

Хроническая артериальная гипертензия в период беременности: влияние на плод, последствия для новорожденного. Обзор литературы

Занина Е.В. – врач-неонатолог, очный аспирант ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Чистякова Г.Н. - д.м.н., доцент, руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Захарова С.Ю. - д.м.н., профессор, врач-неонатолог высшей категории, ведущий научный сотрудник отделения ранней реабилитации новорожденных ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Литвинова А.М. - к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Chronic hypertension in pregnancy: effects on the fetus, the consequences for the newborn. Review on the literature

Zanina E.V., Tchistyakova G.N., Zakharova S.U., Litvinova A.M

Одной из актуальных проблем современной медицины является антенатальная профилактика и снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Многочисленные исследования показали, что до 60% перинатальной патологии развивается в антенатальном периоде.

Среди патологических состояний во время беременности артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее значимой проблемой [1]. По последним данным ВОЗ (2006 г.), гипертензивный синдром занимает второе место в структуре материнской смертности в мире (25,7%), в Европе первое место (16%) [2,3,4]. В России по данным Госкомстата (2007 г.), гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродового периода вышли на первое место среди причин материнской смертности. Частота гипертензивных состояний у беременных в различных регионах России колеблется от 5 до 30% и не имеет тенденции к снижению [5].

АГ у беременных – неоднородное понятие, объединяющее различные клиничко-патогенетические формы [6,7,8,9]. Предложено более 100 классификаций гипертензивных состояний при беременности, например:

- Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ X), 1995 г., все связанные с беременностью проявления АГ объединены во II акушерском блоке [10];

- Классификация Рабочей группы по высокому артериальному давлению при беременности Национального института здоровья США, Национального института сердца, легких и крови США, 2000 г. [3];

- Классификация Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2007 г. [5].

Данные классификации среди основных клинических типов АГ при беременности выделяют хроническую артериальную гипертензию (ХАГ). Под ХАГ подразумевается АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 недели гестации. Артериальная гипертензия, возникшая после 20 недели гестации, но не исчезнувшая по прошествии 12 недель после родов, также классифицируется как хроническая гипертензия, но уже ретроспективно.

ХАГ - это гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертензия) или симптоматическая гипертензия (АГ, связанная с патологией почек, АГ при поражении почечных артерий, феохромоцитоме, первичный альдостеронизм, синдром и болезнь Иценко-Кушинга, коарктация аорты и т.д.) [5]. На ее долю приходится 25-33% всех случаев гипертензивных расстройств при беременности [11].

Ряд авторов придерживается мнения, что большее влияние на течение беременности и родов имеет степень тяжести артериальной гипертензии, а не ее происхождение [12]. Нет четкой ясности, какие значения артериального давления (АД) считать повышенными при беременности. Г.М. Савельева [13] предлагает считать повышенным систолическим и диастолическим АД 130 и 85 мм рт. ст. соответственно; В.Н. Кустаров [14] и И.С. Сидорова [15] 140 и 90 мм рт. ст. соответственно.

Согласно классификации уровней артериального давления, принятой Всероссийским научным обществом кардиологов [5], выделяют:

1. Оптимальное АД: САД < 120 мм рт.ст., ДАД < 80 мм рт.ст.

2. Нормальное АД: САД 120-129 мм рт.ст., ДАД 80-84 мм рт.ст.

Ответственный за ведение переписки -
Газиева И.А.,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1,
e-mail: uchsek@niiomtm.ru

3. Высокое нормальное АД: САД 130-139 мм рт.ст., ДАД 85-89 мм рт.ст.

4. АГ 1-й степени (мягкая): САД 140-159 мм рт.ст., ДАД 90-99 мм рт.ст.

5. АГ 2-й степени (умеренная): САД 160-179 мм рт.ст., ДАД 100-109 мм рт.ст. 6. АГ 3-й степени (тяжелая): САД ≥ 180 мм рт.ст., ДАД ≥ 110 мм рт.ст.

Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ определяется по более высокому уровню АД.

Кроме степени АГ матери для прогнозирования течения беременности и родов, перинатальной патологии имеет значение степень риска развития осложнений, наличие пораженных органов-мишеней, а также наличие ассоциированных клинических состояний.

Проблема лечения ХАГ у беременных также далека от разрешения. За последние более чем 30 лет проведено семь международных исследований, которые сравнивали ведение беременных женщин с легкой хронической АГ с назначением антигипертензивных средств и при отсутствии лечения. Установлено, что лечение АГ легкой степени не уменьшает частоту наслонившегося гестоза, преждевременных родов, отслойки плаценты и перинатальной смертности, в то время как отсутствие адекватной антигипертензивной терапии у женщин с тяжелой хронической артериальной гипертензией приводит к потере плода в 50 % случаев и значительной материнской смертности [5,8,16,17,18].

Выбор лекарственного препарата и продолжительность назначения антигипертензивных средств беременным с хронической АГ являются предметом дискуссии. Одним из ключевых моментов проблемы является вероятность ухудшения маточно-плацентарного кровотока под влиянием гипотензивной терапии. Кроме того, при беременности варианты лекарственной терапии АГ ограничены ввиду возможных тератогенных эффектов. Предпочтение отдают а – адреномimetикам. Допускается применение b – адреноблокаторов и антагонистов кальция. Возможное влияние этих препаратов на плод требует дополнительного изучения [17,18,19,20].

Установлено, что АГ при беременности вызывает многочисленные осложнения у матерей и новорожденных [21,22,23]. Практически у всех матерей с ХАГ отмечается осложненное течение беременности: угроза прерывания беременности (48 – 59,3%), гестоз (53,5 -89%), фетоплацентарная недостаточность (38,4 – 44%) [24,25]; чаще имеется осложненное течение родов (разрывы шейки матки и промежности, гипотонические кровотечения); выше процент оперативных родоразрешений [24]. Гипертензия увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты с массивными коагулопатическими кровотечениями, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, преэклампсии и эклампсии. Соответственно повышается частота перинатальных потерь, преждевременных родов, дети рождаются в состоянии асфиксии, гиповолемии [7,26]. Перинатальная смертность (30-100 %) и преждевременные роды (10-12%) у беременных с гипертензией, значи-

тельно превышают соответствующие показатели у беременных без гипертензии [5,26,27,28,29].

Хроническое, особенно нестабильное повышение артериального давления (АД), приводит к нарушению кровообращения в системе «мать-плацента-плод», формированию плацентарной недостаточности, которая проявляется хронической гипоксией и задержкой развития плода. Дети от матерей с АГ достоверно чаще рождаются в состоянии асфиксии, с низкими антропометрическими показателями [26,30].

Возникающие при хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) иммунные, трофические, эндокринные и метаболические нарушения функций плаценты наряду с активацией свободнорадикального окисления оказывают на плод повреждающее воздействие, характер и степень которого во многом зависит от его продолжительности и срока гестации [31].

Нарушение транспортной функции приводит к снижению обеспечения плода энергетическими субстратами, и, как следствие этого, к гипотрофии.

Недостаточность дыхательной функции плаценты вызывает гипоксию, дефицит аденозинтрифосфата (АТФ), что, в свою очередь, ведет к развитию патологического ацидоза, нарушает функции цитомембран клеток, лизосом, митохондрий, сосудистой стенки. Указанные процессы сопровождаются повреждением клеток, тканевой гипоксией, повышением сосудистой проницаемости, расстройствами микроциркуляции, нарушением водно-электронного баланса, еще более ухудшающих энергетические процессы в тканях, в частности мозга, и вызывающих энцефалопатию. Повреждения сосудистой стенки и ацидоз активируют фактор XII, систему кининов, комплемента, что способствует развитию тромбогеморрагического синдрома со всеми возможными последствиями повреждения органов [32].

При недостаточности иммунной функции плаценты нарушается передача ребенку антител, обеспечивающих его защиту, и одновременно повышается вероятность иммунного конфликта между организмами матери и плода.

Существенная роль принадлежит нарушению гормонального статуса, который может быть связан с изменением эндокринной функции плаценты. На становление функции желез внутренней секреции плода непосредственное влияние оказывают соответствующие железы матери, гормоны плаценты и обмен веществ. Плацента синтезирует плацентарный лактоген (плацентарный соматомаммотропин), хорионический гонадотропин, гонадотропин-рилизинг-гормон, тиреотропин-рилизинг-гормон, кортикотропин-рилизинг-гормон, хорионический тиреотропин, хорионический кортикотропин, кортизол, эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол), пролактин, прогестерон, соматостатин и т.д.

Патогенетические механизмы повышения АД чрезвычайно сложны и определяются взаимодействием прессорных и депрессорных систем.

К прессорным системам относятся: симпатoadrenalная (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), система ангидиуретического гормона (АДГ),

прессорных простагландинов (тромбоксан А₂, F₂-альфа) и эндотелинов. Депрессорными факторами являются барорецепторы синокаротидной зоны и дуги аорты, калликрен-кининовая система, система депрессорных простагландинов (А, Д, Е₂, простаглицлин I₂), предсердный натрийуретический пептид, оксид азота.

Метаболические нарушения у матери в виде гиперактивации симпатoadренальной системы, изменений в ренин – ангиотензин – альдостероновой системе, изменений соотношения прессорных и депрессорных простагландинов, эндотелиальной дисфункции, гиперлипипротемии являются факторами риска для плода и новорожденного ребенка [26]. Циркулирующие катехоламины поддерживают сердечную функцию плода, оказывают прямое инотропное действие и тем самым ведут к хронической плодовой гипертензии. САС через β-адренорецепторы стимулирует юстакломерулярный аппарат почеч, что приводит к активации РААС.

Гормоны РААС принимают активное участие в реакции организма на стресс. По результатам ранее проведенных исследований установлено, что концентрации антидиуретического гормона, альдостерона, ренина и ангиотензина I в пуповинной крови здоровых новорожденных и детей с СЗРП в 2 раза выше, чем у матерей. Следовательно, эти вещества синтезируются преимущественно в организме плода и плодовой части плаценты [33,34], что подтверждает предположение о ведущей роли ренин-ангиотензиновой системы в поддержании адекватной гемодинамики в организме плода при нормальном и патологическом течении беременности. В организме новорожденных детей с СЗРП показаны более высокие значения активности плазматического ренина и действующей концентрации ангиотензина I по сравнению с соответствующими показателями в организме новорожденных с нормальным внутриутробным развитием [35]. Активация РААС была расценена как ранний адаптационный ответ системы кровообращения плода на ухудшение его питания. Такая активация ведет к увеличению артериального давления плода и усилению перфузии ворсин плаценты для максимального извлечения кислорода и нутриентов из крови матери.

Эндотелий играет решающую роль в регуляции тонуса гладкомышечных клеток сосудов, через образование сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. К эндотелиальным факторам дилатации относятся: монооксид азота (NO), фактор гиперполяризации эндотелия, простаглицлин I₂ (PGI₂), натрийуретический пептид С типа, адреномедулин. К факторам констрикции – эндотелин, тромбоксан А₂, простаглицлин F₂, эндопероксиды и другие. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) - дисбаланс между этими медиаторами. Вопрос о причинах возникновения ЭД окончательно не решен [36,37,38,39].

С одной стороны, гиперактивация РААС является непременным условием эндотелиальной дисфункции, т. к. ангиотензин II является вазоконстриктором и стимулирует высвобождение эндотелина-I [40].

Другой механизм, сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством анги-

отензинпревращающего фермента ускорять деградацию брадикинина являющегося вазодилататором, способствующим уменьшению тонуса гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, брадикинин, связываясь с В₂-кининовыми рецепторами, усиливает образование других депрессорных субстанций: оксида азота (NO), простаглицлина (PGI₂) и эндотелиального гиперполяризующего фактора (ЭГПФ).

Фактором риска для повреждения сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции является и гиперлипидемия. Артериальная гипертензия у беременных вызывает нарушения липидного обмена у плодов и новорожденных в виде разбалансированности обмена жиров, активирования прямого и обратного транспорта холестерина, увеличение триглицеридбогатых липопротеидов [41,42].

Таким образом, дети от матерей с АГ находятся в группе риска по развитию изменений в ренин - ангиотензин - альдостероновой системе, дисфункции эндотелия, метаболических нарушений. Данные нарушения у ребенка могут быть генетически запрограммированы. Все больший интерес в последнее время исследователи проявляют к полиморфным маркерам генов ренин - ангиотензин - альдостероновой системы и гена эндотелиального NO – синтазы [43,44,45,46].

Внутриутробная гипертензия, изменение активности РААС, нарушения липидного обмена, изменение функциональной активности эндотелия после рождения в значительной мере определяют течение адаптационного периода.

В настоящее время следует считать доказанным тот факт, что само понятие «состояние здоровья» не может рассматриваться без учета особенностей адаптации организма к условиям окружающей среды. Именно с позиций адаптации могут быть решены основные задачи педиатрии и перинатологии: прогнозирование риска развития заболеваний, превентивная терапия, профилактика, оздоровление и лечение.

Нарушения адаптации в раннем неонатальном периоде оказывают большое влияние на состояние здоровья ребенка и его последующее развитие. Роды и ранний неонатальный период жизни представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, требующее непрерывной смены компенсаторно-приспособительных механизмов. Широкий размах колебаний параметров у одного и того же ребенка в процессе общей адаптации является показателем высоких резервных возможностей, но это не позволяет сформулировать единую концепцию адаптации новорожденного ребенка и затрудняет интерпретацию результатов обследования [47].

Артериальная гипертензия матери отрицательно влияет на внутриутробное развитие плода, вызывая хроническую гипоксию плода и снижая компенсаторно-приспособительные возможности новорожденного. У новорожденных от женщин с ХАГ ниже средние оценки по шкале Апгар и антропометрические показатели [48,49,50,25]. Чаще наблюдаются синдром дыхательных расстройств (25-28%), желтуха (40-73,3%), гемор-

рагический синдром (15,1%), перинатальные поражения центральной нервной системы [24,25]. Неврологическая симптоматика в виде синдромов гипервозбудимости, угнетения, вегетовисцеральной дисфункции имеется у 80% новорожденных. Высокий процент ППЦНС объясняется, по всей вероятности, неблагоприятными условиями внутриутробного развития на фоне хронического антенатального стресса и внутриутробной гипоксии [25].

АГ у матери - фактор, приводящий к увеличению мозгового кровотока плода, что способствует развитию пери- и интравентрикулярных кровоизлияний. Мозговой кровотоком новорожденных от матерей, страдающих артериальной гипертензией, находится в более тесной взаимосвязи с состоянием сердечной гемодинамики, что является признаком незрелости компенсаторных механизмов и частичной потери ауторегуляции церебрального кровотока [24].

Одним из главных параметров адаптации новорожденного к условиям внеутробной жизни является перестройка сердечно-сосудистой системы (ССС). Значительные изменения, происходящие в системе центральной гемодинамики сразу после рождения, влекут за собой изменения мозгового кровотока и периферического звена кровеносной системы. Данные литературы об особенностях СССР новорожденных от матерей с хронической артериальной гипертензией противоречивы:

По данным Л.Т. Ломако [51] при рождении электро- и фонокардиограммы у большинства новорожденных, родившихся от женщин, страдающих гипертонической болезнью, обнаруживались признаки нарушения метаболизма миокарда, выявлено снижение функциональной активности миокарда; при этом установлена наиболее выраженная функциональная недостаточность правого желудочка сердца.

Согласно исследованиям А. М. Ожегова, Н.В. Зайцевой [24], у доношенных новорожденных от женщин с АГ в первые сутки жизни отмечается напряженность гемодинамических механизмов адаптации, которая выражается в увеличении системного артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема сердца (УО). К концу раннего неонатального периода происходит относительное истощение адаптационных возможностей - темпы роста основных показателей внутрисердечной гемодинамики (ударного объема, минутного объема кровообращения) у детей от матерей с артериальной гипертензией отстают от темпов роста аналогичных показателей у детей условно здоровых женщин. Затянувшийся характер гемодинамической адаптации подтверждался также более длительным функционированием фетальных коммуникаций.

В ранее опубликованных нами исследованиях [25] эти наблюдения подтвердились только для новорожденных от матерей с легкой степенью гипертензии (показатели АД, ЧСС полученные в нашем и вышеуказанном исследовании в 1-е сутки жизни практически совпали). У детей от матерей со средней степенью гипертензии, напротив, наблюдались низкие значения показателей АД и ЧСС, что, вероятно, свидетельствовало о снижении адап-

тационных возможностей уже в первые часы жизни. Также отмечалось длительное функционирование фетальных шунтов. Открытый артериальный проток продолжал функционировать в 30,0% случаев; овальное окно было открыто в 70 % случаев.

Л. И. Титченко [1] выделила три типа кровообращения новорожденных от матерей с гипертензивным синдромом: лабильный, гиперкинетический, гипокинетический. Чем значительнее были снижены показатели ударного и минутного объемов у женщин в III триместре беременности, тем более выражены изменения адаптации сердечно-сосудистой системы новорожденного.

На основании вышеприведенных исследований сделаны следующие выводы. При легкой артериальной гипертензии у матерей, для новорожденных, не страдавших внутриутробно, типичен лабильный тип кровообращения, проявляющийся в виде лабильности АД и ЧСС, закрытии фетальных шунтов на первые сутки жизни. Для новорожденных, перенесших гипоксию легкой степени, характерно увеличение объемных показателей левого желудочка, показателей сократимости миокарда (гиперкинетический тип кровообращения), соответственно увеличение системного артериального давления, частоты сердечных сокращений. Гиперкинетический тип кровообращения является компенсаторным механизмом, направленным на улучшение оксигенации тканей организма. Синусовая тахикардия существенно влияет на увеличение минутного объема кровообращения (МОК) и является компенсаторной реакцией в условиях сниженной оксигенации тканей. Наблюдается позднее закрытие артериального протока (на 4 - 5 сутки), что определяет более высокие показатели МОК. Причиной позднего закрытия овального окна (на 4 - 5 сутки) является, по-видимому, хроническая гипоксия, вызывающая повышение легочного сосудистого сопротивления уже в антенатальном периоде. Гемодинамические показатели в большинстве случаев нормализуются к концу раннего неонатального периода. При выраженной АГ у матерей, для новорожденных, перенесших средне-тяжелую и тяжелую гипоксию, характерно снижение показателей насосной и сократительной функции левого желудочка (гипокинетический тип кровообращения), артериальная гипотония, синусовая брадикардия. Гипокинетический тип кровообращения - нарушение компенсаторных механизмов системы кровообращения новорожденного в условиях выраженного кислородного дефицита. Синусовая брадикардия является следствием угнетения сердечной деятельности. Снижение показателей гемодинамики, которое не восстанавливается к концу раннего неонатального периода, связано с ишемическим поражением миокарда. Закрытие фетальных коммуникаций отмечается на 5 - 6 сутки.

Таким образом, проблема нарушения адаптации у новорожденных от женщин с артериальной гипертензией требует дальнейшего изучения. Необходимо продолжить исследования функций коры надпочечников (выработки минералокортикоидов), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, состояния эндотелия, нарушений обмена веществ, особенностей гемодинамики у данной категории детей. ■

Литература:

1. Титченко Л.И. Диагностика и прогнозирование нарушений сердечно-сосудистой системы матери, плода и новорожденного при гипертензионном синдроме. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Москва; 1993.
2. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. М.: Медицина, 1989: 109.
3. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (1):1-22.
4. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. Перевод с англ. М.: Медицина; 1989: 654.
5. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности. Москва, 2007.
6. Баранова Е.И., Большакова О.О. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности. *Артериальная гипертензия.* 2008; 14 (1): 22-26.
7. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал.* 2003; 6: 59-65.
8. Захаров И.В. Эпидемиология и особенности терапии эссенциальной гипертензии у беременных. *Вестник ВолГМУ.* 2006; 2 (18): 65-67
9. Пристром А.М., Мрочек А.Г. Гестационная гипертензия, присоединившаяся к существующей хронической артериальной гипертензии – новый клинический тип гипертензивных нарушений у беременных. *Медицина.* 2008; 2: 27-30.
10. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. В 3-х т. М.: Интердайджест. 2000.
11. Супряга, О.М. Гипертензивные состояния у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Москва; 1997.
12. Макаров О.В., Озолия Л.А., Керчекаева С.Б. Акушерство. Клинические лекции. М.: Гэотар-медиа; 2007.
13. Савельева Г.М. Акушерство. М.: Медицина; 2000: 328.
14. В.Н. Кустаров, В.А. Линде. Гестоз. СПб.: 2000.
15. И.С. Сидорова. Поздний гестоз. М.: 1996.
16. Захаров И.В. Клиническая эффективность Дибикора при лечении артериальной гипертензии у беременных. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Волгоград; 2007.
17. Беловол А.Н., Князькова И.И. Артериальная гипертензия и беременность. *Здоровье Украины.* 2006; 22.
18. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 181-92.
19. Дегтярев В.И. Особенности течения беременности и родов у женщины с гипертензивной болезнью. Тактика ведения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Самара; 2004.
20. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002.
21. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension.* 2003; 41: 437.
22. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003; 24: 761-781.
23. De Cherney AH, Nathan L a Lange medical book. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* 9th Edition. McGraw-Hill. 2003.
24. Ожегов А.М., Зайцева Н.В. Состояние церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных от матерей с артериальной гипертензией. *Российский педиатрический журнал.* 2006; 3: 8 - 12.
25. Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Литвинова А.М., Ремизова И.И. Клинико-физиологическая характеристика новорожденных, родившихся у матерей с хронической артериальной гипертензией. *Уральский медицинский журнал.* 2009;10 (64).
26. Новорожденные группы высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. Под редакцией Кулакова В.И., Барашнева Ю.И. М.: Гэотар-медиа; 2006: 44-46.
27. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: ООО МИА, 1997: 436.
28. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. М.: ПАГРИ; 2006.
29. Ткачева О.Н., Рунжихина Н.К., Мишина И.Е., Барабашкина А.В. Артериальная гипертензия у беременных. *Гинекология.* 2009; 11 (1): 62-65.
30. Тетелютина Ф.К., Пашукова Е.А., Сушенцова Т.А., Толстолуцкая Е.А., Шылина Л.В., Рылова Т.В. Оценка акушерской помощи женщинам с артериальной гипертензией. *Проблемы экспертизы в медицине.* 2007; 2: 52-54.
31. Пагава К.И., Оболадзе Э.Д. Система энергетического обеспечения и антиоксидантной защиты у новорожденных при острой и хронической гипоксии. *Педиатрия.* 2003; 1: 34-38.
32. Доджоев Д.С. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Душанбе; 2009.
33. Орехова В.К. Значение адаптационных изменений сердечно-сосудистой системы плода при синдроме задержки развития и гестозе для выбора акушерской тактики: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Челябинск; 2005.
34. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ. 2004.
35. Цывьян П.Е., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Макаренко Л.В. Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии. Екатеринбург; 2007.
36. Пронина О.А., Развитие детей перенесших острую и хроническую гипоксию Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Воронеж; 2009.
37. Зузенкова Л.В. Функциональное состояние эндотелия у новорожденных в критическом состоянии с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, их немедикаментозная коррекция. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Иваново; 2008.

38. Попова И.Г. Лабораторная оценка функционального состояния эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом. Иваново; 2009.
39. Бэр Ф. М. Топ медицина. 2000; 3.
40. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П., Суворова С.С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертония: терапевтические возможности. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2003; 2: 79-87.
41. Долгих И.И., Забродина Л.В., Горохова Л.Г., Ильин В.П. Липидный обмен у детей, родившихся от женщин с гипертонической болезнью. Педиатрия. 1998; 5: 45-49.
42. Протопопова Н.В., Флоренсов В.В., Самчук П.М., Кравчук Н.В., Ильин В.П. Клинико-физиологическая характеристика новорожденных, родившихся у матерей с артериальной гипертонией. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001-2002; 1 (1).
43. Яковлева О.И. Вахрамеева Н.В. Конради А.О., Ларионова В.И., Богданова М.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка. Артериальная гипертония. 2005; 11(3).
44. Спивак И.М., Сейлиева Н.А., Смирнова Т.Ю., Болотских В.М., Абрамченко В.В., Спивак Д.Л. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их корреляция с психологическими проявлениями родового стресса. Цитология. 2008; 50(10): 899-906.
45. Сильвестрова Г. А., Голубева А. А., Погода Т. В., Генерозов Э. В., Сыркин А. Л. Полиморфные маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы в диагностике артериальной гипертонии у мужчин Центрального региона России. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. 5; 40-45.
46. Шарнова Ж.П., Цыгин А.Н., Тихомиров Е.Е. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2006; 3.
47. Зайцева Н.В., Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертонией. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ижевск; 2005.
48. Fernández Jonusas S., Ceriani Cernadas J.M. The effects of arterial hypertension during pregnancy on birth weight, intrauterine growth retardation and neonatal evolution. A matched case-control study. An Esp Pediatr. 1999; 50(1): 52-6.
49. Lang T., Delarocque E., Astagneau P., de Schampfeleire I., Jeannée E., Salem G. Hypertension during pregnancy in Africa and infants' health. A cohort study in an urban setting. J Perinat Med. 1993; 21(1):13-24.
50. Ray J.G., Burrows R.F., Burrows E.A., Vermeulen M.J. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. Early Human Development. 2001; 64(2): 129-143.
51. Ломако Л.Т. Особенности механической деятельности сердца новорожденных, родившихся у матерей, страдавших гипертонической болезнью. Акушерство и гинекология. 1988;1: 56-57.