

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ГРИППЕ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Д.М. КАЛИМАТОВА, Е.П. ШАТУНОВА, Л.В. ЛИМАРЕВА

Самарский Государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099

Аннотация: Обследовано 202 беременных с диагнозом грипп средней (n=154) и тяжелой (n=48) степени тяжести. Предложен алгоритм ведения беременных с гриппом, в рамках которого используется мониторинг уровня маркеров эндотелиальной дисфункции; показано, что его применение в клинической практике позволяет снизить частоту осложнений беременности и родов и улучшить перинатальные исходы. Результаты выполненной статистической оценки связи между показателями, характеризующими течение беременности и родов, и динамикой концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции выявили наличие устойчивых взаимосвязей показателей (статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена умеренной силы). В частности, показано, что концентрация сосудистого эндотелиального фактора отрицательно связана с частотой развития внутриутробной задержки развития плода, гестоза, фетоплацентарной недостаточности, анемии и угрозой преждевременных родов, многоводием. Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о высокой прогностической значимости уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, позволяют предложить включение оценки этих показателей в алгоритм ведения беременных с гриппом для своевременного назначения профилактических и лечебно-диагностических мероприятий с целью снижения частоты осложнений беременности и родов и улучшения перинатальных исходов. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что беременным с признаками ОРВИ (гриппа) показано определение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, обследование рекомендуется проводить при выявлении первых признаков заболевания. Целесообразным является оценка маркеров эндотелиальной дисфункции у этой категории беременных в динамике спустя 1-2 мес после перенесенной ОРВИ.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, маркеры эндотелиальной дисфункции, осложнения беременности.

IMPROVING MEDICAL-DIAGNOSTIC ACTIONS OF THE FLU DURING
PREGNANCY

D.M. KALIMATOV, E.P. SHATUNOVA, L.V. LIMAREVA

Samara State Medical University, Chapaevskaya street, 89, Samara, Russia, 443099

Abstract. Surveyed 202 pregnant women with a diagnosis of influenza medium (n=154) and severe (n=48) severity. An algorithm for management of pregnant women with influenza, which is monitoring the level of markers of endothelial dysfunction; it is shown that its use in clinical practice can reduce the frequency of complications of pregnancy and childbirth and to improve perinatal outcomes. The results were statistically evaluate the relationship between indicators of pregnancy and childbirth, and the dynamics of the concentrations of markers of endothelial dysfunction has revealed the presence of stable relationships indicators (statistically significant correlation coefficients Spearman moderate strength). In particular, it is shown that the vascular endothelial factor concentration is negatively associated with the incidence of intrauterine growth retardation, preeclampsia, placental insufficiency, anemia and threatened premature delivery, polyhydramnios. The results of the study, indicating the high prognostic value of the levels of markers of endothelial dysfunction, allow us to propose the inclusion of estimates of these parameters in the algorithm of management of pregnant women with influenza for the timely appointment of preventive and diagnostic and treatment activities in order to reduce the frequency of complications of pregnancy and childbirth and improve perinatal outcomes. The obtained results allow to conclude that pregnant women with symptoms of ARI (influenza) shows the definition of the levels of markers of endothelial dysfunction, a survey is recommended during the first indications of the disease. It is reasonable assessment of markers of endothelial dysfunction in this category pregnant in the dynamics after 1-2 months after acute respiratory illness.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infection, markers of endothelial dysfunction, pregnancy complications.

Введение. Известно, что течение беременности при инфицированности вирусом гриппа сопровождается высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений [2-4].

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).

Продemonстрировано, что беременные составляют особую группу риска по заболеваемости *группом А* (H1N1) pdm, как в сезон его появления, так и в следующий сезон [3, 6]. Полученные к настоящему времени данные о сосудисто-эндотелиальных факторах, так называемых маркерах *дисфункции эндотелия* (ДЭ), свидетельствуют об их роли в процессах ангиогенеза плаценты и влиянии на функциональную активность трофобласта [1, 7, 9]. Имеются отдельные данные о возможном влиянии вирусов гриппа на эндотелий [3]. Эти сведения позволили рассматривать маркеры ДЭ в качестве факторов патогенеза осложнений беременности и родов, частота которых значительно увеличивается у беременных в случае заболевания ОРВИ, в частности, гриппом [8, 11, 12].

Однако в доступной литературе практически отсутствуют сведения об исследованиях этих факторов при ОРВИ у беременных, не проводилось исследований по оценке их прогностической значимости в отношении развития осложнений беременности, родов и перинатальных исходов. Мы предположили, что результаты оценки факторов ДЭ у женщин, перенесших грипп во время беременности, позволят своевременно реализовать комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Предпринятая нами ранее попытка использования маркеров ДЭ в качестве такого рода факторов прогноза свидетельствовала об эффективности предложенного подхода [5] и необходимости проведения дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

Цель исследования – оптимизация тактики ведения беременных с гриппом с помощью оценки выраженности изменений показателей эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты обследования 202 беременных (средний возраст $28,2 \pm 7,3$ года) с диагнозом грипп средней ($n=154$) и тяжелой ($n=48$) степени тяжести. 28 беременных без признаков ОРВИ и соматических заболеваний составили контрольную группу (средний возраст $27,2 \pm 5,4$ года). Диагноз высокопатогенного гриппа А H1N1 был подтвержден с помощью вирусологического исследования, все пациентки находились на стационарном лечении.

Обследование беременных включало сбор анамнеза, проведение клинических, инструментальных и лабораторных исследований, в том числе – выявление ДНК/РНК возбудителей с помощью ПЦР (исследование мазков-соскобов со слизистой носоглотки на Influenza virus A H1N1), и изучение содержания маркеров ДЭ: *сосудистого эндотелиального фактора* (VEGF), *эндотелиального рецептора активированного белка С* (PROCR), эндотелина-1 в сыворотке крови беременных гриппом А H1N1 трехкратно в I, II и III триместрах беременности.

Во время беременности осуществляли регулярный мониторинг системы «мать-плацента-плод», оценивали частоту осложнений беременности и родов, сравнивали данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований у беременных различных групп.

Определение маркеров эндотелиальной дисфункции проводили на базе отдела иммунологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ в образцах сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа. Для этого венозную кровь забирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания (BD HemoGard), после формирования сгустка пробирки центрифугировали при 1700g в течение 10 минут, аликвоты немедленно замораживали и хранили до анализа при -70°C .

Количественное определение эндотелина 1-21 осуществляли иммуноферментным методом с помощью тест-систем BIOMEDICA (BIOMEDICA GRUPPE, Германия); эндотелиального рецептора для протеина С (PROCR) – с помощью тест-систем производства USCN Life Science Inc. (Китай), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – с помощью тест-систем VEGF - ИФА - БЕСТ (Вектор-БЕСТ, Россия), согласно инструкции производителя. В качестве ИФА-ридера использовали Multiskan FS (Thermo scientific, США).

Данные, полученные на первом этапе работы, позволили усовершенствовать алгоритм ведения беременных с гриппом и своевременно назначать комплекс лечебно-диагностических мероприятий для профилактики осложнений беременности и родов при появлении признаков респираторной инфекции.

На следующем этапе работы беременные с гриппом средней тяжести были разделены на 2 группы:

Группа 2 – 90 женщин, которые получали обследование и лечение на основании стандартных подходов.

Группа 3 – 64 пациентки, при ведении которых был использован разработанный нами комплекс лечебно-диагностических мероприятий с учетом уровней маркеров эндотелиальной дисфункции.

Данные, полученные при их обследовании, сравнивали с показателями 28 беременных без признаков ОРВИ и соматических заболеваний (группа 1).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи пакета программ STATISTICA for Windows 8.0. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).

Для определения наличия и количественной характеристики связей между лабораторными параметрами и частотой развития осложнений беременности (во все сроки беременности) был выполнен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что у беременных с гриппом в обеих группах наблюдалось значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации VEGF наряду с повышением уровней эндотелина-1 и PROCR по сравнению с соответствующими уровнями в контроле (рис.1-3).

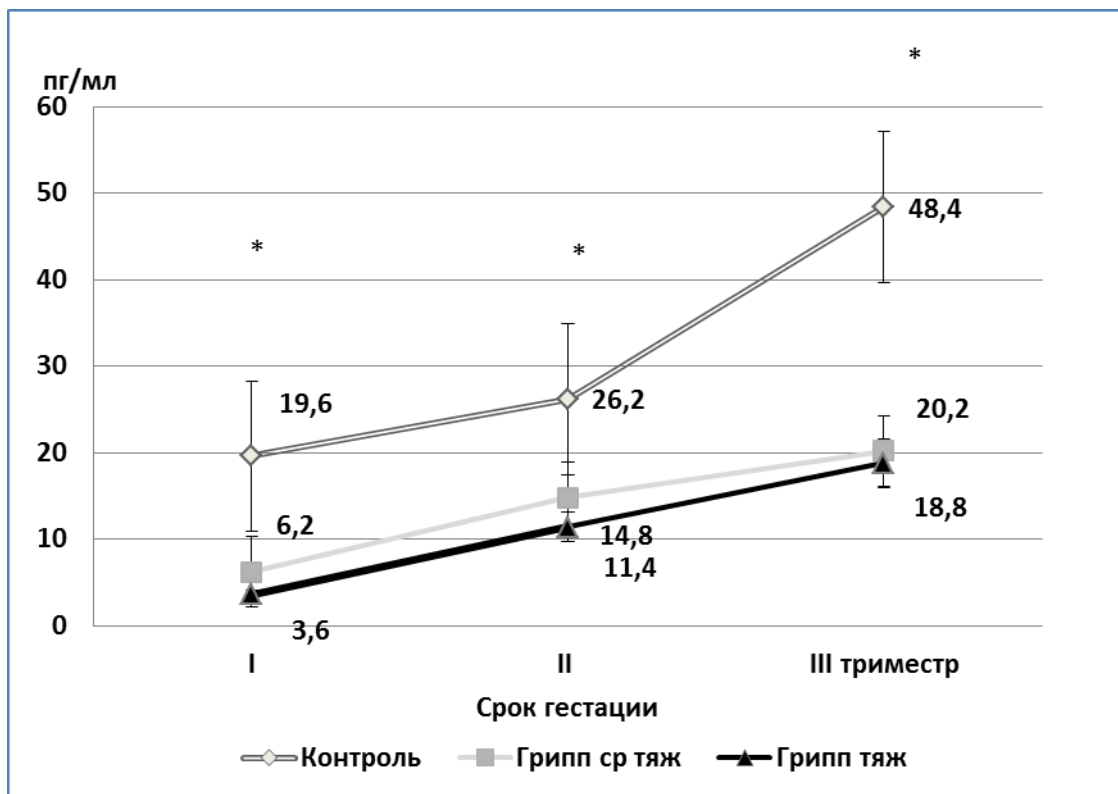


Рис. 1. Динамика уровня VEGF у беременных с гриппом различной степени тяжести.
* – различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно контроля

Во всех триместрах беременности у пациенток с гриппом уровень сосудистого фактора роста был значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в контроле, минимальной была концентрация сосудистого фактора роста у женщин с гриппом тяжелой степени (рис.1).

Оценка уровней PROCR (рис.2) и эндотелина-1 (рис.3), напротив, показала существенное увеличение их значений в группах беременных с гриппом по сравнению с контролем. Во II триместре беременности у женщин со средней и тяжелой степенью заболевания уровни этих маркеров в плазме крови были достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующих значений у женщин контрольной группы.

К III триместру беременности различия уровней этих маркеров были менее выраженными по сравнению с контролем, тем не менее, у женщин с тяжелой формой гриппа содержание в сыворотке крови PROCR значимо ($p < 0,05$) превышало таковое у беременных контрольной группы. Оценка уровня эндотелина-1 у беременных с гриппом в этот срок свидетельствовала о тенденции к превышению уровня показателя в контрольной группе, хотя значимых отличий между значениями в обеих группах женщин, перенесших грипп, с уровнем в контроле выявлено не было.

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).

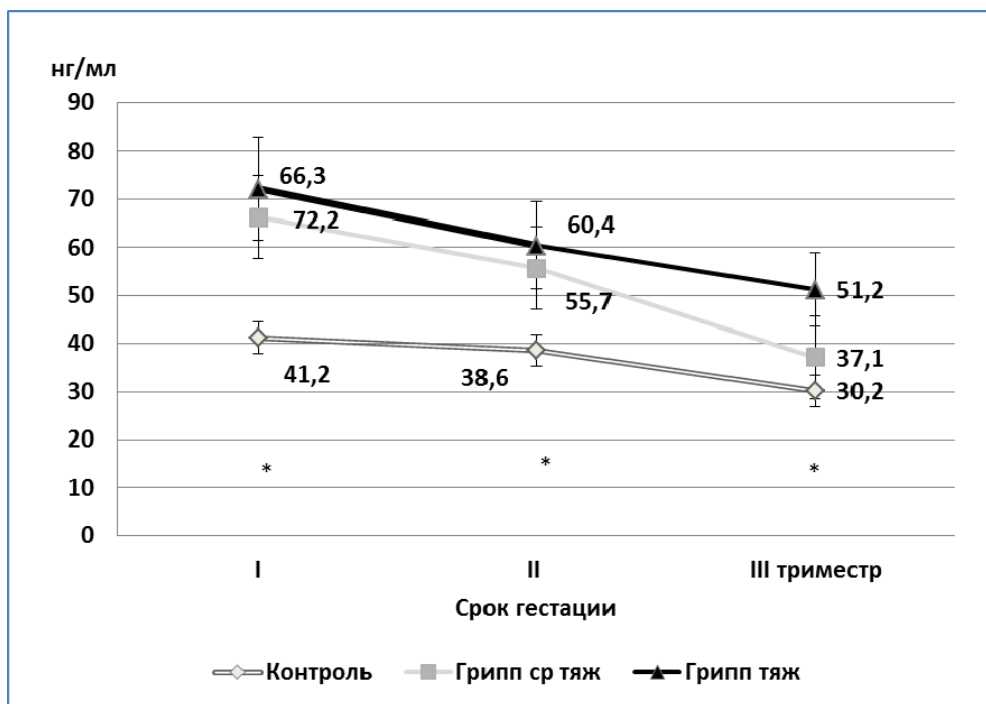


Рис. 2. Динамика уровня PROCR у беременных с гриппом
 * – различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно контроля

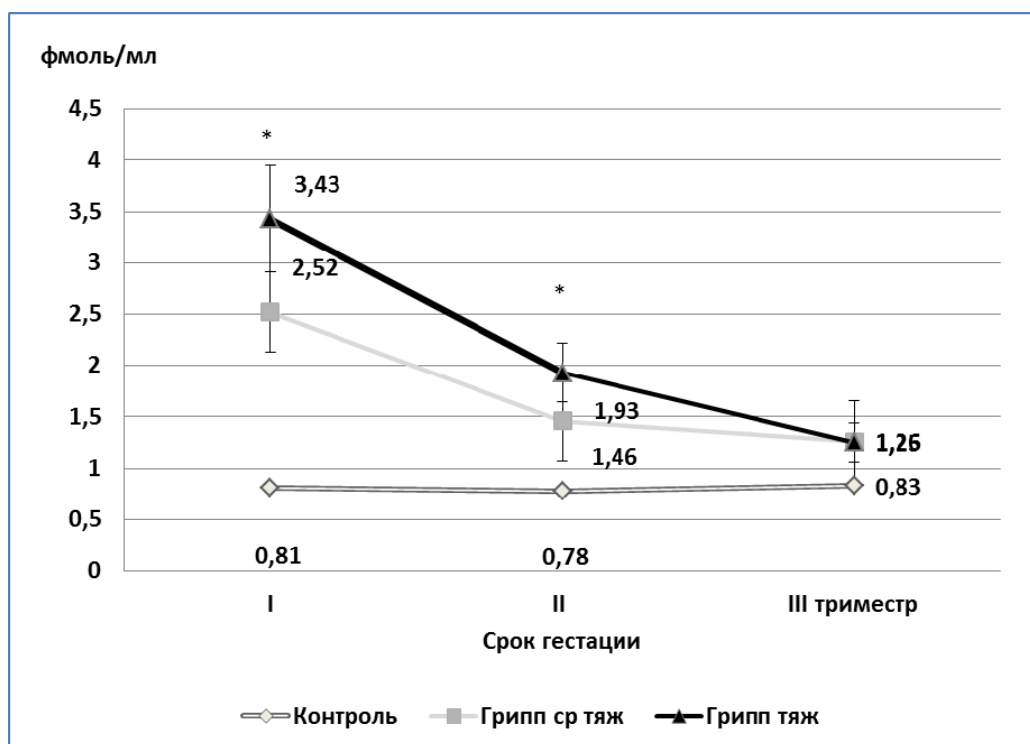


Рис. 3. Динамика эндотелина-1 у беременных с гриппом
 * – различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно контроля

Проведенная математико-статистическая оценка связи между показателями, характеризующими течение беременности и родов, а также перинатальные исходы, с одной стороны и динамикой клинико-лабораторных параметров – маркеров эндотелиальной дисфункции – с другой выявила наличие ряда устойчивых взаимосвязей показателей, что было подтверждено выявленными статистически значимыми коэффициентами корреляции Спирмена.

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).

Установлено, что концентрация VEGF была отрицательно связана с частотой развития *внутриутробной задержки развития плода* (ВЗРП) ($R=-0,35$; $p=0,012$), гестоза ($R=-0,46$; $p<0,001$) и *фетоплацентарной недостаточности* (ФПН) ($R=-0,44$; $p=0,033$). Также были выявлены отрицательные корреляции умеренной силы уровня VEGF с частотой выявления анемии ($R=-0,37$; $p<0,001$) и угрозой преждевременных родов ($R=-0,33$; $p=0,20$). Значимые коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие умеренно выраженную отрицательную связь, были выявлены и для концентрации VEGF с частотой развития многоводия ($R=-0,32$; $p=0,0014$) и неврологических нарушений у новорожденных ($R=-0,48$; $p<0,001$). Связь уровня VEGF с вероятностью развития преждевременной отслойки плаценты была слабой, но достоверной ($R=-0,28$; $p=0,044$).

Исследование показало и наличие ряда достоверных взаимосвязей уровня PROCR с различными характеристиками течения беременности. Так, концентрация этого фактора положительно коррелировала с частотой развития ФПН ($R=0,40$; $p=0,023$), а также с преждевременной отслойкой плаценты ($R=0,36$; $p<0,001$) и многоводием ($R=0,30$; $p=0,027$). Выявлена и прямая взаимосвязь умеренной силы концентрации PROCR с угрозой преждевременных родов ($R=0,36$; $p=0,018$).

Для концентрации эндотелина 1 также были выявлены положительные связи умеренной силы с частотой развития таких осложнений беременности, как ВЗРП ($R=0,31$; $p<0,001$), ФПН ($R=0,38$; $p=0,045$) и анемия ($R=0,32$; $p=0,024$). Максимальной силы была связь уровня этого маркера ЭД с частотой развития гестоза ($R=0,52$; $p<0,001$). Отмечены также значимые положительные корреляции эндотелина с угрозой преждевременных родов ($R=0,28$; $p=0,008$), и частотой развития преждевременных родов у обследованных беременных с гриппом ($R=0,42$; $p<0,001$). Выявлена и положительная корреляция умеренной силы уровня эндотелина с частотой развития неврологических нарушений у новорожденных ($R=0,35$; $p=0,032$). Полученные данные позволили нам обосновать алгоритм ведения беременных с гриппом, в соответствии с которым 64 пациенткам группы 3 были своевременно назначены лечебно-диагностические мероприятия (применение противовирусных препаратов – ингибиторов нейраминидазы, интерферонов, жаропонижающих и болеутоляющих средств, а при осложненном течении гриппа – антибактериальная терапия) с учетом прогностической значимости динамики показателей ДЭ. Как видно из табл.1, у этих женщин снизилась частота осложнений беременности и родов у пациенток 3 группы по сравнению с группой 2. Сравнительная оценка показателей беременных при гриппе средней степени тяжести при различных подходах к лечению показала, что у беременных, при ведении которых применяли предложенный нами алгоритм, снизилась частота осложнений беременности и родов. Так, у этих женщин во II триместре частота анемии снизилась в 2,6 раза ($p<0,05$), ВЗРП – в 4,3 раза. В III триместре – предлежание плаценты отмечалось реже в 2 раза, преждевременная отслойка плаценты – в 3,2 раза, плацентарная недостаточность – в 4,3 раза, ВЗРП – в 3,9 раза. Многоводие наблюдалось реже в 2,8 раза, маловодие – в 3,2 раза. Частота выявления угрозы преждевременных родов уменьшилась в 1,7 раза, преждевременных родов – в 2,1 раза.

Таблица 1

Частота и структура осложнений течения беременности у пациенток с гриппом при использовании различных подходов к лечению (абс / %)

Осложнения	Группа 1 сравнения – здоровые беременные (n=28)		Группа 2 А Н1N1 – стандартные мероприятия (n=90)		Группа 3 А Н1N1 ОРВИ – мероприятия по предложенному алгоритму (n=64)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Угроза преждевременных родов	4	3,8	21	23,3	4	6,3
Преждевременные роды	-	-	12	13,3	4	6,3
Предлежание плаценты	-	-	14	15,5	5	7,8
Преждевременная отслойка плаценты	-	-	9	10,0	2	3,1
Плацентарная недостаточность	4	3,8	18	20,0	3	4,7
Анемия:						
- легкой степени	10	9,4	22	24,4	13	20,3
- средней степени	6	5,7	14	15,5	4	6,3
Многоводие (умеренное)	5	3,8	16	17,8	4	6,3
Маловодие	2	1,9	13	14,4	3	4,7

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).

В целом полученные данные согласуются с данными большинства авторов о том, что уровни маркеров дисфункции эндотелия коррелируют с активностью процессов ангиогенеза плаценты и функциональной активностью трофобласта, что дает возможность прогнозировать развитие осложнений при инфекционных заболеваниях у беременных и своевременно начинать профилактические мероприятия, а при необходимости – назначать беременным с острыми респираторными заболеваниями патогенетически обоснованную терапию метаболических и гемодинамических нарушений.

Заключение. Пандемия гриппа А(H1N1) 2009-2010 гг. и ее неблагоприятные исходы явились основанием для совершенствования организационных и лечебно-диагностических мероприятий по своевременной диагностике и терапии гриппа и его осложнений при беременности. Возбудитель гриппа, циркулировавшего в 2009-2010 гг., с высокой частотой относится к типу А(H1N1) Калифорния /07/2009, ему присуща более высокая контагиозность по сравнению с сезонными вариантами заболевания. Пандемия гриппа, вызванного А(H1N1), поразила население России в 1,6 раза больше по сравнению с соответствующим показателем сезонного гриппа 2008 г., при этом среди госпитализированных больных доля беременных женщин была значительной: 7-10% [4, 6].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о роли сосудисто-эндотелиальных факторов – маркеров дисфункции эндотелия, в процессах ангиогенеза плаценты, изменениях функциональной активности трофобласта, что позволяет предположить их участие в механизмах развития осложненной беременности и родов при гриппе во время беременности [4, 8, 15, 16]. Появились сообщения о патогенетической роли медиаторов эндотелиальной дисфункции, которые вырабатываются при повреждении целостности эндотелия, и возможности оценки изменений их концентраций для определения тяжести и исхода осложнений беременности и родов [8, 13-16]. При планировании данной работы мы исходили из того, что одним из методов углубленного изучения гомеостаза у данного контингента может стать исследование маркеров эндотелиальной дисфункции.

Проведенные исследования показали, что у беременных с гриппом в обеих группах наблюдалось значимое снижение концентрации VEGF наряду с повышением уровней эндотелина-1 и PROCRC по сравнению с соответствующими уровнями в контроле. Так, концентрации VEGF были снижены у беременных с гриппом по сравнению с уровнем в контроле в I триместре в 3,2-5,4 раза, во II триместре – в 1,7-2,3 раза, в III триместре – в 2,4-2,6 раза. Полученные данные согласуются с опубликованными сведениями, доказывающими пониженную экспрессию VEGF в плаценте при беременности, осложненной гестозом [1,10,12,17].

В то же время в нашем исследовании было установлено, что уровни PROCRC были повышены в I триместре в 1,6-1,8 раза, во II триместре – в 1,4-1,6 раза, в III триместре – в 1,2-1,7 раза. Уровни эндотелина-1 были повышены в I триместре – в 3,1-4,2 раза, во II триместре – в 1,9-2,5 раза, в III триместре – в 1,5-1,6 раза.

Результаты выполненной статистической оценки связи между показателями, характеризующими течение беременности и родов, и динамикой концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции выявили наличие устойчивых взаимосвязей показателей (статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена умеренной силы). В частности, показано, что концентрация VEGF отрицательно связана с частотой развития ВЗРП, гестоза, ФПН, анемии и угрозой преждевременных родов, многоводием.

Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста с большой вероятностью сопровождается развитием вышеперечисленных осложнений. Уровень PROCRC положительно коррелировал с частотой развития ФПН, преждевременной отслойки плаценты, многоводием, угрозой преждевременных родов и преждевременными родами. Для концентрации эндотелина 1 были выявлены положительные связи умеренной силы с частотой развития ВЗРП, ФПН, анемии, гестоза, угрозой преждевременных родов и частотой преждевременных родов. Полученные данные в определенной мере подтверждают мнение исследователей о роли факторов дисфункции эндотелия в развитии осложнений беременности и родов. Так, Hong S.N. et al (2014) считают, что нарушение ангиогенеза в развивающейся плаценте в начале беременности является важнейшим патогенетическим фактором преждевременных родов [14].

Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о высокой прогностической значимости уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, позволяют предложить включение оценки этих показателей в алгоритм ведения беременных с гриппом для своевременного назначения профилактических и лечебно-диагностических мероприятий с целью снижения частоты осложнений беременности и родов и улучшения перинатальных исходов.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что беременным с признаками ОРВИ (гриппа) показано определение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, обследование рекомендуется проводить при выявлении первых признаков заболевания. Целесообразным является оценка маркеров эндотелиальной дисфункции у этой категории беременных в динамике спустя 1-2 мес после перенесенной ОРВИ.

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).

Литература

1. Абрамова О.Н., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцева К.А. Психонейроиммунологические особенности процессов адаптации у больных с поздним гестозом // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14. № 2. С. 75–78.
2. Величко Т.В. Грипп: современные средства терапии и профилактики // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. №21. С. 1576–1580.
3. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Эндотелиальные поражения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т.7. №2. С. 12–17.
4. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(H1N1)PDM у беременных / Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1. С. 66–73.
5. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Оптимизация ведения беременных с гриппом А H1N1 на основании оценки уровней маркеров эндотелиальной дисфункции // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Казань, 2014. С.15–18.
6. Кравчук Т.А., Наумова В.Я., Виноходова Е.М. Совершенствование помощи беременным в условиях эпидемии гриппа H1N1 // Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя – 2010». С. 625–626.
7. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 181–182.
8. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Клинико-диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом // Росс. Вестник акушера-гинеколога. 2010. № 6. С. 9–13.
9. Слукина Т.В., Хадарцева К.А. Чернуха Г.Е. Системные эффекты гормонального воздействия на процессы пролиферации и апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 2. С. 222–223.
10. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве. Тула: ООО «Тулский полиграфист», 2013. 222 с.
11. Inflammatory markers in preeclamptic patients / Can M., Sancar E., Harma M. [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. 2011. Vol.49 (9). P.1469–1472.
12. Evaluation of VEGF in placental bed biopsies from preeclamptic women by immunohistochemistry / Cirpan T., Akercan F., Terek M.C. [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2007. Vol.34. P. 228–231.
13. Microangiopathy in preeclampsia: the usefulness of the peripheral blood smear / Duarte-Mote J., Espinosa-Lopez R.F., Romero-Figueroa S. [et al.] // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 2012. Vol.50 (5). P. 511–516.
14. Prediction of preterm delivery using levels of vascular endothelial growth factor and leptin in amniotic fluid from the second trimester / Hong S.N., Joo B.S., Chun S. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Oct 1.
15. Activation of endothelin-1 receptor signaling pathways is associated with neointima formation, neoangiogenesis and irreversible pulmonary artery hypertension in patients with congenital heart disease / Huang H., Zhang P., Wang Z. [et al.] // Circ J. 2011. Vol.75 (6). P. 1463–1471.
16. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC / Jantus-Lewintre E., Sanmartin E., Sirera R. [et al.] // Lung Cancer. 2011. Vol.74 (2). P. 326–331.
17. Sun S.G., Shen N., Zheng Y.H., Shang T. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor and sFlt-1 in preeclampsia placenta // Zhonghua fu Chan Ke Za Zhi. 2006. Vol.41. P. 440–444.

References

1. Abramova ON, Gusak YuK, Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozova VI, Morozov VN, Khadartseva KA. Psikhoneyroimmunologicheskie osobennosti protsessov adaptatsii u bol'nykh s pozdnim gestozom. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(2):75-8. Russian.
2. Velichko TV. Gripp: sovremennye sredstva terapii i profilaktiki. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2006;14(21):1576-80. Russian.
3. Dolgushina NV, Makatsariya AD. Endotelial'nye porazheniya i platsentarnaya nedostatochnost' u bere-mennykh s virusnymi infektsiyami. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2008;7(2):12-7. Russian.

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).

4. Zapol'skikh AM, Lytkina IN, Mikheeva IV, et al. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika grippa A(H1N1)PDM u beremennykh. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2014;1:66-73. Russian.
5. Kalimatova DM, Shatunova EP. Optimizatsiya vedeniya beremennykh s grippom A H1N1 na osnovanii otsenki urovney markerov endotelial'noy disfunktsii. *Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Kazan'*; 2014. Russian.
6. Kravchuk TA, Naumova VYa, Vinokhodova EM. Sovershenstvovanie pomoshchi beremennym v usloviyakh epidemii grippa H1N1. *Materialy KhI Vserossiyskogo foruma «Mat' i ditya – 2010»*. Russian.
7. Ovcharuk EA, Khadartseva KA. Bakteriologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika khronicheskogo endometrita pri besplodii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;1:181-2. Russian.
8. Sidorova IS, Zarubenko NB, Gurina OI. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie opredeleniya markerov disfunktsii endoteliya pri lechenii beremennykh s gestozom. *Russ. Vestnik akushera-ginekologa*. 2010;6:9-13. Russian.
9. Slukina TV, Khadartseva KA, Chernukha GE. Sistemnye efekty gormonal'nogo vozdeystviya na protsessy proliferatsii i apoptoza pri giperplasticheskikh protsessakh endometriya. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;2:222-3. Russian.
10. Khadartsev AA, Morozov VN, Volkov VG, Khadartseva KA, Karaseva YuV, Khromushin VA, Granatovich NN, Gusak YuK, Chukseeva YuV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve. Tula: OOO «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.
11. Can M, Sancar E, Harma M, et al. Inflammatory markers in preeclamptic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011;49(9):1469-72.
12. Cirpan T, Akercan F, Terek MC, et al. Evaluation of VEGF in placental bed biopsies from preeclamptic women by immunohistochemistry. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2007;34:228-31.
13. Cirpan T, Akercan F, Terek MC, et al. Microangiopathy in preeclampsia: the usefulness of the peripheral blood smear. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2012;50(5):511-6.
14. Hong SN, Joo BS, Chun S, et al. Prediction of preterm delivery using levels of vascular endothelial growth factor and leptin in amniotic fluid from the second trimester. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Oct 1.
15. Huang H, Zhang P, Wang Z, et al. Activation of endothelin-1 receptor signaling pathways is associated with neointima formation, neoangiogenesis and irreversible pulmonary artery hypertension in patients with congenital heart disease. *Circ J.* 2011;75(6):1463-71.
16. Jantus-Lewintre E, Sanmartin E, Sirera R, et al. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC. *Lung Cancer.* 2011;74(2):326-31.
17. Sun SG, Shen N, Zheng YH, Shang T. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor and sFlt-1 in preeclampsia placenta. *Zhonghua fu Chan Ke Za Zhi.* 2006;41:440-4.

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., Лимарева Л.В. Совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при гриппе во время беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5069.pdf> (дата обращения: 11.03.2015).