%) беременных в III триместре потребовалось проведение инсулинотерапии по показаниям со стороны плода (выраженность ДФ).

Таким образом, при ГСД развивается ДЭ, в целом менее выраженная, чем при СД I типа, что согласуется с данными отдельных исследований [Федорова М.В. и соавт., Петрухин В.А. и соавт., 2009; Green D. et al., 2010]. Это выражается в неспецифической умеренной гиперкоагуляции. При этом, применение комплексной терапии, с включением сулодексида, позволяет, стабилизируя эндотелий, улучшить течение беременности и перинатальные исходы за счет снижения частоты гестоза (ПЭ), ПН, преждевременных родов и ДФ.

**Результаты исследования у беременных с эпилепсией.** У беременных с эпилепсией (ЭП), в зависимости от варианта ПЭП (моно- (А подгруппы) или политерапия (Б подгруппы)) и наличия приступов эпилепсии во время

беременности были выявлена ДЭ в виде повышения как ГЦ, так и метаболитов NO (рис.11).



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных у беременных с и без приступов во время беременности и на моно- и политерапии ПЭП с данными беременных группы контроля

# -  $p < 0,05$  при сравнении данных у беременных с приступами ЭП с данными беременных без приступов во время беременности

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных на политерапии с данными беременных на монотерапии ПЭП

**Рисунок 11. Параметры метаболитов NO и ГЦ в группах исследования беременных с эпилепсией**

Так же была выявлена достоверная прямая сильная корреляционная связь, независимо от состава ПЭП и наличия приступов во время беременности между концентрацией ГЦ и метаболитами NO ( $r=0,83-0,87$  во всех корреляционных рядах,  $p < 0,05$ ).

Анализ гемостазиограмм беременных с эпилепсией выявил, что в большинстве наблюдений (93,3% (56) при  $n=60$ ) выявлялось состояние изокоагуляции, присущее сроку беременности и сравнимое с группой контроля. Нарушения гемостаза у беременных с эпилепсией проявлялись в активации тромбоцитарного звена, как первого и более раннего этапа активации системы гемостаза, что согласуется с данными отдельных исследований [Avanzini G. et al., 2004; Harden C.L. 2007]. Лишь у 4 (6,7%) беременных с эпилепсией была выявлена необходимость в антикоагулянтной терапии (сулодексид). При этом в 68,3% (41) наблюдений ( $n=60$ ) у беременных с эпилепсией присутствовала гиперагрегация, потребовавшая назначения дезагрегантной терапии. Была выявлена сильная достоверная прямая корреляционная связь между концентрацией ГЦ и агрегацией тромбоцитов, а так же между метаболитами NO и индуцированной на АДФ агрегацией тромбоцитов ( $r=0,79$  и  $0,93$  при  $p < 0,05$ ). Зависимости показателей гемостаза от

состава ПЭП терапии (ЭП А и Б подгруппы) и частоты приступов во время беременности мы не выявили.

На следующем этапе исследования для оценки влияния высоких доз фолиевой кислоты (ФК) на функцию эндотелия была проведена рандомизация всех беременных с эпилепсией на 2 группы, в зависимости от дозы ФК: ЭП 1 группа – 5 мг ФК и ЭП 2 группа – 800 мкг ФК. Коэффициент рандомизации составил 0,5 т.е. 1:1, мы начинали рандомизацию с традиционной дозы ФК.

**Таблица 7.**

**Сравнительный анализ маркеров ДЭ при оценке эффективности комплексной терапии у беременных с эпилепсией**

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=80)				
	ЭП 1 ГРУППА – 5МГ ФК (N=30)		ЭП 2 ГРУППА – 800 МКГ ФК (N=30)		КОНТРОЛЬ (N=20)
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	Исходные значения
NO <sub>x</sub> ммоль/л	12,2±0,3	8,4±0,4*	12,4±0,2	11,2±0,6 ** #	9,2±0,4
ГЦ мкмоль/л	12,6±0,2	5,2±0,3*	11,9±0,1	7,8±0,4* ** #	4,5±0,3
Фибронектин мг/л	547±12	536±14	541±10	528±21	515±12

*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных у беременных ЭП 1 и ЭП 2 групп после лечения с данными у беременных ЭП 1 и ЭП 2 групп до лечения

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении данных у беременных ЭП 2 группы с данными у беременных ЭП 1 на фоне лечения

# -  $p < 0,05$  при сравнении данных у беременных ЭП 2 группы с данными у беременных группы контроля

При сравнительном анализе ЭП 1 (ФК 5 мг) и ЭП 2 групп (ФК 800 мкг) беременных было выявлено достоверное снижение концентрации ГЦ уже в первые 14 дней терапии при назначении высоких доз ФК (5 мг в сутки) ( $p < 0,05$ ) [табл.7]. При этом, были выявлены различия достоверного характера на фоне лечения в зависимости от моно- или политерапии ПЭП.

При анализе параметров гемостаза через 14 дней после начала лечения по вышеуказанным схемам наблюдалось клинически значимое улучшение показателей в обеих группах. Но достоверные изменения по сравнению с исходными данными были выявлены только по индуцированной агрегации тромбоцитов на АДФ (рис.12) [ $p < 0,05$ ]. Причем данные были одинаково значимы и достоверны как при монотерапии ПЭП (А подгруппы), так и при политерапии ПЭП (Б подгруппы). Однако, максимальный темп снижения скорости агрегации тромбоцитов на АДФ наблюдался у пациенток на

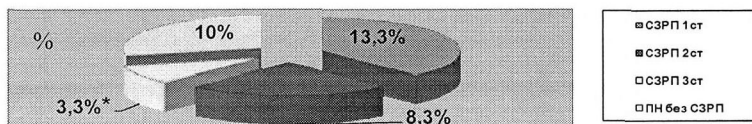
монотерапии ПЭП и ФК 5 мг в сутки. Минимальный темп снижения агрегации был выявлен у беременных на политерапии ПЭП и ФК в дозе 800 мкг в сутки.



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с ЭП на фоне терапии с данными беременных с ЭП до лечения

**Рисунок 12. Динамика агрегации тромбоцитов (индуцированной на АДФ в %) на фоне лечения у беременных с эпилепсией**

По данным УЗИ различные признаки ПН были выявлены у 21 (35,0%) беременных с эпилепсией, и ни в одном случае у пациенток группы контроля (рис.13).



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении частоты СЗРП 3 степени у беременных с ЭП с частотой других форм ПН

**Рисунок 13. Структура ПН у беременных с эпилепсией**

При этом ПН в 100% наблюдений развивалась у пациенток с наличием приступов во время беременности. Обращало на себя внимание, что частота развития ПН и СЗРП была выше у пациенток, получавших политерапию ПЭП (13 (61,9%) против 8 (38,1%) случаев на монотерапии ПЭП, при  $n=21$ ;  $p < 0,05$ ). Параметры доплерометрии представлены в таблице 8, где ИР – индекс резистентности, СДО – систоло-диастолическое отношение.

**Таблица 8.**

**Показатели доплерометрии у беременных с эпилепсией**

	Внутр.сонн.арт.		Аорта плода		Арт.пуповины		Маточная артер.	
	СДО	ИР	СДО	ИР	СДО	ИР	СДО	ИР
Эпилепсия (n=60)	2,0±0,5*	0,57±0,03*	8,1±1,6	1,13±0,67	3,4±0,2*	1,24±0,12*	2,71±0,2*	0,61±0,04*
Контроль (n=20)	4,3±0,6	0,76±0,04	6,0±2,1	0,83±0,72	2,6±0,1	0,62±0,11	1,71±0,3	0,48±0,05

*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с ЭП с данными беременных группы контроля

При оценке фетометрии наиболее интересные результаты были получены при сравнении беременных, имевших приступы во время беременности (n=30) и без них (n=30). Средний прирост бипариетального размера (БПР) у беременных с эпилептическими приступами снизился в 1,8 раза - против 1,5 раза в контрольной группе. По показателям скорости прироста среднего диаметра живота (СДЖ) у пациенток с эпилептическими приступами (n=30) во II и III триместрах наблюдалось ее снижение в 1,6 раза, при отсутствии подобной динамики в контрольной группе. У пациенток с эпилепсией без приступов во время беременности (n=30) снижение скорости прироста БПР практически не отличалось от беременных группы контроля, а снижение скорости прироста СДЖ - в 1,1 раза было аналогично группе контроля. Таким образом, у беременных с эпилептическими приступами во время беременности отмечалось снижение темпов прироста параметров фетометрии и развитие гипотрофии плода.

Структура перинатальных исходов представлена в табл.9.

**Таблица 9.**

**Показатели состояния новорожденных от матерей с эпилепсией**

Показатель	Приступов нет (n=30)	Приступы есть (n=30)	Контроль (n=20)
Оценка по Апгар на 1 мин, баллы	7,26±0,21	6,23±0,23*	8,27±0,35#**
Оценка по Апгар на 5 мин, баллы	7,86±0,24	6,99±0,12*	8,99±0,24#**
Средняя масса тела, граммы	3510±68	3160±56*	3701±12#**
Массо-ростовой коэффициент (МРК), ед	62±2	63±1	64±2
Признаки СЗРП	4 (13,3%)	11 (36,7%)*	0 (0%)
Признаки морфофункциональной незрелости	1 (3,3%)	2 (6,7%)*	0 (0%)
Мекониальные околоплодные воды	2 (6,7%)	6 (20%)*	0 (0%)
Перевод в детскую клинику	1 (3,3%)	2 (6,7%)*	0 (0%)

*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных пациенток с приступами во время беременности с данными пациенток с бесприступным течением эпилепсии во время беременности

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных группы контроля с беременными с эпилепсией

# -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных группы контроля с данными пациенток с эпилептическими приступами во время беременности

При анализе течения беременности обращало на себя внимание, что у пациенток с приступами эпилепсии во время беременности частота ПЭ была достоверно выше (12 (40,0%)) по сравнению с пациентками, не имевшими приступов эпилепсии во время беременности (5 (16,7%)) [ $p < 0,05$ ]. Зависимости частоты ПЭ от состава ПЭП терапии (моно- или политерапия) мы не выявили.

Так же у пациенток с приступами эпилепсии во время беременности была в 3 раза выше частота ПР (6 (20,0%)) по сравнению с пациентками, не имевшими приступов эпилепсии во время беременности (2 (6,7%)) [ $p < 0,05$ ].

При сравнительном анализе частоты акушерских осложнений в зависимости от проводимой терапии в ЭП 1 группе (5 мг ФК) - ПЭ развилась лишь у 6 (20,0%) пациенток. Тогда как в ЭП 2 группе (800 мкг ФК) - ПЭ была диагностирована практически в 2 раза чаще – у 11 (36,7%) беременных ( $p < 0,05$ ). Аналогичная картина наблюдалась по частоте ПН. Так, в ЭП 1 группе - ПН была выявлена у 7 (23,3%) беременных, тогда как в ЭП 2 группе данный показатель был в 2 раза больше и составил 46,7% (14) ( $p < 0,05$ ). При этом подавляющее большинство случаев СЗРП относились именно к ЭП 2 группе (13 наблюдений из 15-ти (86,7%)). Основные показатели состояния новорожденных представлены в табл.10.

**Таблица 10.**

**Показатели новорожденных от матерей с эпилепсией в зависимости от проводимой терапии**

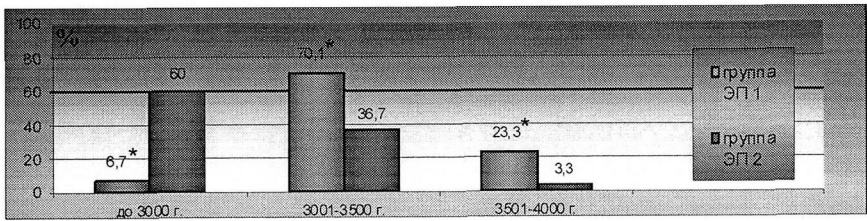
Показатель	ЭП 1 (n=30)	ЭП 2 (n=30)	контроль (n=20)
Оценка по Апгар на 1 мин, баллы	7,12±0,21	6,19±0,3*	8,27±0,35#**
Оценка по Апгар на 5 мин, баллы	7,86±0,38	6,96±0,22*	8,99±0,24#**
Средняя масса тела, граммы	3501±71	3120±63*	3701±12#**
Массо-ростовой коэффициент (МРК), ед	63±1	61±1	64±2
Признаки синдрома задержки роста плода	2 (6,6%)	13 (43,3%)*	0 (0%)
Признаки морфофункциональной незрелости	-	3 (10,0%)	0 (0%)
Меконимальные околоплодные воды	1 (3,3%)	7 (23,3%)*	0 (0%)
Относительная короткость пуповины	5 (16,7%)	6 (20%)	1 (5%)
Перевод в детскую клинику больницу	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0 (0%)

*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных ЭП 1 группы с данными беременных ЭП 2 группы

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных группы контроля с данными беременных ЭП 1 группы

# -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных группы контроля с данными беременных ЭП 2 группы

Данные по распределению веса у новорожденных представлены на рисунке 14. Большая часть новорожденных из ЭП 1 группы (5 мг ФК) родились с весом в пределах 3000-3500 и более 3500 грамм, тогда как в ЭП 2 группе приблизительно равное количество новорожденных при рождении имели вес до 3000 грамм и 3000-3500 грамм.

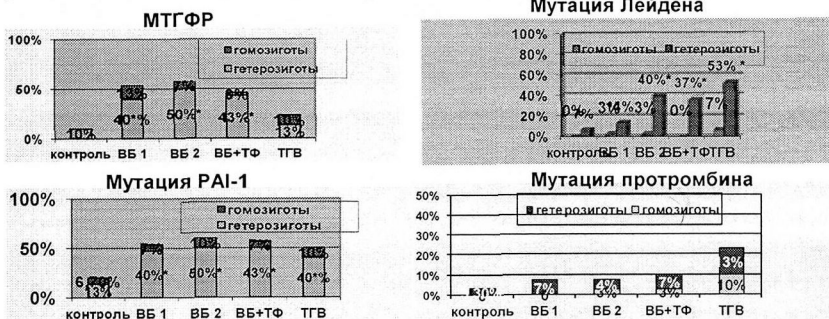


*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных ЭП 1 группы с данными беременных ЭП 2 группы

### Рисунок 14. Средняя масса новорожденных в группах с эпилепсией

Представленные результаты подтверждают связь ГГЦ с ДЭ и роль ДЭ в генезе акушерских осложнений у беременных с эпилепсией, а так же свидетельствуют о положительном влиянии комплексной дифференцированной терапии с включением высоких доз ФК на ГГЦ, что согласуется с данными отдельных исследований [Scholl T. O. et al., 2004; Tamura T. et al., 2006], а так же на ДЭ и патологию системы гемостаза, а, следовательно, на функционирование фетоплацентарного комплекса и на перинатальные исходы при беременности, осложненной эпилепсией.

**Результаты исследования у беременных с заболеваниями вен нижних конечностей.** Частота генетических форм тромбофилии представлена на рисунке 15. При анализе мультифакториальных форм генетической тромбофилии обращало на себя внимание, что во всех случаях выявления мутации в гене PAI-1, имела и мутация в гене МТГФР.

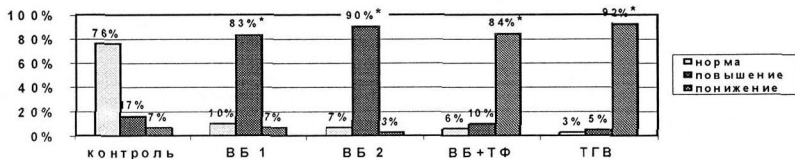


*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с заболеваниями вен нижних конечностей с данными беременных группы контроля

### Рисунок 15. Частота генетических форм тромбофилии у беременных с патологией вен нижних конечностей



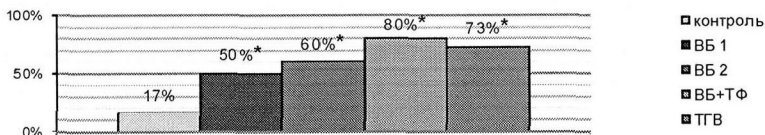
При определении уровня ФН сыворотки крови были выявлены изменения концентрации, характеризующие определённую степень остроты тромботического процесса (рис.16). Повышение уровня ФН наблюдалось при хронической тромбинемии, а резкое снижение - при остром тромботическом процессе, что согласуется с большинством данных литературы [Leeffland M. et al., 2006; Aydin T. et al., 2008].



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с заболеваниями вен нижних конечностей с данными беременных группы контроля

**Рисунок 16. Показатели ФН в группах исследования у беременных с патологией вен нижних конечностей**

Была выявлена достоверная корреляционная связь между снижением уровня ФН (у 42,5% (51) женщин) и нарастанием активности тромботического процесса, подтверждённой показателями гемостазиограммы (увеличение концентрации фибриногена, укорочение АЧТВ, удлинение АВР, увеличение ПТИ и ИТП, появление РКМФ и нарастание концентрации Д-димера) у – 35,8% (43) пациенток ( $r = \pm 0,80-0,94$  по разным корреляционным рядам;  $p < 0,05$ ). Исследуемые мутации выявлялись в равных соотношениях как у женщин с низким, так и с высоким уровнем ФН. Частота ГГЦ представлена на рис. 17.



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с заболеваниями вен нижних конечностей с данными беременных группы контроля

**Рисунок 17. Частота ГГЦ в группах исследования беременных с заболеваниями вен нижних конечностей**

Нами установлено, что у трети беременных с острым тромботическим процессом (ВБ+ТФ и ТГВ) происходило одновременное повышение уровня

ГЦ и снижение концентрации ФН, а у трети беременных ВБ 1 и ВБ 2 – одновременное повышение, как ГЦ, так и ФН.

При анализе концентрации метаболитов NO было выявлено их достоверное снижение в группах с ТФ или ТГВ в настоящую беременность или в анамнезе по сравнению с контрольной ( $9,8 \pm 0,3$  ммоль/л). В группах ВБ 2, ВБ+ТФ и ТГВ концентрация метаболитов NO составила  $6,8 \pm 0,2$ ;  $6,4 \pm 0,3$  и  $6,2 \pm 0,3$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Концентрация метаболитов NO, в отличие от ГГЦ, не имела динамики по группам. Однако, в ВБ 1 группе в 95,0% (57) наблюдений была выявлена обратно противоположная динамика NO, а точнее повышение метаболитов NO более 10,0 ммоль/л. В среднем показатель в ВБ 1 группе составил  $12,4 \pm 0,3$  ммоль/л, что достоверно отличалось при сравнении с пациентками других групп ( $p < 0,05$ ).

Нами установлено, что между NO и ГЦ, а так же между ФН и NO не было выявлено достоверных корреляционных связей ( $r < 0,7$  во всех случаях анализа), тогда как между ФН и ГЦ в ВБ 1 и ВБ 2 группах была выявлена достоверная прямая сильная корреляционная связь ( $r = 0,68$  и  $0,83$  при  $p < 0,05$ ). Интересным является тот факт, что между ГЦ и ФН в группах ВБ+ТФ и ТГВ так же была выявлена достоверная корреляционная связь, носившая обратный характер ( $r > -0,7$  в обоих случаях корреляционного анализа при  $p < 0,05$ ).

Анализируя результаты исследования параметров гемостаза у обследованных беременных, стоит отметить, что не было выявлено ни каких-либо специфических изменений гемостаза, характерных для ТФ или ТГВ, ни достоверных корреляционных связей между концентрацией ГЦ и ФН и отдельными показателями системы гемостаза, что отличается от других групп исследования в целом (СД 1 типа, ГСД и др.).

Таким образом, при патологии вен и тромботических осложнениях у беременных, ГГЦ можно рассматривать не столько как маркер ДЭ, а в большей степени как молекулярный фактор тромбофилии (причина и следствие), что подтверждает, имеющиеся на настоящий момент, данные большинства исследований [Макацария А.Д. и соавт., 2010; Михайлов И.Б., 2011; Rodger M.A. et al., 2006]. Тогда, как ФН, на наш взгляд, является

значимым маркером ДЭ и молекулярным фактором тромбофилии в прогнозировании предтромботического состояния.

В процессе проведения исследования в первую очередь формировались ВБ 1 и ВБ 2 группы, и в них мы сочли возможным провести сравнительное исследование влияния дополнительного назначения, в составе комплексной терапии, комбинации ФК (5 мг в сутки) с комплексом «цитрат магния+пиридоксин» на показатели ГЦ, NO, ФН и гемостаза. Таким образом, были сформированы ВБ 1А и ВБ 2А подгруппы (по 15 пациенток в каждой), которым комбинация цитрат магния+пиридоксин с ФК (5 мг) не назначалась и ВБ 1Б и ВБ 2Б – которым назначалась (по 15 пациенток в каждой). Рандомизация в подгруппы проводилась с коэффициентом 0,5; т.е. 1:1, включение начиналось с комбинации ФК с цитратом магния. В последующем исследование было расширено до групп ВБ+ТФ и ТГВ, и у этих пациенток, с учетом уже полученных результатов, сравнительных исследований из этических соображений не проводилось, т.е. при выявлении ГЦ и ДЭ всем назначалась комбинированная терапия в составе комплексного лечения. Данные по маркерам ДЭ представлены в таблице 11.

**Таблица 11.**

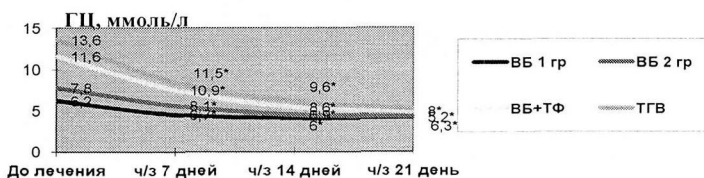
**Сравнительный анализ маркеров ДЭ при оценке эффективности комплексной терапии у беременных с ВБ**

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=30)				
	ВБ 1Б ПОДГРУППА (N=15)		ВБ 1А ПОДГРУППА (N=15)		КОНТРОЛЬ
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	Исходные значения
NO <sub>x</sub> ммоль/л	12,2±0,2	9,7±0,6*	11,9±0,8	10,7±0,7	9,8±0,2
ГЦ мкмоль/л	6,3±0,45	4,8±0,2*	6,1±0,6	5,4±0,5	4,3±0,5
Фибронектин мг/л	789+56	566+48*	802+62	628+70	550±80
МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ	ПОДГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ (N=30)				
	ВБ 2Б ПОДГРУППА (N=15)		ВБ 2А ПОДГРУППА (N=15)		КОНТРОЛЬ
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	Исходные значения
NO <sub>x</sub> ммоль/л	6,9±0,1	9,1±0,4*	7,1±0,7	9,2±0,8	9,8±0,2
ГЦ мкмоль/л	7,81±0,3	4,6±0,2*	7,6±0,8	5,4±0,9	4,3±0,5
Фибронектин мг/л	859+48	536+34*	834+65	651+66	550±80

*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных Б подгрупп ВБ 1 и ВБ 2 групп на фоне терапии с данными беременных Б подгрупп ВБ 1 и ВБ 2 групп до лечения

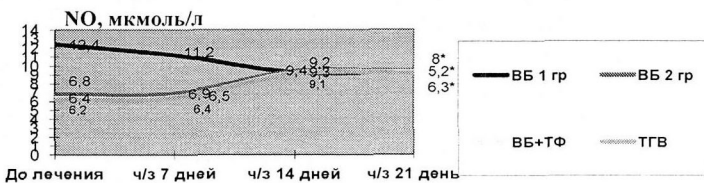
Контроль уровня ГЦ осуществлялся при первичном обследовании пациентки и затем в динамике через 7, 14 и 21 день после начала лечения. Данная динамика объективно подтверждалась показателями системы гемостаза, однако по ним достоверных различий между А и Б подгруппами выявлено не было, что, вероятно, связано с воздействием в целом проводимой комплексной терапии.

Динамика концентрации ГЦ, NO и ФН у беременных с ТГВ и ТФ на фоне ВБ представлена на рис.18, 19, 20.



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с заболеваниями вен нижних конечностей на фоне терапии с данными беременных с заболеваниями вен нижних конечностей до лечения

**Рисунок 18.** Динамика изменения уровня ГЦ в процессе лечения с использованием ФК и пиридоксина у беременных с патологией вен нижних конечностей

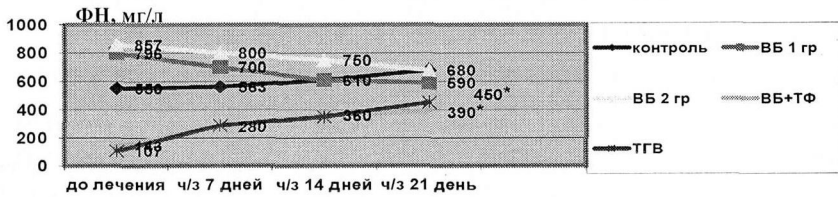


*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с заболеваниями вен нижних конечностей на фоне терапии с данными беременных с заболеваниями вен нижних конечностей до лечения

**Рисунок 19.** Динамика изменения уровня метаболитов NO в процессе комплексной терапии у беременных с патологией вен нижних конечностей

Исходя из полученных данных обнаружено, что влияние комбинации ФК и цитрата магния с пиридоксинам в составе комплексной терапии на концентрацию ГЦ и ФН наиболее выражено при остром тромботическом процессе и менее при хроническом ДВС синдроме. Концентрация метаболитов

NO при этом является менее быстрореагирующим и менее лабильным показателем.



*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  при сравнении данных беременных с заболеваниями вен нижних конечностей на фоне терапии с данными беременных с заболеваниями вен нижних конечностей до лечения

**Рисунок 20. Динамика изменения уровня ФН в процессе комплексного лечения с включением ФК у беременных с патологией вен нижних конечностей**

Применение комбинации в профилактических целях у беременных угрожаемых по развитию тромботических осложнений эффективно нормализует уровень ГЦ и значительно снижает риск развития тромбоза.

По показателям гемостаза отмечалось клинически значимое улучшение, вплоть до полной нормализации, достоверные различия были получены по большинству показателей ( $p < 0,05$ ).

Интересным фактом является то, что частота ПЭ и ПН была сравнима с общепопуляционными показателями, хотя при тяжести данных осложнений мы ожидали их большей частоты. Во всех клинических группах не было случаев перинатальных потерь или тяжелой ПЭ. На наш взгляд, это может быть связано с проведением комплексной терапии, включающей НМГ, дезагреганты, которые в комбинации обладали стабилизирующим действием на эндотелий и являлись, своего рода, профилактикой развития ПЭ и ПН.

### ВЫВОДЫ

1. У беременных с ХАГ без ПЭ, ДЭ выражается в достоверном повышении концентрации метаболитов NO ( $12,4 \pm 0,2$  ммоль/л), а при развитии ПЭ на фоне ХАГ – в достоверном резком их снижении ( $5,3 \pm 0,21$  ммоль/л) по сравнению с контрольной группой ( $8,18 \pm 0,72$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ). Концентрация ГЦ ( $9,1 \pm 0,4$  и  $11,7 \pm 0,27$  мкмоль/л) и ФН ( $849 \pm 13$  и  $866 \pm 11$  мг/л) не имеют зависимости от наличия ПЭ у беременных с ХАГ, ДЭ проявляется в их достоверном

повышении по сравнению с контрольной группой ( $4,2 \pm 0,9$  мкмоль/л и  $485 \pm 18$  мг/л) [ $p < 0,05$ ], что сопровождается активацией коагуляционного каскада в подавляющем большинстве случаев, при этом ИТП и АЧТВ имеют прямую зависимость от концентрации ФН ( $r = 0,87$  и  $r = 0,82$  соответственно).

2. Частота гомо- и гетерозиготной мутации МТГФР у беременных с ХАГ (55,0%) в 2 раза превышает общепопуляционные показатели для европеоидной расы и частоту в контрольной группе (23,3%), тогда как частота мутаций Лейдена (5,0%), протромбина (2,5%) и PAI-1 (25,0%) соответствуют среднему уровню в популяции и частоте в группе контроля (6,7%, 3,3% и 23,3% соответственно).

3. У беременных с СД 1 типа средней степени тяжести (и ПЭ) развивается более глубокая ДЭ, чем при изолированной ПЭ, которая проявляется дефицитом метаболитов NO ( $4,32 \pm 0,15$  ммоль/л по сравнению с  $6,02 \pm 0,27$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ГЦ ( $12,6 \pm 0,9$  по сравнению с  $9,7 \pm 0,3$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) и повышением концентрации ФН ( $876 \pm 13$  по сравнению с  $793 \pm 11$  мг/л,  $p < 0,05$ ), что сопровождается активацией коагуляционного каскада крови в подавляющем большинстве случаев. При этом ИТП и АЧТВ имеют прямую зависимость от концентрации ФН ( $r = 0,84$  и  $r = 0,92$  соответственно).

4. У беременных с неинсулинопотребным ГСД, развивается ДЭ, которая выражается в повышении концентрации метаболитов NO ( $11,32 \pm 0,15$  ммоль/л), а при ГСД, нуждающемся в инсулинотерапии – в резком их снижении ( $6,4 \pm 0,3$  ммоль/л) по сравнению со здоровыми беременными ( $9,23 \pm 0,64$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ). Показатели ГЦ и ФН не зависят от инсулинопотребности ГСД, и ДЭ проявляется в их достоверном повышении ( $8,6 \pm 0,4$ ;  $9,7 \pm 0,2$  мкмоль/л и  $657 \pm 14$ ;  $689 \pm 12$  мг/л) по сравнению с группой контроля ( $4,5 \pm 0,6$  мкмоль/л и  $495 \pm 17$  мг/л) ( $p < 0,05$ ), что сопровождается неспецифической активацией тромбоцитарного и/или плазменного звена гемостаза в подавляющем большинстве случаев (77,8%).

5. У беременных с эпилепсией развивается ДЭ, проявляющаяся в достоверном росте метаболитов NO ( $12,3 \pm 0,2$  ммоль/л) и выраженной ГЦ ( $12,5 \pm 0,3$  мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой ( $9,2 \pm 0,4$  ммоль/л и

4,5±0,3 мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). По концентрации ФН при этом достоверные изменения отсутствуют (547±12; 541±11 и 515±12 мг/л), что подтверждается активацией тромбоцитарного звена гемостаза (68,3%), при нормальных показателях коагуляции (93,3%).

6. У беременных с различными формами заболеваний вен развивается ДЭ, проявляющаяся в дефиците NO (6,5±0,3 ммоль/л) и ФН (125±31 мг/л) при остром тромботическом процессе в настоящую беременность независимо от наличия ВБ, и в росте метаболитов NO (12,4±0,3 ммоль/л) и концентрации ФН (856±48 мг/л) при неосложненной ВБ (или с ТФ в анамнезе) по сравнению со здоровыми беременными (9,8±0,3 ммоль/л и 550±80 мг/л) ( $p < 0,05$ ). Так же, ДЭ выражается в ГГЦ (9,8±0,6 мкмоль/л по сравнению с 4,3±0,5 мкмоль/л контрольной группы,  $p < 0,05$ ), которая не имеет достоверной зависимости от остроты тромботического процесса.

7. У всех пациенток с той или иной остротой тромботического процесса наблюдается активация коагуляционного каскада при отсутствии зависимости определённых изменений параметров гемостазиограммы от формы генетической тромбофилии. При этом выявлена достоверная зависимость активности тромботического процесса и изменений параметров гемостазиограммы (увеличение концентрации фибриногена, укорочение АЧТВ, удлинение АВР, увеличение ПТИ, ИТП, и нарастание концентрации Д-димера) от уровня ФН ( $r > -0,7$  и  $> 0,7$  по разным корреляционным рядам;  $p < 0,05$ ).

8. Дифференцированный подход к терапии (антикоагулянты или/и дезагреганты, фолиевая кислота) и мониторингу тромбофилии у беременных групп риска, в зависимости от анамнестических и клинико-лабораторных показателей ДЭ и системы гемостаза у беременных с учетом срока их гестации позволяет уменьшить степень ДФ на 8,4% и 15,0% (СД I типа и ГСД), снизить потребность в инсулинотерапии при ГСД на 35,7%, а так же снизить частоту развития ПН в среднем на 14,2%, частоту ПЭ – на 13,6%, и частоту ПР – на 10,0%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по развитию акушерских осложнений на фоне ДЭ и тромбофилических изменений гемостаза (в среднем 77-98% случаев) рекомендуется включать беременных с ХАГ, СД 1 типа, ГСД, эпилепсией и патологией вен нижних конечностей.
2. Беременным групп риска по развитию акушерских осложнений рекомендуется исследовать систему гемостаза не реже 1 раза в месяц, а беременных с ХАГ, у которых частота мутации МТГФР в 2 раза превышает общепопуляционные показатели для европеоидной расы, и беременных заболеваниями вен нижних конечностей рекомендуется обследовать на генетические формы тромбофилии.
3. В комплекс лечебно-профилактических мероприятий у беременных групп риска с целью профилактики акушерских осложнений рекомендуется включать фолиевую кислоту в дозе не менее 5 мг в сутки в течение всего периода гестации.
4. В связи с выраженным благоприятным эффектом на стабилизацию эндотелия и показатели гемостаза у беременных с ХАГ, СД 1 типа, ГСД и эпилепсией целесообразно использовать сулодексид по 250 ЛЕ 2 раза в сутки курсом 30 дней под динамическим контролем гемостаза 1 раз в 14-30 дней.
5. Для выбора препарата и курса антикоагулянтной или/и дезагрегантной терапии беременным с тромбофилией целесообразно использовать разработанную нами шкалу *«Оценки степени тромбофилии и методов её коррекции во время беременности и на фоне экстрагенитальной патологии®»*, которая позволяет, исходя из суммы баллов, рассчитанных путем математического анализа, на основании срока беременности, исходной экстрагенитальной патологии, общего и репродуктивного анамнеза, существующих акушерских осложнений и результатов лабораторного обследования определить и подобрать дифференцированную фармакотерапию с определенной дозой, длительностью курса, независимо от методов и норм определения параметров гемостаза.



## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Джобава Э.М. Тактика ведения и методы диагностики плацентарной недостаточности у беременных с хронической венозной патологией /Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Филатова Л.А. и др. // Материалы конференции «Перинатальные инфекции: лечить или нет?».- Ростов-на-Дону, 2006. - С. 21-22.
2. Джобава Э.М. Факторы дисфункции эндотелия и плацентарная недостаточность у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей и наружных половых органов / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Дзейгова Э.А. // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя».- Москва, 2006.- С. 82.
3. Джобава Э.М. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии / Доброхотова Ю.Э., Гехт А.Б., Джобава Э.М. и др. // **Проблемы репродукции.- 2006.- Т.12. - №1. - С. 98 -101.**
4. Джобава Э.М. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Ли А.Д. // **Гинекология. - 2006. – Т.8. - №3. - С. 16-23.**
5. Джобава Э.М. Некоторые аспекты антикоагулянтной терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Ли А.Д. // **Лечебное дело. - 2006. - №2. - С. 59-68.**
6. Джобава Э.М. Факторы дисфункции эндотелия: гомоцистеин и оксид азота у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета. Современные подходы к терапии / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Алиева Д.Н. и др. // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя». - Казань, 2007. - С. 35-37.
7. Джобава Э.М. Плацентарная недостаточность у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей и наружных половых органов /Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Артизанова Д.П. и др. // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя». - Казань, 2007. - С. 201-204.
8. Джобава Э.М. Плацентарная недостаточность и факторы дисфункции эндотелия у беременных с хронической венозной патологией /Доброхотова

- Ю.Э., Джобава Э.М., Дзейгова Э.А. и др. // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2007. - С. 370.
9. Джобава Э.М. Опыт применения препарата Полисорб МП у пациенток группы риска по развитию гестационного сахарного диабета / Доброхотова Ю.Э., Хейдар Л.Х., Джобава Э.М. и др. // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2007. - С. 371.
10. Джобава Э.М. Сахарный диабет и беременность / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Себко Т.В. и др. // Сборник клинических лекций «Актуальные вопросы невынашивания беременности». – М., ООО «Адамант».- 2007.- С. 20-40.
11. Джобава Э.М. Эпилепсия и беременность / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Иванова Т.А. и др. // Сборник клинических лекций «Актуальные вопросы невынашивания беременности». – М., ООО «Адамант».-2007.-С.76-84.
12. Джобава Э.М. Ведение беременности и родов у пациенток с тромботическими осложнениями / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Ли А.Д. // Сборник клинических лекций «Актуальные вопросы невынашивания беременности». - М., ООО «Адамант».-2007.-С.84-96.
13. Джобава Э.М. Современные взгляды на диагностику и терапию сочетанных и осложненных форм гестоза / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Арбатская Н.Ю. и др. // Материалы 3-го Международного научного конгресса «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». - Москва, 2007.- Т. LVII. - С.19-20.
14. Джобава Э.М. Плацентарная недостаточность у беременных с хронической венозной недостаточностью: некоторые аспекты этиологии, патогенеза и диагностики / Доброхотова Ю.Э., Милованов А.П., Джобава Э.М. и др. // **Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т.7. - №1. - С. 11-15.**
15. Джобава Э.М. Гипергомоцистенемия и фолieвая кислота при невынашивании беременности / Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобава Э.М. и др. // **Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. Т.7. -№5. - С. 9-13.**
16. Джобава Э.М. Особенности концентрации фолатов и молекулярных факторов тромбофилии и гемостаза у беременных с эпилепсией и их потомства /

- Джобава Э.М., Аминтаева Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. // Материалы 4-го съезда акушеров-гинекологов России.– Москва, 2008. - С. 72.
17. Джобава Э.М. Дисфункция эндотелия: гомоцистеин и оксид азота у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета I типа, современные подходы к терапии / Джобава Э.М., Алиева Д.Н., Доброхотова Ю.Э. и др. // Материалы 4-го съезда акушеров-гинекологов России. - Москва, 2008. - С. 73.
18. Джобава Э.М. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2008.- Т.8. - №1.- С. 62-66.
19. Джобава Э.М. Эффективность различных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда в составе комплексной терапии гестоза / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Степанян А.В. и др. // **Лечебное дело**. - 2008. - №2. - С. 59-64.
20. Джобава Э.М. Факторы риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей у беременных без варикозной болезни / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Ли А.Д. и др. // **Вестник РУДН, серия «Медицина, акушерство и гинекология»**. - 2008. - №5. - С. 54-69.
21. Джобава Э.М. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Гехт А.Б. и др. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2008.- Т.8. - №6. - С. 33-37.
22. Джобава Э.М. Роль некоторых генетических факторов тромбофилии в возникновении тромбозов глубоких вен у беременных без варикозной болезни / Доброхотова Ю.Э., Болкунова Н.В., Джобава Э.М. // Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2009. - С. 75.
23. Джобава Э. М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестационным сахарным диабетом / Доброхотова Ю.Э., Алехин М.В., Джобава Э.М. и др. // Материалы III регионального научного форума «Мать и дитя». - Саратов, 2009. - С. 7-8.

- 24.Джобава Э.М. Применение фолиевой кислоты у беременных женщин, страдающих эпилепсией / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Хейдар Л.А., и др. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. - 2009. - №3. - С. 30-32.
- 25.Джобава Э.М. Эффективность фолиевой кислоты в комплексном лечении беременных, страдающих эпилепсией / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Хейдар Л.А. и др. // Проблемы репродукции. - 2009. - №2. - С. 101-104.
- 26.Джобава Э.М. Факторы дисфункции эндотелия: гомоцистеин и оксид азота у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета I типа. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Хейдар Л.А. и др. // Проблемы репродукции. - 2009. - №3. - С. 104-110.
- 27.Джобава Э.М. Эффекты предшественников простагландинов при беременности, осложненной гестозом (preeclampsia) / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Панайотиди Д.А. и др. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010. - №3. - С. 38-42.
- 28.Джобава Э.М. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Болкунова Н.В. и др. // Проблемы репродукции. – 2010. - Т.16. - №6. - С. 98-104.
- 29.Джобава Э.М. Угроза преждевременных родов: современный взгляд на проблему с позиций доказательной медицины / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Степанян А.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9. - №5. - С. 20-25.
- 30.Джобава Э.М. Неразвивающаяся беременность / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 135 с.
- 31.Джобава Э.М. Тромботические состояния в акушерской практике / Доброхотова Ю.Э., Щеголев А.А., Джобава Э.М. и др. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 124 с.
- 32.Джобава Э.М. Использование препарата «Флебодиа-600» в комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестационным

- сахарным диабетом / Хейдар Л.А., Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э. и др. // *Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. – Москва, 2011. - С. 342
33. Джобава Э.М. Особенности фолатного статуса, дисфункции эндотелия и система гемостаза у беременных с эпилепсией и их потомства / Джобава Э.М., Иванова Т.А., Доброхотова Ю.Э. и др. // *Материалы V регионального научного форума «Мать и Дитя»*. - Геленджик, 2011. - С. 53.
34. Джобава Э.М. Факторы дисфункции эндотелия и плацентарная недостаточность у беременных с патологией вен нижних конечностей / Джобава Э.М., Болкунова Н.В., Доброхотова Ю.Э. // *Материалы V регионального научного форума «Мать и Дитя»*. - Геленджик, 2011. - С. 55.
35. Джобава Э.М. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных с сахарным диабетом I типа / Джобава Э.М., Алиева Д.Н., Доброхотова Ю.Э. и др. // *Материалы I Международного конгресса по перинатальной медицине, посвященного 85-летию академика РАМН В.А.Таболкина, и VI Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины*. - Москва, 2011. - С. 74-75.
36. Джобава Э.М. Экстрагенитальная патология и презклампися: система гемостаза, функция эндотелия и современный взгляд на терапию / Джобава Э.М., Степанян А.В., Доброхотова Ю.Э. // *Материалы I Международного конгресса по перинатальной медицине, посвященного 85-летию академика РАМН В.А.Таболкина, и VI Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины*. - Москва, 2011. - С. 75.
37. Джобава Э.М. Особенности системы гемостаза и функции эндотелия во время беременности у пациенток после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки / Кнышева И.Г., Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э. и др. // *Материалы I Международного конгресса по перинатальной медицине, посвященного 85-летию академика РАМН В.А.Таболкина, и VI Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины*. - Москва, 2011. - С. 96.
38. Джобава Э.М. Тромбофилия и дисфункция эндотелия у беременных с синдромом привычной потери беременности / Джобава Э.М., Степанян А.В.

- Доброхотова Ю.Э. // Материалы XXIV Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2011. - С. 213-215.
- 39.Джобава Э.М. Система гемостаза и функция эндотелия у беременных с гестационным сахарным диабетом / Джобава Э.М., Артизанова Д.П., Доброхотова Ю.Э. и др. // Материалы XXIV Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2011. - С. 215-216.
- 40.Джобава Э.М. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных с сахарным диабетом 1 типа. Гомоцистеин и оксид азота / Джобава Э.М., Алиева Д.Н., Доброхотова Ю.Э. и др. // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». - Москва, 2011. - С. 49
- 41.Джобава Э.М. Некоторые аспекты влияния экстрагенитальной патологии на преэклампсию: система гемостаза, функция эндотелия и современный взгляд на терапию / Джобава Э.М., Артизанова Д.П., Доброхотова Ю.Э. // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя».- Москва, 2011. - С. 50.
- 42.Джобава Э.М. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Степанян А.В. // **Гинекология.** – 2011. - Т.13. - №1. - С. 50-53.
- 43.Джобава Э.М. Синдром привычной потери беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Современный комплексный подход к диагностике и терапии / Джобава Э.М., Любанская С.В., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Проблемы репродукции.** - 2011. – Т.16. - №3. - С. 98-104.
- 44.Джобава Э.М. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни / Джобава Э.М., Болкунова Н.В., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2011. – Т.5. - №4. - С. 13-19.
- 45.Джобава Э.М. Беременность у пациенток после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки: клиническое течение, особенности фетоплацентарного комплекса и функции эндотелия / Доброхотова Ю.Э.,

- Кнышева И.Г., Джобава Э.М., Гришин И.И., Степанян А.В. // **Проблемы репродукции.** - 2011. – Т.17. - №4. - С. 97-102.
46. Джобава Э.М. Плацентарная недостаточность. Современная терапия. Особенности течения плацентарной недостаточности при варикозной болезни. Учебно-методическое пособие / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М. // М.: ООО «Издательство Адамант», Москва, 2011. – 31 с.
47. Джобава Э.М. Клинический случай тромбоза яичниковой вены во время беременности 24 недель гестации / Джобава Э.М., Данелян С.Ж., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2012. - Т.6. - №1. - С. 20-22.
48. Джобава Э.М. Факторы дисфункции эндотелия и состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с варикозной болезнью и хронической венозной недостаточностью / Джобава Э.М., Судакова Г.Ю., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Журнал акушерства и женских болезней.** - 2012. – Т.LXI. - №2. - С.72-76.
49. Джобава Э.М. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность терапии и сочетанные эффекты / Джобава Э.М., Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Гинекология.** - 2012. –Т.14. -№5. - С. 55-60.
50. Джобава Э.М. Анализ клинического течения беременности, особенности фетоплацентарного комплекса, системы гемостаза и функции эндотелия у пациенток после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки / Доброхотова Ю.Э., Кнышева И.Г., Джобава Э.М. и др. // **Лечебное дело.** - 2012. - №3. - С. 50-56.
51. Джобава Э.М. Плацентарная недостаточность и угрожающие преждевременные роды: актуальные и спорные вопросы диагностики, терапии и профилактики / Джобава Э.М., Данелян С.Ж. // **Лечение и профилактика.** - 2012. - №1. - С. 102-112.
52. Джобава Э.М. Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: рецидивирующее течение. Алгоритм этапной терапии /

- Джобава Э.М., Данелян С.Ж., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Гинекология.** - 2012. - №4. – Т.14. - С. 43-46.
53. Джобава Э.М. Роль дефицита магния в патогенезе гестоза / Кнышева И.Г., Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э. // **Российский вестник акушера-гинеколога.** - 2013. - №2. – Т.13. - С. 30-36.
54. Джобава Э.М. Проблемы качества оказания акушерской помощи и мероприятия по ее улучшению / Полунина Н.В., Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Российский медицинский журнал.** - 2013. - №2. - С. 3-5.
55. Джобава Э.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии / Джобава Э.М., Блинов Д.В., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** - 2013. – Т.7. - №1. - С. 45-53.
56. Джобава Э.М. Гестационный сахарный диабет – болезнь популяции. Медикаментозная терапия угрозы прерывания беременности и углеводный обмен / Джобава Э.М., Некрасова К.Р., Доброхотова Ю.Э. и др. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** - 2013. – Т.7. - №1. - С. 31-36.
57. Джобава Э.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии. Клинические рекомендации / Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э. // М.: ООО «Телер», 2013.-55 с.



Подписано в печать: 26.02.14  
Объем: 2,0 п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 208  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
г. Москва, Ленинский проспект, д.2  
(495) 978-66-63, [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)