

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ПАНАЩАТЕНКО Анна Сергеевна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ  
ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У БЕРЕМЕННЫХ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

3.1.4. Акушерство и гинекология

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, профессор  
ПАНОВА Ирина Александровна,  
доктор биологических наук  
КУДРЯШОВА Анна Владимировна

Иваново – 2021

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Актуальность проблемы гипертензивных расстройств у беременных и их классификация.....	13
1.2. Факторы риска развития преэклампсии.....	16
1.3. Контроль артериального давления в современной акушерской практике.....	19
1.4. Особенности эластических свойств сосудов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.....	26
1.5. Особенности В-клеточного звена иммунитета у беременных с гипертензивными расстройствами.....	33
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Организация и объем исследований.....	43
2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Функциональные методы.....	44
2.2.2. Иммунологические методы.....	47
2.3. Статистическая обработка данных.....	49
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	51
3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гипертензивными расстройствами при беременности.....	51
3.2. Особенности течения и исходов настоящей беременности у обследованных.....	62

Глава 4.	РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА. . . . .	84
4.1.	Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. . . . .	84
4.2.	Особенности эластических свойств артерий у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. . . . .	96
Глава 5.	АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ В-ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. . . . .	107
5.1.	Характер дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза . . . . .	107
5.2.	Содержание цитокинов, регулирующих дифференцировку и функциональную активность В-лимфоцитов в периферической крови беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. . . . .	122
Глава 6.	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. . . . .	124
	ВЫВОДЫ. . . . .	154
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	156
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. . . . .	157
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	159

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы гипертензивных расстройств у беременных обусловлена их высокой распространенностью и тяжестью последствий для матери и плода. В общепринятой классификации гипертонических расстройств при беременности выделяют хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), гестационную АГ (ГАГ), преэклампсию (ПЭ), ПЭ на фоне ХАГ, эклампсию [90].

В Российской Федерации АГ диагностируется у 5–30 % беременных, и на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя [21, 41, 95]. В последнее время рост распространенности АГ во время беременности происходит за счет ее хронических форм, на фоне увеличения числа женщин с ожирением, сахарным диабетом (СД) и в связи с повышением возраста беременных [20, 40, 256]. Наличие АГ является фактором риска развития осложнений со стороны как матери, так и плода и новорожденного [96, 103, 189]. АГ увеличивает риск формирования плацентарной недостаточности (ПН), задержки роста плода (ЗРП), преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, массивных коагулопатических кровотечений, необходимости интенсивной терапии новорожденных, недоношенности плода, перинатальной патологии [65, 297]. Кроме того, АГ остается ведущей причиной материнской и младенческой смертности [63, 65]. АГ у беременных также является значимым предиктором развития у них в будущем сердечно-сосудистой патологии, ожирения, АД, а дети этих женщин имеют повышенный риск возникновения различных метаболических и гормональных нарушений, а также сердечно-сосудистой патологии [120, 123, 254].

Многочисленные современные клинические, лабораторные и экспериментальные методы исследования направлены на изучение механизмов возникновения и развития гипертензивных расстройств во время беременности, на основании которых предложено множество патогенетических теорий [67, 78,

91, 253, 277]. В настоящее время считается, что патогенетическая основа АГ – генерализованные нарушения регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальная дисфункция, гиповолемия, нарушения центральной и периферической гемодинамики, иммунологические нарушения [62, 81, 106, 254, 269]. Диагностические критерии по-прежнему основаны на неспецифических клинических и лабораторных признаках, и своевременное точное распознавание развития ПЭ является важной задачей современных исследователей.

### **Степень разработанности темы**

Внедрение в практику метода суточного мониторирования артериального давления (СМАД) позволило расширить возможности в диагностике гипертензивных расстройств у беременных. В ходе многочисленных исследований показано, что диагностика АГ во время беременности с помощью метода СМАД имеет ряд преимуществ. СМАД помогает избежать ненужного лечения в случае АГ белого халата, позволяет более точно прогнозировать исход беременности [58, 71, 273]. Однако опыт его использования показал, что результаты этого исследования (средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), рассчитанные за сутки, а также за периоды бодрствования и сна) у беременных в ряде случаев малоинформативны [10, 236]. Поэтому в настоящее время актуальной является разработка диагностических и дифференциально-диагностических критериев разных видов АГ, ее степени тяжести по данным СМАД.

Одним из проявлений поражения органов-мишеней является гипертензионное ремоделирование сосудов, заключающееся в изменении структуры и свойств сосудистой стенки под влиянием повышенного АД. Оценка жесткости сосудистой стенки возможна при помощи определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного типа (СРПВм) [129]. Степень поражения сосудов определяется

снижением эластичности сосудистой стенки, что отражается в увеличении СРПВ и модуля упругости сосудистой стенки (E) у пациенток с гипертензивными расстройствами [146, 168]. Оценивая сосудистую жесткость, ученые пришли к выводу, что СРПВ значительно повышается у беременных с ПЭ по сравнению со здоровыми женщинами и пациентками с ХАГ и ГАГ [79]. По данным отечественных и иностранных ученых, анализ пульсовой волны предложен в качестве скринингового метода для определения риска развития ПЭ у беременных [169, 274]. Вопрос об изменении эластических свойств сосудов во время беременности в зависимости от степени тяжести, дебюта ПЭ изучен недостаточно. Работы по взаимосвязи параметров суточного профиля АД и эластических свойств сосудов у женщин с различными его уровнями в период беременности отсутствуют.

Существует много сообщений о развитии эндотелиальной дисфункции и воспалительной реакции при АГ, сопровождающихся накоплением лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток в адвентициальной и периваскулярной жировой ткани сосудов [139, 232, 233]. В экспериментальных условиях было установлено, что клетки иммунной системы участвуют в развитии и поддержании гипертензии, а также в поражении органов-мишеней [17, 225, 234]. Доказано, что одним из проявлений воспаления при гипертензии является сосудистый фиброз [153]. Описано, что инфильтрация иммунными клетками может вызвать ремоделирование стенок сосудов с фрагментацией эластина и заменой его коллагеном, с разрастанием интимы и уменьшением просвета сосуда [264], что ведет к повышению сосудистого сопротивления и развитию гипертензии [264].

Вклад клеток врожденного иммунитета (макрофагов, естественных киллеров) и одной из популяций адаптивного иммунитета (Т-лимфоцитов) в патогенетические механизмы АГ у беременных изучен достаточно [143, 191, 222], как и значимость популяции В-лимфоцитов в развитии гипертензивных расстройств при беременности, однако в ряде экспериментальных работ было показано, что истощение В-клеток ослабляет повышение АД [234], уменьшает гломерулярное и трубчатое повреждение в почках и предотвращает развитие

гипертонии [256]. Роль В-клеток в патогенезе ПЭ в основном связывают с увеличением содержания предшественников плазматических клеток, с продукцией аутоантител и антител к рецептору 1 типа Ang II (AT<sub>1</sub>R) [44, 183].

Установлено, что развитие ПЭ у беременных сопровождается увеличением содержания и активации периферических и децидуальных В-лимфоцитов [38, 265]. Эти изменения у женщин сопровождаются ростом популяций В1-лимфоцитов, начиная с первого триместра беременности [38, 272]. Аналогичные исследования у беременных с ХАГ не проводились.

Эти данные определяют необходимость изучения дифференцировки и функциональной активности В-клеток при гипертензивных расстройствах у беременных, а также анализа взаимосвязи клинических проявлений ПЭ и состояния В-клеточного иммунитета. Пристального внимания требует взаимосвязь В-клеточного звена и повышенной жесткости стенок сосудов при гипертензии у беременных. Также остаются нераскрытыми аспекты прогнозирования эффективности терапии ПЭ, требующие всестороннего изучения.

**Цель научного исследования** – установить особенности процессов дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами, на основании чего уточнить патогенетические механизмы данной патологии и разработать критерии эффективности терапии.

### **Задачи научного исследования**

1. Выполнить сравнительный анализ данных анамнеза, течения беременности и исходов родов для матери и плода у женщин с различными видами гипертензивных расстройств, выявить факторы риска развития осложнений беременности и перинатальных исходов.

2. Дать оценку суточного профиля артериального давления, изменений эластических свойств сосудов у беременных с различными видами гипертензивных расстройств.
3. Выявить особенности дифференцировки В-лимфоцитов, регуляторных В-клеток, В-клеток памяти и плазмоцитов, сывороточного содержания иммуноглобулинов и интерлейкинов – ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-15 у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
4. Выявить особенности суточного профиля артериального давления, изменений эластических свойств сосудов и дифференцировки В-лимфоцитов у беременных в зависимости от срока начала преэклампсии, степени ее тяжести и эффекта от лечения.
5. Определить зависимость между степенью выраженности клинических проявлений преэклампсии и параметрами дифференцировки В-лимфоцитов и состоянием эластических свойств сосудов у женщин с гипертензивными расстройствами.
6. Разработать новые диагностические и дифференциально-диагностические критерии гипертензивных нарушений, критерии эффективности терапии данных осложнений беременности.

### **Научная новизна исследования**

Впервые показано, что гипертензивные расстройства различного генеза у беременных ассоциируются с увеличением содержания В-клеток памяти, В1-лимфоцитов и плазмоцитов при недостаточном уровне регуляторных В-лимфоцитов, максимально выраженных при тяжелом течении преэклампсии.

Установлено, что все формы гипертензивных расстройств у беременных ассоциируются со сниженным сывороточным уровнем интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-15, а у беременных с преэклампсией – с повышенным содержанием ИЛ-9 и ИЛ-13.



Впервые выявлено, что у беременных с гипертензивными расстройствами уровни В-клеток, В1, Vreg, В-клеток памяти и плазмоцитов коррелируют с показателями артериального давления и скоростью распространения пульсовой волны в зависимости от формы артериальной гипертензии.

Впервые установлено, что относительное содержание в периферической крови беременных плазмоцитов является критерием положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Расширены представления о механизмах участия В-лимфоцитов в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных.

Для акушерско-гинекологической практики предложен новый способ прогнозирования эффекта от лечения ПЭ средней тяжести, в том числе у женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией, основанный на определении относительного содержания CD19+CD20-CD38+ плазмоцитов (пат. 2752715 от 30.08.2021). Предложены новые дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические критерии тяжести и дебюта преэклампсии.

### **Положения, выносимые на защиту**

При всех формах гипертензивных расстройств различного генеза у беременных имеет место изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов, проявляющееся увеличением уровня В1-клеток и терминально-дифференцированных форм В-лимфоцитов на фоне снижения содержания Vreg и сывороточного уровня цитокинов, регулирующих пролиферацию клеток.

Особенностями тяжелой преэклампсии является максимальное нарушение контролирующей функции Vreg и усиление гуморальных реакций.

У беременных с гипертензивными расстройствами изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов ассоциируются с усилением жесткости сосудистой стенки и повышением уровня артериального давления.

Относительное содержание плазмоцитов является критерием положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией.

### **Внедрение результатов в практику**

Разработанный способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести прошел предрегистрационные испытания в акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается проработкой литературных источников, достаточным объемом клинических наблюдений, использованием современных методов статистической обработки данных.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор осуществлял отбор пациенток в группы, их клиническое обследование с последующим наблюдением за

течением беременности, родов, послеродового периода, состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения и информированного согласия для каждой пациентки. Выполнен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Автор сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации. Представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов осуществлялись лично автором и в соавторстве.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2019» (Иваново, 2019); Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019); V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2019); XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь – практическому здравоохранению» (Иваново, 2019); научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2020», посвященной памяти доктора биологических наук Ю. С. Анциферовой (Иваново, 2020); VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2020); научно-практической конференции молодых ученых с конкурсом на лучший научный доклад (Иваново, 2021); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2021), IX Всероссийской конференции «Иммунология репродукции» (Москва, 2021).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 299 источников, в том числе 126 отечественных и 173 иностранных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Актуальность проблемы гипертензивных расстройств у беременных и их классификация

Всемирная организация здравоохранения заявляет, что каждая пятая женщина в мире страдает гипертонией [218]. Результаты исследований отечественных авторов свидетельствуют, что АГ встречается у 5–30 % беременных [86]. По данным литературы, частота выявления хронической ХАГ за последние 10–15 лет увеличилась почти на треть, что связано с повышением возраста рожениц [40]. В странах Европы значительно возрос коэффициент рождаемости: среди женщин в возрасте 25–29 лет – в 1,4 раза, 30–34 лет – в 2 раза, старше 40 лет – в 1,6–2 раза [94]. У беременных с ХАГ частота преждевременных родов составляет 10–12 %, мертворождаемости – 3,8 %, синдрома задержки роста плода – 16,6 %, а уровень перинатальной смертности достигает 11,4 % [123, 152, 292]. Крупные когортные исследования демонстрируют, что сердечно-сосудистые заболевания чаще развиваются у женщин, перенесших ПЭ, по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью [260].

Преэклампсия – одно из самых серьезных гипертензивных расстройств, от которого страдают 5–7 % всех беременных и 20 % первобеременных, ежегодно является причиной смерти около 70 000 матерей и 500 000 плодов во всем мире [238, 282]. По данным зарубежных авторов, у 78 % женщин с ХАГ и у 20–25 % беременных с АГ 1 степени возникает ПЭ [144, 192].

В структуре материнской смертности ПЭ занимает четвертое место уже на протяжении многих лет [112].

Анализ течения родов за 2018 год показал, что на 1000 родов приходилось 46,9 беременных с АГ, 27,4 – с ПЭ средней тяжести и 8,4 – с тяжелой ПЭ [88]. У 15 % женщин ПЭ рецидивирует при следующей беременности [260].

Частота перинатальной смертности при ПЭ составляет от 18 до 30 % [123], а при присоединении ПЭ к ХАГ достигает 22 % [199].

Преэклампсия и эклампсия сохраняют лидирующие позиции в структуре причин материнской смертности. В последние годы наблюдается снижение летальности вследствие ПЭ и эклампсии с 1,94 % в 2017 г. до 1,05 % – в 2018 г. [63, 100]. Результаты аудита в регионах Российской Федерации за 2017–2018 гг., проведенного Минздравом России, показали, что предотвратимость и условная предотвратимость материнской смертности от ПЭ и эклампсии составляет 80,9 % [103].

Гипертензивные расстройства у беременных – понятие, объединяющее различные клиничко-патогенетические формы гипертензивных состояний. Существует множество классификаций гипертензивных расстройств при беременности. МКБ 10-го пересмотра выделяет следующие нозологические формы:

- O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период;
- O11 Преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию;
- O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии;
- O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии;
- O14 Преэклампсия;
- O15 Эклампсия;
- O16 Гипертензия у матери неуточненная.

По статистике, за последние десятилетия частота беременностей, осложненных ПЭ, увеличилась за счет демографических изменений, таких как повышение возраста матери, наличие соматических заболеваний и ожирение [296]. Женщины с ПЭ в анамнезе имеют более высокий риск развития ее при последующих беременностях. Вероятность рецидива ПЭ колеблется от 7 до 65 % в зависимости от факторов риска [207].

В соответствии с тяжестью заболевания выделяют ПЭ средней тяжести и тяжелую ПЭ (ТПЭ) [20]. Частота ТПЭ диагностируется в 2–4 % случаев среди всех беременных и рожениц. При этом 80 % экономических потерь и затрат на диагностику, лечение и реабилитацию приходится на пациенток с данной формой ПЭ. Поэтому скрининг ПЭ является актуальной проблемой и имеет важное практическое, как медицинское, так и социально-экономическое, значение для современного акушерства [92].

ПЭ подразделяется на два типа в зависимости от гестационного срока: плацентарная, или ранняя, ПЭ (начало до 34-х недель беременности) и материнская, или поздняя, ПЭ (начало после 34-х недель беременности). Врачи, курирующие пациенток с ранней ПЭ, сталкиваются с проблемой баланса между необходимостью достижения внутриутробного созревания плода и риском утяжеления ПЭ, развития эклампсии, отслойки плаценты и HELLP-синдрома [254]. Для плода преждевременные роды несут угрозу младенческой смертности и повышенной заболеваемости в результате малого гестационного возраста. Ожидаемая продолжительность жизни женщин, у которых развилась ранняя ПЭ, сокращается в среднем на 10 лет [285].

Поздняя ПЭ развивается на фоне сосудистой дисфункции. Единственный метод лечения ПЭ на сегодняшний день – родоразрешение, удаление плода и последа из организма матери [29,175, 238].

В последнее время отмечен рост распространенности АГ во время беременности за счет ее хронических форм. Сведения о частоте развития ПЭ на фоне ХАГ разноречивы. Так, по данным зарубежных авторов, у 78 % женщин с тяжелой ХАГ и у 20–25 % беременных с АГ 1 степени возникает ПЭ; по данным отечественных ученых, у 36–52 % беременных с ХАГ развивается ПЭ. ПЭ на фоне ХАГ почти в 22 % случаев приводит к неблагоприятному исходу беременности [252, 255, 296].

## 1.2. Факторы риска развития преэклампсии

Преэклампсия – многофакторное заболевание, и его патогенез не может быть связан с каким-либо одним «набором» факторов: генетические, иммуногенные или условия окружающей среды. В рекомендациях Национального института здравоохранения и качества ухода (NICE) от 2019 г. к группе высокого риска по развитию ПЭ относят пациенток, в анамнезе которых имеются гипертоническая болезнь (ГБ), развившаяся во время предыдущей беременности, или такие соматические заболевания, как хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания, диабет или ХАГ. Умеренный риск имеют следующие группы женщин: нерожавшие, в возрасте 40 лет и старше, с индексом массы тела (ИМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> и выше, при наличии ПЭ в семейном анамнезе, с многоплодной беременностью или интервалом между беременностями более 10 лет. Эти данные нашли отражение в крупнейшем мета-анализе клинических факторов риска, проведенном Bartsch et al. В 92 исследованиях изучено более 25 миллионов беременностей [255].

Многие ученые считают, что реализации ПЭ способствуют следующие факторы риска: раса, высокий ИМТ, наличие вредных привычек (курение), использование контрацепции, экстракорпоральное оплодотворение, наличие ХАГ, СД, антифосфолипидного синдрома, тромбофилии, отягощенного акушерско-гинекологического (привычное невынашивание беременности, ПЭ во время предыдущей беременности) и наследственного (ПЭ у матери или сестры, у предыдущих жен мужа) анамнеза [92, 238, 290].

Пациенты с ХАГ в анамнезе имеют высокий риск развития ПЭ (ОР – 5,4; 95% ДИ 4,0–6,5). Существовавший ранее СД, нарушения функции щитовидной железы, системная красная волчанка и хроническая болезнь почек тоже обуславливают повышенный риск развития ПЭ на фоне ХАГ (ОР – 3,7; 95% ДИ 3,1–4,3, ОР – 2,8; 95% ДИ: 1,8–4,3, ОР – 2,5; 95 % ДИ 1,0–6,3 и ОР – 1,8; 95% ДИ 1,5–2,1 соответственно) [167, 285].



Е. А. Рокотянской (2019) выявлено значительное количество важных медико-биологические факторов риска развития ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, определяемых до 12-ти недель беременности: хронический пиелонефрит (ОР – 1,39 и 1,60), среднее АД выше 95 мм рт. ст. (ОР – 1,49 и 3,18), исходный ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> (ОР – 1,33 и 1,79), наследственность, отягощенная по ГБ (ОР – 1,21 и 1,33), диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. (ОР – 1,41 и 1,37), ПЭ при предыдущей беременности (ОР – 1,52) и угроза прерывания беременности в первом триместре (ОР – 1,32) [97, 112]. На основании проведенных исследований автором была разработана программа персонифицированного ведения беременных, основанная на алгоритме дифференциальной диагностики АГ различного генеза, прогнозировании ПЭ и определении ее степени тяжести, выборе схемы лечения и тактики ведения беременных с гипертензивными расстройствами [97].

В одном из исследований оценивали возрастной риск у матери в зависимости от тяжести ПЭ. Установлено, что у женщин старше 32 лет с каждым годом он возрастает на 4 % [96]. Мнения относительно влияния юного возраста на развитие данного осложнения гестации расходятся: одни ученые считают, что возраст беременной моложе 18 лет является фактором риска развития ПЭ, другие не усматривают этой зависимости [19]. В одном из систематических обзоров сообщается, что риск развития ПЭ у первородящих увеличивается в 3 раза [64]. Интервалы между беременностями, как короткие, так и длинные, обуславливают повышенный риск возникновения ПЭ. Крупное многоцентровое ретроспективное исследование, в котором приняли участие 894 479 женщин, показало, что интервалы между беременностями менее 12 или более 72 месяцев предопределяют высокий риск развития ПЭ по сравнению с интервалами между беременностями 12–23 месяцев. Было отмечено: чем длиннее интервал, тем выше риск развития ПЭ. Высказывается предположение, что основными причинами связи коротких интервалов между беременностями и развитием ПЭ являются низкий социально-экономический статус, послеродовой стресс, недоедание и недостаточный доступ к

услугам здравоохранения. А повышенный риск формирования ПЭ у женщин с длительными интервалами между беременностями может быть связан со старшим возрастом матери, бесплодием и наличием хронических заболеваний [167].

По статистике, у дочерей или сестер женщин с ПЭ в 3–4 раза больше шансов для развития ПЭ, чем у беременных без отягощенного семейного анамнеза [207].

Ожирение рассматривается в качестве независимого и значимого фактора риска возникновения АГ и ТПЭ у беременных. Ожирение (ИМТ – 30 кг/м<sup>2</sup> и более) повышает риск развития ПЭ в 2–4 раза, поскольку является хроническим воспалением слабой степени и может вызывать эндотелиальную дисфункцию и ишемию плаценты. Иммуно-опосредованные механизмы при ожирении приводят к выработке медиаторов воспаления, усилению воспалительной реакции матери и развитию ПЭ [247].

Некоторые факторы, такие как ожирение и хронические заболевания, можно скорректировать до беременности и снизить риск развития ПЭ [296].

Частота ПЭ намного выше при первой беременности. Снижение риска при второй беременности происходит в том случае, если у будущего ребенка тот же отец. Предполагается, что иммунная система матери формирует толерантность к отцовским антигенам, чего не происходит, если партнер меняется [207].

Существует любопытная гипотеза, что гены мужчин, матери которых перенесли гестоз во время беременности, могут быть предрасполагающим фактором развития ПЭ у их жен [92].

На основании исследований, проводимых в нашем институте, по уровню белков альфа-2-микроглобулина фертильности и бета-глобулина семенной плазмы эякулята мужа можно прогнозировать вероятность развития ПЭ у беременной [38]. Профилактический скрининг, раннее выявление и лечение необходимы для предотвращения заболеваемости и смертности беременных.

### **1.3. Контроль артериального давления в современной акушерской практике**

В рутинной практике об уровне АД у пациентов, включая женщин во время беременности, судят, основываясь на рутинном измерении АД с помощью сфигмоманометра. Традиционное измерение АД по методу Н. С. Короткова остается «золотым стандартом» его оценки. Однако основным недостатком метода является влияние тревожной реакции. Это приводит к гипердиагностике АГ и необоснованному назначению медикаментозного лечения, к ошибочной оценке эффективности терапии, невозможности оценить колебания АД в течение суток, а также воздействие повседневных дел (еда, чтение, одевание, умывание и др.), физических и психоэмоциональных нагрузок [14, 24, 47].

В клинических рекомендациях Российского общества кардиологов (2018) предпочтение отдается СМАД, так как методика имеет ряд преимуществ в отношении информативности, объективности, прогнозирования по сравнению с офисным измерением АД [8, 24]. СМАД с расчетом количественных индексов, характеризующих состояние гемодинамики, позволяет исключить указанные отрицательные моменты. В то время как средние величины дают представление только об уровне АД, СМАД позволяет получить подробную информацию об колебаниях АД в течение суток, исключить феномен «белого халата», оценить дисфункцию вегетативной нервной системы (вариабельность АД, степень его снижения в ночные часы), получить дополнительные показатели АД, позволяющие прогнозировать течение заболевания, оценивать эффективность проводимой терапии и т. д. Данная методика дает представление о роли циркадного ритма и суточной вариабельности АД в развитии поражения органов-мишеней. СМАД является ценным методом для диагностики стресс-индуцированной АГ, вызванной такими неблагоприятными факторами, как психоэмоциональное напряжение, шум, вибрация, СВЧ-излучение и многое другое [125].

При беременности как с ее физиологическим течением, так и при АГ в организме женщины происходят существенные изменения обмена веществ, гормонального статуса, центральной и периферической гемодинамики, в том числе и параметров АД в зависимости от сроков гестации [10, 31].

С целью диагностики вида АГ у беременных необходимо проводить СМАД, результаты которого в дальнейшем помогут определиться с тактикой лечения [14, 15, 110].

Для оценки результатов СМАД чаще используют усредненные величины: САД и ДАД, среднего ПАД и ЧСС за сутки, день, ночь и почасовые. Средние величины АД имеют преимущества для прогноза развития АГ, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Наиболее информативными для диагностики и оценки эффективности терапии считаются средние величины САД и ДАД, так как на них не влияет глубина сна и поза больного [9]. Использование данной группы показателей получило одобрение на научных форумах, посвященных методике СМАД [126].

СМАД позволяет выявить персональные закономерности колебаний АД [4]. Для анализа выраженности суточного ритма наиболее часто применяют простую и надежную оценку его амплитуды на основе степени ночного снижения (СНС) АД (СНС АД). Оптимальной признается СНСАД от 10 до 20–22 %. При этом сниженная СНС, наличие устойчивых ночных подъемов АД, а также повышенная СНС потенциально опасны как факторы, приводящие к повреждению органов-мишеней, развитию миокардиальных и церебральных «катастроф». На основании данных о СНС применяют следующую классификацию больных (отдельно по критериям систолического и диастолического давления):

1. Нормальная (оптимальная) СНС АД (в англоязычной литературе – «dipper») –  $10 \% < \text{СНС АД} < 20 \%$ .
2. Недостаточная СНС АД («non-dipper») –  $0 \% < \text{СНС АД} < 10 \%$ .
3. Повышенная СНС АД («over-dipper») –  $20 \% < \text{СНС АД}$ .
4. Устойчивое повышение ночного АД («night-peaker») –  $\text{СН САД} < 0 \%$ .

Отметим, что СНС АД чрезвычайно чувствительна к качеству сна, режиму дня и типу активности в дневное время, относительно плохо воспроизводится при повторных мониторинговых исследованиях [11].

Анализ данных литературы демонстрирует, что суточный ритм АД у нормотензивных женщин на всем протяжении беременности имеет нормальное ночное снижение, равное 10–20 %. В некоторых работах сообщается об уменьшении ночного снижения АД при ПЭ средней тяжести, а при тяжелой ПЭ отмечается высокое ночное АД. Почти у трети нормотензивных женщин хотя бы раз регистрируется суточный ритм АД без достаточного ночного снижения АД. При ХАГ отмечен более выраженный перепад давления день-ночь во втором триместре по сравнению с нормотониками [32]. В исследовании показано, что суточный индекс (СИ) АД («night-peakers») является предиктором развития ПЭ и плацентарной недостаточности (ПН). Поэтому рекомендовано СМАД женщинам в начале второго триместра с целью прогнозирования дальнейшего течения беременности [51].

Вариабельность АД – среднеквадратическое отклонение САД и ДАД от среднего за день и ночь. По данным А. Н. Рогозы, а НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РКНПК Минздрава России сформированы критические значения вариабельности: для САД в дневные и в ночные часы – 15 мм рт. ст., для ДАД – 14 мм. рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность считают повышенной при превышении хотя бы одного из четырех критических значений [32].

По данным литературы, пациентки с ПЭ в доношенном сроке демонстрировали более высокие значения САД, ДАД и среднее АД, чем беременные без признаков данного осложнения. Анализ результатов СМАД в 30 недель гестации выявил отсутствие различий между группами беременных с гипертензивными расстройствами по таким показателям, как среднесуточное, среднедневное и средненочное САД и ДАД. Однако максимальное САД и ДАД в утренние часы было значимо выше в группе беременных с признаками ПЭ. Также в этой же группе индекс времени (ИВ) САД в утренние часы, СИ ДАД, среднесуточное пульсовое артериальное давление (ПАД) были выше, чем

у беременных без признаков ПЭ [3]. При проведении корреляционного анализа ученые выявили прямые сильной степени связи максимального утреннего подъема САД и ДАД, среднесуточного ПАД, а также связи средней силы между ИВ САД в утреннее время и наличием ПЭ при беременности. Вариабельность САД и ДАД у пациенток с ПЭ в ночные часы была выше, чем при отсутствии данного осложнения за счет более высокого максимального подъема АД в утренние часы. Однако выявлены различия между группами по СИ ДАД: среди беременных с признаками ПЭ чаще регистрировался суточный профиль типа «non-dipper» [3]. Проведенный корреляционный анализ показал, что между частотой выявления профиля «non-dipper», вариабельностью САД и ДАД в ночные часы и наличием признаков ПЭ при беременности имеются прямые, средней и сильной степени связи [14].

По данным литературы, при анализе жалоб больных ГБ в зависимости от типа суточного ритма АД выявлено нарастание церебральных (головные боли, головокружения, шум в ушах) и кардиальных (боли в области сердца, сердцебиения) жалоб с увеличением степени нарушения суточного ритма; при парадоксальной ночной гипертензии («night-picker») жалобы встречались наиболее часто [8].

Часто на практике бывает трудно дифференцировать ПЭ от ХАГ, так как в обоих случаях АД повышено [3]. АГ является кардинальным симптомом ПЭ, именно с ней связаны самые тяжелые осложнения – эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития плода. При анализе литературных данных установлены критерии дифференциальной диагностики АГ у беременных. Для ПЭ, по сравнению с ХАГ, характерен более низкий перепад давления день-ночь по результатам СМАД [32, 116].

Высокая частота отсутствия снижения АД в ночное время и, соответственно, низкий суточный индекс ДАД в это время у беременных с ПЭ подтверждаются и в ряде других исследований. Так, по данным W. Rojo-Contreras et al. (2014) у 56 % беременных с ХАГ по результатам СМАД не было отмечено снижения САД в ночное время, а у 43,75 % – снижения ДАД. У 50 % беременных

с ХАГ категории «non-dipper», получавших длительнодействующие антигипертензивные препараты, достигался контроль среднесуточного АД. Следовательно, несмотря на контролируемое лечение ХАГ, у беременных сохраняется высокий риск формирования инсульта и других сосудистых осложнений за счет отсутствия снижения АД в ночное время. Одним из механизмов возникновения осложнений при ПЭ и ночной гипертензии является, по мнению ряда исследователей, развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [3]. Эндотелиальная дисфункция на фоне ПЭ, как предполагается, в свою очередь может стать триггером увеличения жесткости артериальной стенки независимо от формы АГ. Беременные имеют несколько более высокие показатели сосудистой жесткости, что может быть вторичным по отношению к известному физиологическому увеличению сердечного выброса и объема циркулирующей крови во время беременности. По другим данным, в первой половине беременности происходит снижение эластичности крупных артерий у пациенток с АГ по сравнению с таковыми у женщин, имеющих нормальный уровень АД. При АГ в период гестации снижение эластичности сосудистой стенки сопряжено с повышением средних значений ДАД в дневное и ночное время, ИВ САД и ДАД, вариабельности АД по данным СМАД [53].

Доказано, что при ХАГ уменьшение эластичности аорты способствует возрастанию САД и снижению ДАД. ПАД определяется несколькими факторами: взаимодействием между сократительной функцией левого желудочка и растяжимостью аорты, а также величиной волны отражения. Повышение ПАД является показателем реального возраста артерий и отражает увеличение жесткости магистральных сосудов [61]. Эластичность определенного сегмента артериального русла зависит также от величины растягивающего давления, определяемого средним АД [79, 124].

Не только повышение АД, но и его длительность в течение суток являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У беременных ИВ также имеет большое значение, продолжительное повышение АД вызывает ПН и приводит к ЗРП. Это отчетливо видно при оценке ИВ

гипертензии. Как днем, так и ночью ИВ достоверно выше у женщин с ПЭ, чем с ХАГ. Высокая величина утреннего подъема АД также чаще регистрируется у беременных с ПЭ [52].

Фетоплацентарный комплекс страдает при любой форме АГ. Это связано с развитием ПН на фоне недостаточной инвазии трофобласта со склерозом и облитерацией ворсин хориона, а также с диссоциированным развитием плаценты на фоне ХАГ. Выявлено, чем выше ДАД у беременных с ПЭ, тем ниже вес ребенка. Величина утреннего подъема САД и его скорость находятся в прямой корреляционной связи с массой тела ребенка: чем выше данные параметры, тем лучше маточно-плацентарный кровоток. Однако имеются данные, что стремление к снижению АД при АГ, вызванной ПЭ, ухудшает состояние плода. Видимо, подъем АД при ПЭ является компенсаторным механизмом, направленным на улучшение условий существования плода [3, 47, 114].

В литературных источниках подчеркивается, что высокая вариабельность АД в течение суток у больных АГ является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф [3]. У беременных с ГБ и ПЭ вариабельность САД и ДАД в ночное время значительно выше, чем без симптомов ПЭ, за счет более выраженного максимального подъема АД в утренние часы. По данным E. Tejera et al. (2012), вариабельность как АД, так и ЧСС достоверно отличаются у беременных с нормальным АД, с АГ и ПЭ, соответственно, в сторону увеличения. A. Voss et al. (2014) подтверждают мнение, что независимо от метода оценки вариабельности АД и ЧСС данные параметры могут улучшать стратификацию риска осложнений у беременных с АГ и ПЭ. Высокое ПАД как фактор риска развития ПЭ было доказано в большом проспективном исследовании, включающем 576 беременных. Среднесуточное ПАД в сроке 30 недель ассоциировано с риском развития ПЭ у беременных с АГ. При среднесуточном ПАД выше 53 мм рт. ст. наблюдается высокая частота сердечно-сосудистых осложнений [10, 115]. Риск неблагоприятных событий в ранние утренние часы, в том числе ПЭ, обусловлен, по нашим данным, и более выраженным максимальным подъемом САД и ДАД утром у беременных



с гипертензивным синдромом и ПЭ. Оценка уровня АД в ранние утренние часы необходима, так как в это время зафиксировано наибольшее количество случаев инфарктов миокарда, мозговых инсультов, нарушений ритма, приводящих к внезапной смерти. Для оценки динамики АД в утреннее время (с 4:00 до 10:00) используют расчёт абсолютной величины и скорости подъёма АД [31].

Одним из основных показателей утренней гемодинамики является утренний подъем АД по Карио, который рассчитывается как разница между средним значением САД за два часа после пробуждения и средним значением САД в период сна в течение часа, который включает в себя минимальное значение САД за весь период сна [227]. Ранее проведенные исследования доказывают, что превышение порогового значения утреннего подъема САД по Карио 37 мм рт ст является прогностическим показателем риска развития инсультов у пациентов с АГ [30].

Другие исследования наглядно показывают зависимость высокой вариабельности среднесуточного АД от разовых ситуационных повышений АД во время нагрузок в течение дня, эмоциональных стрессов, метеофакторов, употребления кофе и курения и т. д. [14, 32].

При анализе литературных данных было установлено, что наибольший ИВ ДАД как в течение суток, так и в ночное и дневное время регистрировался у пациенток с ГАГ по сравнению с таковым у беременных без гипертензивных расстройств. По данным А. Н. DeCherney (2003), АД снижается у пациенток с ПЭ средней тяжести и ХАГ в ночной период, но при тяжелой ПЭ циркадный ритм АД может быть извращенным, с пиком АД в 2:00. По данным Н. К. Рунихиной (2000), суточный профиль АД у беременных с ПЭ по сравнению с ХАГ на 30–32 й неделях характеризуется более низким перепадом давления день-ночь. К 36–38-й неделе беременности среднее АД за сутки достоверно повышается. На этом основании авторы предлагают дифференцировать ХАГ и ГАГ во время беременности. В общей популяции снижение СИ, проявления устойчивых ночных подъемов АД, а также повышение СИ потенциально опасны как факторы повреждения органов мишеней, развития миокардиальных и церебральных

«катастроф». Можно предположить, что при беременности плод становится одним из «органов-мишеней» [10].

СМАД является уникальным методом оценки ночного АД и его изменения по сравнению с дневными значениями. Имеющиеся на сегодняшний день данные о взаимосвязи ночной гипертензии и поражения органов-мишеней свидетельствуют о ценности этого метода исследования при выявлении нарушений со стороны органов-мишеней, которые не могут быть объяснены при измерении клинического или домашнего АД [26, 49, 119]. Доказано, что назначение гипотензивной терапии с учетом варианта суточной кривой улучшает исходы беременности для матери и ребенка [125]. На наш взгляд, внедрение СМАД в качестве рутинного метода диагностики позволяет оценить особенности суточного профиля АД, провести дифференциальную диагностику гипертензивных нарушений. Требуется дальнейшее изучение роли АД в возникновении осложнений течения беременности, родов и состояния плода.

#### **1.4. Особенности эластических свойств сосудов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза**

Доказано, что одним из проявлений воспаления при гипертензии является сосудистый фиброз [232]. Под влиянием повышенного АД происходит ремоделирование сосудов, проявляющееся изменением структуры и свойств сосудистой стенки [80]. Жесткость артерий характеризуется утолщением интимы-медиа, сопровождающимся уменьшением просвета центральной артерии, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток сосудов, увеличением содержания коллагена и деградацией эластина [237]. Степень поражения сосудов оценивается по выраженности снижения эластичности сосудистой стенки [98]. Ремоделирование сосудов проходит две стадии: функциональную и морфологическую, после чего появляется нарушение основных функций. Проводящая и демпфирующая функции являются основными для артериального русла [107]. Проводящая функция обеспечивает доставку

необходимого объема крови периферическим тканям в зависимости от ширины просвета сосуда, объема сердечного выброса, целостности сосудистой стенки, сопротивления потоку крови. Демпфирующая функция обеспечивает гашение осцилляций давления, создаваемых сердцем. Поддержание стабильного уровня давления крови в периферических тканях зависит от эластических свойств артерий [69]. Часть энергии, производимой сердцем во время систолы, сохраняется в стенках сосудов и расходуется во время диастолы. Увеличение ригидности артериальной стенки приводит к нарушению демпфирующей функции, повышению САД и ПАД, снижению ДАД, ускорению отраженной волны. В результате увеличивается постнагрузка на левый желудочек, развивается гипертрофия миокарда, ухудшается коронарная перфузия, нарушается диастолическая функция левого желудочка. Способность артерий мгновенно поглощать ударный объем зависит от эластических свойств артериальной стенки. При длительном воздействии высокого давления артериальная стенка становится жестче [57].

Эластические свойства сосудов можно оценить с помощью инвазивных и неинвазивных методов. Инвазивные исследования имеют ограниченное применение в клинике. Метод рентгеноконтрастной ангиографии с использованием внутрисосудистого ультразвукового датчика применяется для изучения структуры сосудистой стенки, диаметра сосуда и измерения АД на данном уровне с помощью микроманометра. Высокая стоимость и сложное техническое обеспечение ограничивает его использование в клинической практике [104]. Гистологическое исследование сосудистой стенки можно выполнить только тем пациентам, кому предстоит биопсия во время аортокоронарного шунтирования, либо при аутопсии [35]. Наиболее актуальны и доступны на сегодня неинвазивные методы исследования, так как в большинстве случаев их можно применять амбулаторно (плетизмо-, рео-, сфигмо-, осциллография, УЗИ и др.). Для оценки структуры и измерения диаметра поверхностных и глубоко расположенных сосудов в реальном времени применяется ЯМР-томография. Но из-за высокой стоимости и длительности

выполнения это исследование не было широко внедрено в практику [18]. Ультразвуковое исследование позволяет оценить толщину структурных компонентов сосудистой стенки и диаметр сосуда. При интерпретации данных, полученных этим способом, необходимо учитывать большое количество нюансов: разрешающая способность прибора, качество визуализации сосуда, опыт врача, проводящего исследование [118].

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – достоверный показатель, отражающий эластические свойства сосудов, т. к. зависит не только от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу, но и от растяжимости сосудов [129]. Методика измерения СРПВ на сфигмографической приставке широко используется, так как она проста в исполнении, финансово доступна и доказала свою клиническую эффективность в многочисленных исследованиях.

Масштабный мета-анализ, проведенный японскими учеными, выявил, что повышение жесткости артерий является независимым предиктором повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти выводы были подтверждены и другими исследователями [129, 238, 260].

Беременность – это состояние, сопровождающееся мощной перестройкой всех систем организма женщины, в том числе нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой [248]. При беременности происходит изменение гемодинамической функции: общее периферическое сопротивление падает, а объем плазмы, ударный объем, сердечный выброс и ЧСС увеличиваются [45].

Во время гестационного процесса возможно нарушение физиологической адаптации систем организма, что может повлиять на регуляцию тонуса сосудов, привести к дисбалансу вазоконстрикторных и дилататорных механизмов и способствовать развитию гипертензивных расстройств. Степень поражения сосудов определяется снижением эластичности сосудистой стенки, что отражается в увеличении СРПВ, модуля упругости сосудистой стенки [73].

Повышение артериальной жесткости во время неосложненной беременности рассмотрено многими исследователями с различными результатами [45, 154]. Данные о динамике изменения СРПВ разнятся. Вероятно,

это связано с использованием различных методов определения показателя и небольшим количеством исследований [87].

По данным ряда авторов, существенных различий между СРПВ по артериям эластического типа (СРПВэ) у здоровых беременных и небеременных женщин не существует [80]. Однако СРПВ по артериям мышечного типа (СРПВм) при нормально протекающей беременности ниже, чему у небеременных женщин. Динамика изменения СРПВ у здоровых беременных характеризуется значительным снижением в течение первого триместра по сравнению с небеременными и постепенным увеличением во втором и третьем триместрах. В третьем триместре СРПВ увеличивается до больших значений, чем у небеременных женщин, но незначительно, однако эти изменения значительно выше, чем в первом триместре [142]. Повышенные показатели артериальной жесткости могут быть вторичными по отношению к физиологическому увеличению объема сердечного выброса и количества циркулирующей крови при беременности [141].

По мнению других ученых [154], на протяжении всей беременности периферическое сосудистое сопротивление снижается и становится наименьшим в 28–32 недели. Ряд авторов [142] указывает на увеличение СРПВ с 24-й недели беременности до срока родов. В то время как в другом исследовании у беременных с АГ не выявлены изменения эластических свойств сосудов и жесткости артерий крупного и среднего калибра, что может говорить об иных патогенетических механизмах гипертензии у беременных [61].

Возможно, у беременных с гипертензивными расстройствами, так же как и у небеременных пациенток, развитие воспалительной реакции может регулировать структурные изменения сосудистой стенки [13, 61, 80].

По данным Е. А. Новичковой, которая разработала нормативы показателей жесткости сосудистого русла при гестации, беременные с ГБ имеют повышенные СРПВэ и модуль упругости артерий эластического типа по сравнению с нормотензивными женщинами [76].

Известно, что при ГАГ СРПВ увеличивается в течение всего периода беременности. Было выявлено, что повышение СРПВ на 50 см/с и САД на 10 мм рт. ст. играют прогностическую роль в развитии ГАГ [10].

При развитии ПЭ обнаружено повышение жесткости артерий по сравнению с таковым при ГАГ и без гипертензивных осложнений [281].

Повышение ригидности артерий происходит на фоне дисфункции эндотелия и в сочетании с вазоконстрикцией приводит к повышению общего периферического сопротивления сосудов, что способно ухудшить кровообращение в маточно-плацентарном бассейне и системную гемодинамику у матери [82].

Доказано, что нарушения в формировании сосудистой сети выступают основным звеном в патогенезе ПЭ и ЗРП. Вероятно, у беременных с ПЭ вместе с анализом сосудистых изменений в маточно-плацентарном кровотоке необходимо оценивать также СРПВ в разных частях артериального русла [98]. Интересная зависимость прослеживается в работах ученых, где выявлена связь между эластичностью сосудов и несоответствием веса плода гестационному возрасту. Доказано, что маловесность при рождении может стать причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [140].

Современная концепция заключается в том, что при неосложненной беременности растяжимость артерий увеличивается, тогда как при ПЭ – снижается, а их жесткость повышается. Однако изменения артериальной жесткости не одинаковы для всего артериального дерева. Считается, что изменения эластических свойств сонной артерии отличаются от происходящих в аорте во время беременности, и сонная артерия твердеет независимо от других артериальных русел [129]. Исследование венгерских ученых, обследовавших здоровых беременных и небеременных женщин, показало, что эластичность сонной артерии снижалась к концу беременности, и эти изменения не коррелировали ни с гиперлипидемией у матери, ни с диаметром сонной артерии, ни с изменениями эндотелиальной функции [154].

По сравнению с женщинами с нормальным АД, беременные с ПЭ имеют более высокую жесткость артерий, что проявляется уже в первом триместре беременности [221].

Женщины с ХАГ (по сравнению с пациентками с ПЭ) имеют более высокое сосудистое сопротивление, но менее выраженные изменения артериальной жесткости [291].

По данным, полученным в нашем институте, при АГ во время беременности повышается жесткость артерий, что проявляется увеличением СРПВэ и модуля упругости артерий эластического типа. Наиболее выраженные изменения выявлены при присоединении ПЭ у женщин с ХАГ, что позволило предположить о наличии дополнительного повреждающего воздействия симптомов ПЭ на уже измененную сосудистую стенку [79].

Ряд авторов утверждает, что при ПЭ СРПВ повышается до дебюта заболевания, продолжается во время и остается таковой на протяжении двух-трех лет после родов. Повышение СРПВ на ранних сроках гестации было предложено использовать как прогностический критерий развития ПЭ у беременных. Ранее было описано, что СРПВ увеличивалась с 23-й недели беременности у пациенток, у которых впоследствии развилась ПЭ [147]. Эти данные наглядно показывают, что артериальная жесткость предшествует формированию клинических проявлений ПЭ [129].

Исследований, посвященных изучению жесткости сосудистой стенки у пациенток с ранней и поздней ПЭ, недостаточно. В одной из работ отмечено повышение СРПВ у пациенток с ранним началом заболевания. Этот результат указывает на наличие более высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний после ПЭ с ранним началом [147]. Другие ученые [129] сообщают, что измерение СРПВ между 22-й и 26-й неделями является надежным предиктором развития ПЭ у беременных с высоким риском.

В ряде исследований проводится сравнительный анализ жесткости сосудистой стенки на фоне лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Так, китайские ученые изучили влияние нифедипина на жесткость артерий и СРПВ при

лечении стенокардии и гипертонии. Выявлено снижение жесткости артерий, что достоверно коррелировало с изменениями САД, ДАД и среднего АД у большинства пациенток [176]. По результатам другого исследования, у больных с неконтролируемой АГ, получавших лечение спиронолактоном, наблюдались лучший контроль АД и снижение жесткости артерий [274]. По мнению отечественных ученых [93], гипотензивная терапия неоднозначно влияет на жесткость артерий. Так, диуретики индапамид, гипотиазид, атеналол не оказывали влияния на жесткость артерий [58]. Ряд исследований показали, что антагонисты кальция (нифедипин и амлодипин) снижают СРПВ у больных АГ [274].

Е. А. Рокотянской (2019) была изучена жесткость сосудистого русла у беременных с гипертензивными расстройствами и выявлены повышенные СРПВ и модуль упругости по артериям мышечного и эластического типов, наиболее выраженные у пациенток с ПЭ присоединившейся к ХАГ [80, 97]. Оценка СРПВ проводилась также на фоне антигипертензивной терапии. Было установлено, что СРПВм и Ем снижаются при всех видах гипертензивных расстройств независимо от применяемой схемы лечения [97].

А. О. Robb et al. сообщили, что в послеродовом периоде артериальная жесткость увеличивается как при нормальной беременности, так и при ПЭ по сравнению с нерожавшими женщинами. Но у пациенток с ПЭ данные изменения имели большую выраженность и сохранялись до семи недель после родов [203]. У женщин через пять-шесть лет после перенесенной ПЭ наблюдалось незначительное увеличение СРПВ, что может быть связано с повышением АД, преобладающим в группе ПЭ [129, 217].

В другом исследовании авторы утверждают, что у женщин с ПЭ в анамнезе через 10 лет была зафиксирована более высокая СРПВ по сравнению с таковой у беременных без гипертензивных расстройств [162, 249].

В течение одного года послеродового наблюдения у женщин с ПЭ траектория профиля сердечно-сосудистого риска становилась более неблагоприятной, чем у беременных с нормотензией. Однако не было значимых различий в жесткости артерий у женщин с ПЭ и у беременных с нормальным АД.



В обеих группах наблюдалось снижение жесткости артерий, которое, по-видимому, сохранялось и через шесть месяцев после родов. СРПВ считается золотым стандартом в измерении жесткости артерий и необходима для мониторинга функции сосудов у женщин, страдающих ПЭ [129].

Накопленные на сегодняшний день данные по определению СРПВ неинвазивными, безопасными для матери и плода методами свидетельствуют о потенциально высоком клиническом значении характеристик артериальной ригидности как вне беременности, так и в период гестации. Изучение данных показателей в разные сроки беременности способствует пониманию патогенеза АГ. Представляется перспективным исследование характеристик пульсовой волны как предикторов риска развития ПЭ, т. к. изменения эластических свойств сосудов могут определяться до появления клинических симптомов [45, 73]. Полученные результаты указывают на необходимость тщательного наблюдения и строгого контроля за факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ПЭ в анамнезе [217].

### **1.5. Особенности В-клеточного звена иммунитета у беременных с гипертензивными расстройствами**

В последние годы накопилось множество доказательств влияния состояния иммунной системы на регуляцию АД и развитие ГБ. Такие эффекты, как повышенная проницаемость сосудов, тромбообразование и фиброз, связанные с устойчивой гипертензией, проявляются на фоне хронического воспаления [139, 232]. В настоящее время появляется все больше работ (оригинальные исследования, обзоры литературы), посвященных изучению и обсуждению механизмов активации иммунной системы и значимости иммунных реакций в патогенезе АГ [17, 187, 225]. Установлено, что многочисленные клетки иммунной системы как врожденного, так и адаптивного иммунитета участвуют в развитии и поддержании гипертензии, а также в поражении органов-мишеней [17, 184, 225]. Активация адаптивного иммунитета инициируется на ранней стадии заболевания и в значительной степени способствует важным патогенетическим изменениям,

таким как дисфункция эндотелия, за счет высвобождения провоспалительных цитокинов и антител [187, 225]. По литературным данным, повышенный уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TGF, у пациентов с АГ ассоциируется либо с высоким артериальным давлением, либо с повреждением органов-мишеней (сосуды, почки, центральная нервная система).

Некоторые авторы указывают на важную роль ангиотензина II (Ang II) в развитии иммунных реакций, способствующих гипертензивным расстройствам. Ang II является одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, отвечающей за регуляцию АД в организме. В нее входят ангиотензиноген, ренин, ангиотензинпревращающий фермент, Ang II, а также рецепторы 1-го и 2-го типов для Ang II. Гипертензивный и вазоконстрикторный эффект проявляется в действии ренина и АПФ на ангиотензиноген, его преобразовании в Ang II, который воздействует на рецепторы 1-го типа [184]. В ряде исследований в экспериментальных мышинных моделях на Ang II-индуцированной гипертензии продемонстрирована инфильтрация Т-лимфоцитами, моноцитами и дендритными клетками периваскулярных и адвентициальных сосудов крупных и средних размеров [278]. Существует также доказательство того, что под действием ангиотензина воспалительные клетки накапливаются в периваскулярных областях почек, а также в клубочках и вокруг них. J. Theuer et al. (2002) выявили обширную периваскулярную инфильтрацию лейкоцитов в почках и сердце двойных трансгенных крыс, несущих гены ренина и ангиотензиногена человека [135, 187, 278].

D. G. Harrison et al. (2015) выдвинули гипотезу, в которой предположили, что в основе медиаторов активации иммунных клеток при гипертензии лежат «неоантигены» [136, 187]. По их мнению, Ang II, катехоламины и альдостерон вызывают умеренное повышение АД за счет их воздействий, способствующих удержанию натрия, воды, сужению сосудов и усилению симпатического влечения [17, 136]. Умеренное повышение АД вызывает механический и окислительный стресс в стенках кровеносных сосудов и почках, что приводит к структурным и

химическим модификациям белков, липидов и нуклеиновых кислот. Они перестают распознавать их не как «собственные», а как «неоантигены», что приводит к активации иммунного ответа и выработке провоспалительных цитокинов и аутоантител. В результате развивается воспаление сосудов, других органов-мишеней и обострение гипертензии [204, 232], запуская порочный круг, ведущий к ХАГ.

Первоначально при изучении роли адаптивного иммунитета в развитии гипертензии в основном учитывалась значимость популяции Т-лимфоцитов. При гистологических исследованиях было обнаружено, что гипертензия связана с накоплением Т-клеток с эффекторным фенотипом в периваскулярной жировой ткани и адвентиции [187, 201, 232]. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что адаптивный перенос Т-клеток мышам RAG-1<sup>-/-</sup> вызывал гипертензию и сопутствующую ей дисфункцию органов-мишеней [201, 270].

В других исследованиях показано, что микофенолатмофетил, подавляющий Т-клетки, снижает кровяное давление и снимает воспаление почек в экспериментальных моделях гипертензии [233]. D. W. Trott et al. (2014) в экспериментах по адаптивному переносу Т-клеток мышам RAG-1<sup>-/-</sup> обнаружил, что перенос цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток значительно увеличивал кровяное давление, тогда как перенос CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>-</sup> Т-клеток – нет. Также было выявлено увеличение содержания CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток в почках мышей, а в аорте при введении AngII не обнаружено изменений в уровне CD8<sup>+</sup> -клеток и увеличения количества CD4<sup>+</sup> -клеток [196, 233, 235].

В настоящее время не вызывает сомнений значимость популяции В-лимфоцитов в патогенезе АГ. В-клетки составляют 5–15 % циркулирующих лимфоцитов и являются ключевыми компонентами адаптивного иммунного ответа. Они действуют, вырабатывая антитела, а также регулируют врожденный иммунитет, участвуя в антигенной презентации и производя цитокины [265]. Установлено, что активированные В-клетки, задействованные в создании провоспалительной среды, ведущей к повреждению сосудов, могут

способствовать повышению АД [232]. Истощение активности В-клеток посредством иммуномодуляции таким агентом, как бортезомиб, ингибитор протеасом, который снижает выработку антител плазматических клеток, приводило к уменьшению инфильтрации почек В-лимфоцитами, к снижению среднего АД и уменьшению повреждения почек [234]. В ряде исследований отмечена патогенетическая роль аутоантител и иммунных комплексов в повреждении эндотелия сосудов и развитии чрезмерного провоспалительного ответа при гипертензии у небеременных [7, 157].

С. Т. Chan et al. (2015) изучали вопрос, связана ли гипертензия у мышей с активацией В-клеток и выработкой IgG и, кроме того, обеспечивает ли дефицит В-клеток и IgG защиту от гипертонии и ремоделирования сосудов [234]. В эксперименте на мышинной модели выполнялась инфузия Ang II, в результате было выявлено повышение доли В-клеток селезенки на 25 %, экспрессирующих маркер активации CD86, увеличение селезенки на 80 %, количества плазматических клеток, циркулирующего IgG на 500 % и заметное накопление IgG в адвентиции аорты. У мышей с дефицитом рецептора фактора активации В-клеток BAFF (BAFF-R<sup>-/-</sup>), у которых отсутствуют зрелые В-клетки, не было получено доказательств индуцированного AngII увеличения сывороточного IgG. Кроме того, гипертонический ответ на введение AngII был ослаблен у BAFF-R<sup>-/-</sup> по сравнению с мышами дикого типа. И этот ответ был устранен переносом В-клеток. У мышей BAFF-R<sup>-/-</sup> не отмечалось выраженного накопления IgG в аорте. Мыши BAFF-R<sup>-/-</sup> также были защищены от вызванного Ang II отложения коллагена и повышения жесткости аорты (с помощью анализа СРПВ). Наконец, как и при дефиците BAFF-R, фармакологическое истощение В-клеток антителом к CD20 ослабляло индуцированную Ang II гипертензию примерно на 35 %. Следовательно, можно сделать вывод, что В-клетки влияют на формирование вызванной Ang II гипертензии и ремоделирования сосудов. [232, 234]. Все эти данные демонстрируют важность В-клеток в развитии гипертонии.

Роль В-клеток и опосредованного антителами иммунитета в формировании гипертензивных нарушений при беременности исследована в меньшей степени

[153]. Как известно, до контакта с антигеном В-клетки циркулируют в периферической крови на стадии зрелых наивных клеток [206]. Зрелые В-клетки составляют отдельные популяции В1 и В2. В1-клетки продуцируют естественные антитела в отсутствие стимуляции антигеном и являются важными источниками циркулирующего естественного IgM [7]. В2-клетки составляют большую часть В-лимфоцитов и продуцируют высокоаффинные антитела в ответ на экзогенные стимулы и имеют решающее значение в адаптации иммунной системы [158, 234]. Активированные, проконтактировавшие с антигеном В-лимфоциты дифференцируются до конечных (терминальных) этапов своего развития – В-клеток памяти (Вmem) и плазматических клеток. В-клетки памяти способны к быстрой активации при повторной встрече с антигеном, обеспечивая эффективный гуморальный ответ, а плазматические клетки являются основными продуцентами антител [1, 151]. Среди клеток памяти принято различать «непереключенные» CD27+IgD+ В-лимфоциты памяти, которые экспрессируют IgD-рецепторы в сочетании с поверхностными IgM, и «переключенные» CD27+IgD-, которые проходят этап переключения изотипов иммуноглобулинов [279]. Главное различие двух исследуемых пулов клеток памяти заключается в их функциональной активности. Считается, что формирование «непереключенных» CD27+IgD+ периферических В-лимфоцитов памяти протекает экстрафолликулярно из активированных В-клеток в начале реакции на антигенную стимуляцию [117, 182, 231]. В то время как более быстрый и мощный антителозависимый иммунный ответ обеспечивается за счет класса «переключенных» В-лимфоцитов, которые способны быстро генерировать пул плазматических клеток в ответ на повторное поступление антигена [173, 182].

Одним из подмножества В2-клеток являются регуляторные В-клетки (Вreg). Эта популяция подавляет чрезмерные воспалительные реакции, которые способствуют развитию аутоиммунного заболевания. Основной отличительной особенностью регуляторных В-клеток является выработка IL-10, мощного противовоспалительного цитокина [148]. Вreg способствуют поддержанию

беременности. Так, обнаружено, что уровень регуляторных В-клеток возрастает в первом триместре здоровой беременности, что способствует созданию толерантной среды во время беременности путем подавления провоспалительных реакций за счет продукции противовоспалительного IL-10 [265]. В опытных условиях было доказано, что В-клетки, продуцирующие IL-10, поддерживают толерантность к полуаллогенным антигенам плода. В экспериментальных условиях на мышинной модели был выполнен перенос В-клеток, продуцирующих IL-10, от мышей с нормально протекающей беременностью к животным с угрозой аборта, что приводило к предотвращению отторжения плода и сохранению беременности [148].

Таким образом, изучение субпопуляционного состава В-лимфоцитов дает важную информацию об уровне активации В-клеток, о характере их функционирования и значимости в гестационном процессе.

Более ранние исследования показали, что при осложненных беременностях наблюдается аномальное увеличение частоты или абсолютного количества циркулирующих материнских В-клеток [219]. Например, содержание CD5+ В-клеток (B1) значительно выше в группах пациенток с антифосфолипидным синдромом и рецидивирующим самопроизвольным абортom, чем у здоровых беременных [230].

В ряде работ отмечена значительная роль В-клеток в патогенезе ПЭ [28, 117, 265]. Исследования содержания В-клеток показали достоверное увеличение количества периферических и децидуальных В-лимфоцитов при развитии ПЭ, а также усиление экспрессии на поверхности В-лимфоцитов активационных маркеров [28, 117]. Начиная с первого триместра, у женщин с развившимся впоследствии гестозом отмечалось характерное повышение содержания общей популяции В-лимфоцитов и B1-лимфоцитов с фенотипом CD20+CD5+, пула зрелых В-лимфоцитов. Причем количество В-лимфоцитов повышалось с утяжелением патологии [28]. Эти данные свидетельствуют о включении аутоиммунных реакций в патогенез гипертензивных расстройств уже на ранних сроках беременности.

Роль В-клеток в патогенезе ПЭ в основном связывают с увеличением содержания предшественников плазматических клеток (CD27+CD38+) по сравнению с таковым при неосложненной беременности [183] и с продукцией аутоантител и антител к рецептору 1 типа AngII (AT<sub>1</sub>R) [44]. G. Wallukat et al. (1999) были первыми, кто сообщил о присутствии циркулирующих аутоантител (AT<sub>1</sub>-AA) против рецептора 1-го типа к ангиотензину у больных с ПЭ. Было выявлено, что антитела, которые являются агонистами AT<sub>1</sub>R, имелись как у людей с ПЭ, так и в экспериментальных моделях этого заболевания [193].

Как известно, CD19+CD5+ В1-клетки являются основным источником выработки естественных и полиреактивных антител. F. Jensen et al. (2012) обнаружили резко увеличенный уровень CD19+CD5+ В1-клеток в периферической крови пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами контрольной группы, имеющих нормальную беременность [156]. Эти же клетки были обнаружены и в плаценте у пациенток с ПЭ [148]. Рост уровня В1-лимфоцитов, по-видимому, обусловлен более высоким содержанием хорионического гонадотропина в сыворотке и плаценте пациенток с ПЭ и подтверждается тем фактом, что 95 % CD19+CD5+ клеток экспрессируют рецептор ХГЧ (hCGR) и пролиферируют в ответ на стимуляцию ХГЧ в культурах *in vitro* [149]. Проведенные у женщин с ПЭ исследования демонстрировали не только повышенные титры естественных IgM и IgG в сыворотке крови, но и повышенное отложение IgM в плаценте [148]. Установлено, что изолированные CD19+CD5+ клетки женщин с ПЭ продуцируют аутоантитела AT<sub>1</sub>R [149, 156].

Среди факторов, провоцирующих активацию клеток иммунной системы у беременных с гипертензивными расстройствами, наиболее значимыми считаются поступающие в кровотоки матери микрочастицы плацентарного, тромбоцитарного и эндотелиального происхождения. В крови человека был зафиксирован высокий уровень протеом микровезикул, происходящих из тромбоцитов, плазмы, эндотелиальных, дендритных, тучных и кишечных эпителиальных клеток [149]. Микрочастицы различного происхождения представляют собой небольшие мембраносвязанные структуры, генерируемые

клетками после активации или апоптоза. Среди них выделяют апоптотические тельца (~1–5 мкм), микровезикулы (~100 нм – 1 мкм) и экзосомы (~50–200 нм) [224, 180]. Они являются важными транспортными средствами межклеточной коммуникации, несущими мембранные, цитозольные и ядерные белки, липиды, информационные РНК и микроРНК [113, 180, 211, 284, 293]. Плацентарные микровезикулы синцитиотрофобластов (STBM) попадают в кровоток матери и во время нормальной беременности [128, 242]. Однако при ПЭ STBM циркулируют в значительно увеличенных количествах, что считается одним из факторов, способствующих преувеличенному провоспалительному и прокоагулянтному состоянию при ПЭ [259, 158, 212, 239]. Наряду с плацентарными микрочастицами при ПЭ в крови увеличивается и содержание микрочастиц нейтрофильного и моноцитарного происхождения, что указывает на активацию этих клеток и их роль в патогенезе данного осложнения беременности [16].

C. W. G. Redman et al. (2012) сообщили, что выделение микровезикул и дегрифа из клеток трофобласта в кровоток матери способствует развитию воспаления сосудов и повреждению эндотелия [156, 262]. E. Shomer et al. (2013) обнаружили, что уровень белка, связанного с воспалением и пролиферацией сосудов, был выше в микровезикулах периферической крови, когда васкулопатия существовала у пациентов с ПЭ [211]. Повышенное количество и вариабельность содержимого экзосом плаценты вместе с изменением функции клеток иммунной системы создают системный воспалительный ответ и аномальную материнскую иммунную толерантность, что, вероятно, играет важную роль в этиологии ПЭ [211]. Плацентарные микровезикулы, как правило, модулируют активацию иммунных клеток периферической крови. Этот ответ значительно усиливается у пациенток с ПЭ, что свидетельствует об участии STBM в иммунизации и генерировании воспалительной реакции при ПЭ. Как показывают исследования, микровезикулы STBM в материнском кровотоке могут связываться с моноцитами и В-клетками и индуцировать высвобождение цитокинов (TNF $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) [284].



Как известно, изменение цитокинового профиля на системном и локальном уровнях сопровождается нарушением иммунорегуляции репродуктивного процесса [111, 164]. Многие исследователи указывают на то, что у женщин с ПЭ повышены циркулирующие уровни и/или плацентарная экспрессия провоспалительных цитокинов [215]. Создаваемое провоспалительное микроокружение может изменять дифференцировку и функциональную активность В-лимфоцитов при всех типах гипертензивных расстройств у беременных. Наиболее значимыми цитокинами, влияющими на состояние В-клеток являются ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-15 [111, 164, 171, 194, 271].

ИЛ-2 и ИЛ-15 принадлежат к одному семейству. Структура ИЛ-15 сходна со строением ИЛ-2, поэтому они обладают некоторыми общими биологическими функциями, включая иммунорегуляцию [171, 271]. ИЛ-2 способствует пролиферации В-клеток, усилению секреции антител, а ИЛ-15 регулирует выживание клеток памяти в отсутствие антигена [194]. ИЛ-5 может стимулировать пролиферацию и дифференцировку В1- и В2-лимфоцитов в плазматические клетки [111, 287]. Действуя на разных стадиях созревания В-клеток, ИЛ-13 усиливает экспрессию антигенов CD23/FcεRII и МНС II класса на покоящихся В-клетках, а в сочетании с антителами против Ig и CD40 стимулирует пролиферацию В-клеток [246].

ИЛ-9 *in vitro* потенцирует индуцированную ИЛ-4 продукцию IgE и IgG [195] и *in vivo* рост субпопуляции [299] перитонеальных В-1 клеток. Рецепторы ИЛ-9 избирательно экспрессируются на В-клетках памяти во время иммунного ответа на Т-клеточнозависимые антигены, при этом передача сигналов через ИЛ-9R положительно регулирует раннюю продукцию антител. Кроме того, значительная часть В<sub>mem</sub> продуцирует ИЛ-9, который, вероятно, аутокринным или паракринным образом вновь стимулирует В-клетки памяти [195].

В литературе имеются данные о повышенном уровне ИЛ-2 и ИЛ-15 в сыворотке крови у женщин с ПЭ [131, 164, 178, 195]. Сведения о содержании ИЛ-9 у беременных с гипертензивными расстройствами практически отсутствуют.

Однако многими авторами описано, что у пациентов с АГ сывороточное содержание IL-9 положительно коррелирует как с САД, так и с ДАД [206, 271].

Таким образом, анализ имеющейся литературы показал, что В-лимфоциты являются непосредственными участниками патологических реакций, ведущих к развитию гипертензивных расстройств. Однако характер активации и дифференцировки этих клеток у беременных с различными формами АГ изучен недостаточно, практически не исследованными остаются связи между параметрами дифференцировки В-клеток и клиническими проявлениями гипертензии. Следовательно, проблема требует дальнейшего изучения, чтобы получить целостное представление о патогенезе гипертензивных расстройств при беременности.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация и объем исследований

Исследования проводились на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина). Иммунологические исследования выполнялись в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Н. Ю. Сотникова). Функциональные обследования проводились в кабинете функциональной диагностики на базе консультативно-диагностического отделения (зав. отделением – О. В. Тихомирова).

Всего обследовано 295 женщин в сроке 24–40 недель беременности. В контрольную группу вошли 72 беременные без признаков гипертензивных расстройств на момент обследования. Основную группу составили 223 женщины с гипертензивными расстройствами различного генеза. Обследованные с гипертензивными расстройствами на основании Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-Х), были разделены на группы:

1-я группа – 83 женщины с ХАГ (код по МКБ-Х – О10.0);

2-я группа – 44 пациентки с ХАГ с присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х – О11);

3-я группа – 96 женщин с ПЭ (код по МКБ-Х – О14).

В зависимости от степени тяжести клинических проявлений ПЭ 3-я группа была разделена на две подгруппы:

3а – 51 беременная с ПЭ средней тяжести (код по МКБ-Х – О14.0);

3б – 45 женщин с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х – О14.1).

В зависимости от срока манифестации ПЭ группа была разделена на две подгруппы: 47 пациенток с ПЭ, манифестировавшей до 34-х недель (раннее начало) и 49 женщин с ПЭ, проявившейся после 34-х недель (позднее начало).

## **2.2. Методы исследования**

Все пациентки обследованы согласно приказу МЗ РФ № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации 7 июня 2016 г. Всем включенным в исследование беременным выполнялся сбор анамнеза и проводилась выкопировка данных из медицинской документации: индивидуальных карт беременных и родильниц (форма № 111/у) и историй родов (форма № 096/у). Критериями исключения являлись острые и обострение хронических воспалительных заболеваний, онкозаболевания, аллергические реакции на момент обследования, многоплодная беременность, аутоиммунные заболевания. Исследования проводили однократно, при поступлении в стационар, до начала медикаментозного лечения. Перед обследованием все женщины давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследований служила периферическая кровь из локтевой вены.

### **2.2.1. Функциональные методы**

Оценка состояния эластических свойств сосудов проводилась на сфигмографической приставке аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», Иваново) по общепринятой методике.

Исследование проводилось в положении пациентки лежа на спине в состоянии эмоционального покоя в течение 5–10 минут. Для записи

сфигмограмм сонной и лучевой артерии использовались стандартные пьезоэлектрические датчики, один крепился в области шеи в точке отчетливой пульсации правой сонной артерии, второй – на ладонной поверхности запястья правой руки в точке отчетливой пульсации лучевой артерии. Запись сфигмограммы бедренной артерии выполнялась при помощи датчика, расположенного в верхней трети правого бедра; давление в манжете устанавливалось на уровне 20–30 мм рт. ст. Для определения СРПВ по сосудам эластического типа (СРПВэ) выполнялись синхронно две записи: электрокардиограммы и сфигмограмм сонной и бедренной артерий (каротидно-фemorальный сегмент), для СРПВ по сосудам мышечного типа (СРПВм) – сонной и лучевой артерий (каротидно-радиальный сегмент). Расстояния между точкам расположения датчиков измерялось с помощью сантиметровой ленты: от яремной вырезки грудины до пупка; от датчика на сонной артерии до яремной вырезки грудины; от середины яремной вырезки до передней поверхности головки плечевой кости; от пупка до места установки датчика на бедренной артерии от головки плечевой кости до датчика на лучевой артерии.

Расчет параметров эластических свойств сосудов осуществлялся автоматически при помощи компьютерной программы, определялись СРПВэ и СРПВм (м/с); модули упругости (Е) артерий эластического (Еэ) и мышечного (Ем) типов ( $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ); соотношение СРПВ в сосудах мышечного типа к таковой в сосудах эластического типа (См/Сэ); общее упругое сопротивление артериальных сосудов – интегральный модуль упругости ( $E_0, 10^6 \text{ дин}/\text{см}^5$ ).

СМАД выполнялось с помощью аппарата «BPLab» («Петр Телегин»). Применялся осциллометрический метод измерения АД, который основан на оценке изменений амплитуды микропульсаций давления воздуха в манжете, возникающих при передаче на неё пульсации артерий. При этом методом датчиком является сама манжета, что позволяет устранить эффекты от случайных смещений.

Методика СМАД включала следующие этапы:

1. Установка прибора.
2. Обязательное проведение контрольных измерений.
3. Устный инструктаж пациента.
4. Ввод в компьютер полученных данных с последующей их обработкой с помощью статистических и графических методов.
5. Анализ результатов.

Аппарат устанавливался пациенткам преимущественно в утренние часы – с 08:00 до 09:00, исследование проводилось в течение в среднем 24–25 часов по следующей методике: днем с интервалом 30 минут, ночью – 60 минут. Общее число измерений за один сеанс составило от 22 до 36. Манжета для измерения АД надевалась на левую руку у правшей и правую — у левшей. Обработка результатов СМАД проводилась автоматически, с помощью программного обеспечения. Полученные данные оценивались с использованием следующих показателей: средние цифры САД и ДАД за дневные (д), ночные (н) часы и сутки в целом (24 часа); ИВ, вариабельность (Var.) для САД и ДАД за промежутки времени; степень ночного снижения (СНС); среднее ПАД за 24 часа; среднединамическое давление за сутки (СДД). Анализ суточного профиля АД проводили с помощью вычисления степени ночного снижения АД (СИ). При мониторинговании АД определяли также показатель «нагрузки давлением», или ИВ, который рассчитывали как процент случаев превышения нормальных значений САД и ДАД за анализируемый период времени. ИВ САД и ДАД у здоровых лиц находятся в пределах 10–15 %. Оценка утренней динамики АД – утренний подъем по Карио.

Все параметры рассчитывали при помощи программного обеспечения системы VPLab.

## 2.2.2. Иммунологические методы

### Выделение иммунокомпетентных клеток

Для проведения исследований методом проточной цитофлуориметрии забор крови производили в центрифужные пробирки, содержащие 2,7 %-ный раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора ЭДТА. Выделение лимфоцитов из периферической крови осуществлялось традиционным методом скоростного центрифугирования при 1500 об./мин в градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,078). После центрифугирования обогащенную популяцию лимфоидных клеток собирали в интерфазе Среда 199/фиколл-урографин и дважды отмывали в Среде 199 центрифугированием в течение 10 мин.

Жизнеспособность клеток определялась по окрашиванию трипановым синим, во всех случаях она составляла не менее 95 %.

Полученные лимфоциты в дальнейшем были использованы для проведения трехцветной проточной цитофлуориметрии.

### Проточная цитофлуориметрия

Поверхностный фенотип клеток и внутриклеточную экспрессию IL-10 определяли с помощью моноклональных антител (мАТ). Фирмы-производители и клоны используемых в исследовании мАТ указаны в таблице 1.

Для определения содержания в периферической крови различных популяций В-клеток выделенные лимфоциты инкубировали с соответствующими моноклональными антителами, меченными FITC, PE, APC, в соответствии с методическими рекомендациями фирмы-производителя реактивов. Далее методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCantoII («Becton Dickinson», США) осуществляли двойное гейтирование. Первым гейтом

ограничивали область лимфоцитов. В гейте лимфоцитов определяли относительное содержание CD20+, CD19+ клеток.

Таблица 1 – Панель моноклональных антител, использованных в исследовании

№ п/п	МАТ	Клон	Фирма-производитель	Флюорохромная метка
1.	Human CD20	B9E9 (HRC20)	«Beckman Coulter», Франция	FITC
2.	Human CD5	L17F12	«eBioscience», США	FITC
3.	Human IgD	IADB6	«Beckman Coulter», США	FITC
4.	Human CD27	1A4CD27	«Beckman Coulter», Франция	PE
5.	Human CD38	LS198-4-3	«Beckman Coulter», Франция	PE
6.	Human IL-10	JES3-9D7	«eBioscience», США	PE
7.	Human CD20	2H7	«eBioscience», США	APC

*Примечание.* FITC – флюоресцеинизотиоцианат; PE – фикоэритрин; AP – аллофикоцианин.

При втором гейтировании среди всех лимфоцитов ограничивали область В-клеток по экспрессии моноклональных антител CD20 или CD19. В CD20+ лимфоцитарном гейте определяли относительное содержание CD20+CD5+, CD20+CD5-, CD20+IL-10+ клеток. В CD19+ лимфоцитарном гейте определяли относительное содержание CD19+IgD+ зрелых, CD19+IgD+CD27- наивных и CD19+CD38+CD20- плазматических клеток, CD19+CD27+IgD± клеток памяти, CD19+CD27+IgD+ «непереключенных» и CD19+CD27+IgD- «переключенных» клеток памяти.

### **Определение содержания сывороточных протеинов**

Сывороточное содержание цитокинов IL-2, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-15 оценивали с помощью xMAP-технологии на приборе «Luminex200» («Bio-Rad», США) с использованием набора реагентов «Bio-PlexProHumanCytokinepanel, 27-



Plex» («Bio-Rad», США). Анализ и интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-разработчика.

Сывороточное содержание IgA, IgM, IgG оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере «MultiscanFC» («Termo Fisher Scientific», КНР).

Определение сывороточного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось на фотоэлектрическом колориметре «КФК-2» по стандартной методике.

Общий объем проведенных лабораторных исследований представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Объем проведенных исследований

Метод исследования	Количество исследований
СМАД	142
Измерение СРПВ	178
Иммунологические исследования	182
Проточная цитометрия	970
Фотоколориметрия	2243
Иммуноферментный анализ	2260
Итого:	5975

### 2.2.3. Статистическая обработка данных

Математический анализ полученных данных проводился в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2010», «Statisticafor Windows 13.0.», «MedCalc 7.4.4.1» с использованием персонального компьютера. Используя критерии Колмогорова и Шапиро – Уилка, осуществлялась проверка рядов данных на нормальность распределения. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей –

Ме (Q25%–Q75%). Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точечный критерий Фишера. Если распределение отличалось от нормального, достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый.

Расчет относительного риска различных факторов проводился с помощью системы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений относительного риска – ОР, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95 %).

Для оценки прогностической и диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация результатов ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve) – площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а также по уровням чувствительности и специфичности. Согласно принятой экспертной шкале при значении AUC 0,9–1,0 качество признака является отличным; 0,8–0,9 – очень хорошим; 0,7–0,8 – хорошим; 0,6–0,7 – средним; значения AUC от 0,5 до 0,6 считаются неудовлетворительными, качество плохое.

Для выявления корреляционной связи между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных. Сила корреляционной связи определялась по шкале Чеддока: 0,1–0,3 – очень слабая; 0,3–0,5 – слабая; 0,5–0,7 – средняя; 0,7–0,9 – высокая; 0,9–1 – очень высокая.

### **Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН**

В ходе выполнения работы было обследовано 295 беременных в сроке гестации 24–41 неделя.

В основную группу вошли 223 пациентки, которые в зависимости от вида имеющихся у них гипертензивных расстройств были разделены на три группы:

1-я группа – 83 женщины с ХАГ (код по МКБ-Х – О10.0);

2-я группа – 44 беременные с ХАГ и присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х – О11);

3-я группа – 96 пациенток с ПЭ (код по МКБ-Х – О14). Эта группа была подразделена на две подгруппы:

3а – 51 беременная с ПЭ средней тяжести (код по МКБ-Х – О14.0);

3б – 45 женщин с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х – О14.1).

Кроме того пациентки с ПЭ были разделены в зависимости от срока дебюта ПЭ: с ранней ПЭ – 47 женщин, с поздней ПЭ – 49 беременных.

Группу контроля составили 72 беременные без гипертензивных расстройств.

#### **3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гипертензивными расстройствами при беременности**

Возраст обследуемых варьировал в диапазоне от 18 до 47 лет (табл. 3). Средний возраст женщин с ХАГ был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,00$  в обоих случаях). Беременные с гипертензивными расстройствами по сравнению с контролем достоверно реже находились в возрастной категории моложе 20 лет ( $p < 0,05$  во всех случаях). Среди обследуемых с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно реже встречались

беременные в возрасте от 21 до 25 лет по сравнению с группами контроля и ПЭ ( $p_1 = 0,021$  и  $p_3 = 0,019$  соответственно).

Таблица 3 – Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых с гипертензивными расстройствами различного генеза

Социальный статус	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Средний возраст	28,5 (21–33)	34 (30–38,75) $p_1 = 0,00$	33 (29–38) $p_1 = 0,00$ $p_3 = 0,002$	28 (24–35) $p_2 = 0,00$
Возраст 20 лет и моложе	13 (18,0 %)	2 (2,4 %) $p_1 = 0,001$	1 (2,2 %) $p_1 = 0,01$	4 (5,1 %) $p_1 = 0,023$
Возраст 21–25 лет	20 (27,7 %)	3 (3,6 %)	4 (8,8 %) $p_1 = 0,021$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,019$	26 (27,0 %)
Возраст 26–30 лет	11 (15,2 %)	21 (25,6 %)	12 (26,6 %)	23 (23,9 %)
31–35 лет	20 (28,1 %)	21 (25,6 %)	9 (20,0 %)	19 (19,7 %)
36 лет и старше	8 (11,2 %)	30 (36,5 %) $p_1 = 0,000$	15 (33,3 %) $p_1 = 0,008$	16 (17,2 %) $p_2 = 0,006$
Характер труда				
Рабочие	9 (12,8 %)	23 (27,7 %) $p_1 = 0,038$	13 (28,8 %)	19 (19,7 %)
Служащие	47 (67,1 %)	45 (54,8 %)	20 (44,4 %) $p_1 = 0,026$	48 (50,0 %) $p_1 = 0,040$
Учащиеся	4 (5,7 %)	1 (1,2 %)	10 (22,2 %) $p_1 = 0,019$ $p_2 = 0,00$ $p_3 = 0,00$	0 (0,0 %)
Неработающие	10 (14,0%)	15 (18,0%)	20 (44,4 %) $p_1 = 0,00$ $p_2 = 0,003$	28 (29,1 %) $p_1 = 0,032$
ОШ (95% ДИ)			3,58 (1,59–8,23)	2,49 (1,13–5,79)

Социальный статус	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Семейный статус				
Замужем	56 (80 %)	62 (74,6 %)	36 (80 %)	21 (21,8 %)
Одинокая	14 (20 %)	21 (25,3 %)	9 (20 %)	75 (78,1 %)
Образование				
Начальное	2 (2,8 %)	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)	0 (0,0 %)
Среднее	29 (41,4 %)	40 (48,1 %)	31 (68,8 %)	57 (59,3 %)
			p1 = 0,006 p2 = 0,037	p1 = 0,033
ОШ (95% ДИ)				2,05 (1,1–3,88)
Высшее	39 (56,5 %)	42 (50,6 %)	13 (28,8 %)	39 (40,6 %)
			p1 = 0,006 p2 = 0,027	
Вредные привычки				
Табакокурение	7 (9,8 %)	23 (27,7 %)	11 (24,4 %)	24 (25,0 %)
		p1 = 0,008		p1 = 0,019
ОШ (95% ДИ)				3,02 (1,25–8,03)

*Примечание.* p1 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой; p2 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ; p3 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой с ПЭ.

Среди пациенток с ХАГ (36,5 %), в том числе с ХАГ и присоединившейся ПЭ (33,3 %), достоверно чаще встречались беременные в возрасте 36 лет и старше по сравнению с обследуемыми из группы контроля (11,2 %) ( $p = 0,000$  и  $p = 0,008$  соответственно). Женщины с ПЭ (17,2 %) достоверно реже были старше 36 лет, чем обследуемые с ХАГ ( $p = 0,00$ ). Средний возраст пациенток с ранней ПЭ составил 32,0 (26,1–34,8) года, а в подгруппе с поздним началом ПЭ – 30,0 (26,0–35,0) года ( $p > 0,05$ ).

При анализе уровня образования установлено, что пациентки со средним образованием достоверно чаще встречались в группах с ПЭ (59,3 %, ОШ – 2,05;

ОШ – 1,1–3,88), в том числе при присоединении к ХАГ (68,8 %), по сравнению с группой контроля (41,4 %,  $p_1 = 0,033$  и  $p_1 = 0,006$  соответственно). Обследованные с ХАГ достоверно реже имели среднее образование по сравнению с женщинами с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p = 0,037$ ). Высшее образование достоверно чаще имели беременные с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с пациентками без гипертензивных расстройств и беременных с ХАГ ( $p = 0,006$  и  $p = 0,027$  соответственно).

По характеру выполняемой работы среди пациенток с ХАГ в сравнении с группой контроля достоверно чаще встречались лица рабочих профессий ( $p = 0,038$ ). В группах с ПЭ – служащие ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Среди женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ – учащиеся 10 (22,2 %) по сравнению с группой контроля и пациентками с другими гипертензивными расстройствами ( $p < 0,05$  в всех случаях). Неработающих пациенток достоверно больше было среди женщин с ПЭ – 28 (29,1 %) (ОШ – 2,49; ДИ 1,13–5,79) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 20 (44,4 %) ( $p = 0,00$ ) по сравнению с группой контроля – 10 (14,0 %) ( $p < 0,03$  в обоих случаях). Также безработные пациентки достоверно чаще встречались в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, чем в группе с ХАГ (ОШ – 3,58; ДИ 1,59–8,23,  $p = 0,003$ ). Среди пациенток с ПЭ достоверно чаще встречались неработающие по сравнению с женщинами ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p = 0,00$ ).

При сравнении семейного положения достоверных различий в исследуемых группах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Среди обследуемых курящие достоверно чаще встречались среди женщин с ХАГ – 23 (27,7 %) ( $p = 0,008$ ) и с ПЭ – 24 (25,0 %) ( $p_1 = 0,019$ ) относительно группы контроля. У курящих пациенток в 3,02 раза повышался риск развития ПЭ (95 % ОШ – 1,25–8,03) по сравнению с пациентками без гипертензивных расстройств ( $p = 0,019$ ). В этой группе достоверно чаще курили пациентки с ПЭ (42,2 %), по сравнению с обследуемыми с ПЭ средней тяжести (9,8 %) ( $p = 0,00$ ).

Таблица 4 – Особенности перенесенных заболеваний и экстрагенитальной патологии в анамнезе обследованных

Перенесенные заболевания и экстрагенитальная патология	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
<b>Детские инфекции</b>				
Корь	8 (11,1 %)	25 (26,6 %)	18 (27,7 %)	28 (28,3 %)
Коклюш	0 (0 %)	1 (1,2 %)	2 (4,4 %)	0 (0 %)
Паротит	1 (1,38 %)	4 (4,8 %)	2 (4,4 %)	5 (5,3 %)
Краснуха	10 (13,8 %)	12 (14,4 %)	7 (15,9 %)	14 (14,8 %)
Ветряная оспа	56 (77,7 %)	55 (66,2 %)	33 (73,3 %)	60 (62,5 %) p1 = 0,04
<b>Перенесенные инфекционные заболевания</b>				
ОРЗ	56 (78,8 %)	72 (87,8 %)	42 (93,3 %)	90 (93,7 %) p1 = 0,008
Грипп	47 (66,1 %)	58 (69,8 %)	36 (80,0 %)	63 (65,6 %)
Ангина	30 (42,2 %)	49 (59,0 %) p1 = 0,055	33 (73,3 %) p1 = 0,001 p3 = 0,01	47 (48,9 %)
Бронхит	12 (16,9 %)	15 (18,0 %)	16 (35,5 %) p1 = 0,04 p2 = 0,049	18 (18,7 %)
Пневмония	11 (15,4 %)	14 (16,8%)	11 (24,4 %)	11 (11,4 %)
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы</b>				
ХАГ:	0			0
ГБ I стадии		63 (75,9 %)	35 (79,5 %)	
ГБ II стадии		18 (21,6 %)	8 (18,1 %)	
ГБ III стадии		2 (2,4 %)	1 (1,2 %)	
Степень	0			0
АГ 1		67 (80,7 %)	31 (70,4 %)	
АГ 2		12 (14,4 %)	11 (25,0 %)	
АГ 3		4 (4,8 %)	2 (4,5 %)	
Стаж АГ, лет	0	4 (0,45–8,25)	5 (1,75–10)	0
Стаж более 5 лет	0	27 (34,1 %)	13 (29,5 %)	0
Прием гипотензивных препаратов до беременности	0	71 (85,5 %)	35 (79,5 %)	0
Варикозная болезнь нижних конечностей	6(8,3%)	9(10,8%)	4(8,8%)	6(6,25%)
<b>Заболевания мочевыделительной системы</b>				
Мочекаменная болезнь	1 (1,3 %)	2 (2,4 %)	9 (20,0 %) p1 = 0,001 p2 = 0,002	7 (7,2 %)
ОШ (95% ДИ)			9,93(2,23- 70,4)	

Продолжение табл. 4

Группы обследованных, абс./%	
------------------------------	--

Перенесенные заболевания и экстрагенитальная патология	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Хронический пиелонефрит	19 (26,3 %)	14 (16,8 %)	11 (24,4 %)	32 (33,3 %) p2 = 0,018
Хронический цистит	7 (9,7 %)	14 (16,8 %)	4 (8,8 %)	11 (11,4 %)
<b>Заболевания пищеварительного тракта</b>				
Хронический гастрит и/или гастродуоденит	11 (15,4 %)	13 (15,6 %)	4 (8,8 %)	15 (15,6 %)
Дискинезия желчевыводящих путей	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)	4 (4,1 %)
Желчнокаменная болезнь	0 (0,0 %)	3 (3,6 %)	3 (3,6 %)	1 (1,0 %)
Хронический холецистит	1 (1,4 %)	2 (2,4 %)	2 (4,4 %)	0 (0 %)
<b>Заболевания эндокринной системы</b>				
Ожирение всего	5 (6,9 %)	51 (62,1 %) p1 = 0,00	18 (40,0 %) p1 = 0,00 p2 = 0,026 p3 = 0,002	14 (14,8%) p2 = 0,000
1-я ст. (ИМТ 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup> )	0 (0,0 %)	16 (19,2 %) p1 = 0,00	12 (26,6 %) p1 = 0,00	12 (12,7 %) p1 = 0,001
2-я ст. (ИМТ 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )	5 (6,9 %)	21 (25,3 %) p1 = 0,003	5 (11,1 %)	2 (2,1 %) p2 = 0,000
3-я ст. (ИМТ 40,0 кг/м <sup>2</sup> и более)	0 (0,0 %)	14 (17,0 %) p1 = 0,00	1 (2,2 %) p2 = 0,018	0 p2 = 0,00
Гестационный СД	4 (5,7 %)	29 (34,9 %) p1 = 0,00	3 (6,6 %) p2 = 0,00	11 (11,4 %) p2 = 0,00
Заболевания щитовидной железы	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,2 %)	1 (1,0 %)
<b>Заболевания дыхательной системы</b>				
Хронический бронхит	12 (16,9 %)	15 (18,0 %)	16 (35,5 %) p1 = 0,04 p2 = 0,049	18 (18,7 %)
ОШ (95% ДИ)			2,48 (1,07–5,77)	
Бронхиальная астма	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)	2 (4,4 %)	0 (0,0 %)
<b>Отягощенная наследственность:</b>				
По АГ	11 (15,7 %)	44 (53,6 %) p1 = 0,00	26 (57,7 %) p1 = 0,00 p3 = 0,00	24 (25,0 %) p2 = 0,00
По СД	6 (8,5 %)	25 (30,4 %) p1 = 0,001	16 (35,5 %) p1 = 0,000	19 (19,7 %)
По онкологии	5 (7,1 %)	9 (10,9 %)	2 (4,4 %)	2 (2,0 %) p2 = 0,029

Окончание табл. 4



Перенесенные заболевания и экстрагенитальная патология	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Заболевания органов зрения				
Миопия	12 (16,6 %)	12 (14,4 %)	15 (33,3 %) p1 = 0,025	25 (26,0 %)
Оперативные вмешательства				
Операции на органах брюшной полости и малого таза	9 (15,7 %)	32 (39,0 %) p1 = 0,0047	19 (42,2 %) p1 = 0,005	37 (38,5 %) p1 = 0,004
ОШ (95% ДИ)				3,32 (1,48–7,93)

*Примечание.* p1 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой; p2 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ; p3 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой с ПЭ.

Экстрагенитальная патология достоверно чаще имела у пациенток с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой: ХАГ – у 83 (100 %), ПЭ на фоне ХАГ – у 44 (100 %), ПЭ – у 81 (84,4 %), в контрольной группе – у 48 (66,6 %) ( $p < 0,05$  во всех случаях). У беременных с ХАГ экстрагенитальная патология обнаруживалась достоверно чаще, чем у женщин с ПЭ ( $p = 0,00$ ).

Среди инфекций, перенесенных в детстве, у пациенток с ПЭ достоверно чаще встречалась ветряная оспа – 60 (62,5%) по сравнению с группой контроля – 56 (77,7 %) ( $p = 0,04$ ) (см. табл. 4). Наиболее часто данная инфекция выявлялась у пациенток с ПЭ средней тяжести (66,6 %) в сравнении с женщинами с ТПЭ (57,7 %) ( $p = 0,00$ ).

Инфекционные заболевания в анамнезе достоверно чаще имели обследуемые с ПЭ, в том числе при присоединении ХАГ. Пациентки с ПЭ по сравнению с женщинами без гипертензивных расстройств достоверно чаще болели ОРЗ ( $p = 0,008$ ). Ангина в анамнезе достоверно чаще встречалась у женщин с ХАГ – 49 (59,0 %) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 33 (73,3 %), чем у беременных группы контроля – 30 (42,2 %) ( $p = 0,055$  и  $p = 0,001$ ).

соответственно). Бронхит также достоверно чаще имел место в анамнезе беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, нежели у пациенток группы контроля и у беременных с ХАГ ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Длительность существования АГ, структура ХАГ (стадии ГБ и степени АГ), её терапия до беременности у пациенток в группах АГ между собой достоверно не различались ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Среди заболеваний мочевыделительной системы у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ мочекаменная болезнь встречалась достоверно чаще, чем в группе контроля ( $p = 0,001$ ) и у женщин с ХАГ ( $p = 0,002$ ). Перенесенная мочекаменная болезнь у пациенток с ХАГ в 9,9 раза увеличивала риск присоединения ПЭ в течение беременности (ОШ – 9,9; ДИ 2,23–70,4) ( $p = 0,002$ ). Хроническим пиелонефритом чаще болели обследуемые с ПЭ по сравнению с беременными с ХАГ ( $p = 0,018$ ).

При постановке на диспансерный учет у беременных с ХАГ, вне зависимости от наличия в дальнейшем ПЭ, достоверно чаще относительно контрольной группы отмечено ожирение ( $p = 0,00$  в обоих случаях). Наиболее часто данная патология отмечалась в группе женщин с ХАГ, чем с ПЭ ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Ожирение чаще диагностировалось в подгруппе с поздней ПЭ – в 45,12 % случаев по сравнению с беременными с ранней ПЭ – 23,03 % ( $p = 0,04$ ).

Гестационный СД достоверно чаще встречался у пациенток с ХАГ по сравнению с группой контроля и с женщинами с ПЭ ( $p = 0,00$  в обоих случаях).

У обследуемых из заболеваний дыхательной системы достоверно чаще встречался хронический бронхит. Чаще всего им болели пациентки с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,04$ ) и беременные с ХАГ, что в 2,4 раза увеличивало риск развития ПЭ у женщин с ХАГ (ОШ – 2,4; ДИ 1,076–5,77) ( $p = 0,049$ ). У беременных с ранней ПЭ отмечалась более высокая встречаемость бронхиальной астмы – в 2,75 % случаев, в подгруппе с поздней ПЭ этой патологии не было ( $p = 0,01$ ).

Сбор данных семейного анамнеза показал, что наследственную предрасположенность к ГБ достоверно чаще имели женщины с ХАГ (53,6 %) по сравнению с контрольной группой (15,7 %). Беременные с ХАГ и присоединившейся ПЭ (57,7 %) чаще имели отягощенный анамнез по ГБ по сравнению с контрольной группой (15,7 %) и с пациентками с ПЭ (25 %) ( $p < 0,05$  во всех случаях). В группах обследуемых с ХАГ отмечена высокая частота отягощенной наследственности по СД ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой в обоих случаях).

Нарушение зрения в виде миопии достоверно чаще встречалось у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с беременными контрольной группы ( $p = 0,025$ ).

Оперативные вмешательства (на органах брюшной полости и малого таза) достоверно чаще имели пациентки с гипертензивными расстройствами по сравнению с обследуемыми без них ( $p < 0,004$  во всех случаях). Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе в 3,32 раза увеличивали риск развития ПЭ (ОШ – 3,32; ДИ 1,48–7,93).

Сравнительный анализ возраста начала половой жизни, характера менструальной функции показал отсутствие достоверных различий в исследуемых группах ( $p > 0,05$  во всех случаях). При изучении данных акушерско-гинекологического анамнеза обследованных отмечено, что медицинские аборт достоверно чаще встречались в анамнезе пациенток с ПЭ, в том числе при присоединении к ХАГ ( $p = 0,00$  в обоих случаях) (табл. 5). У женщин с ХАГ (по сравнению с контрольной группой) чаще встречались миома матки, первичное бесплодие и один медицинский аборт в анамнезе ( $p < 0,05$  во всех случаях). Женщины с ХАГ (20,4 %) достоверно чаще страдали аднекситом по сравнению с обследуемыми с ПЭ (8,3 %) ( $p = 0,033$ ). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля в анамнезе чаще имели место погибшие беременности ( $p = 0,036$ ). У пациенток с ПЭ достоверно чаще в анамнезе отмечались неопухолевые заболевания шейки матки, два медицинских аборта, внематочные беременности ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,033$  и  $p = 0,010$

соответственно). У обследованные из подгруппы с ранней ПЭ достоверно чаще имели перинатальные потери (5,96 %), преждевременные роды (16,51 %) и медицинские аборт (7,80 %) в анамнезе по сравнению с беременными с поздней ПЭ (1,2; 7,61 и 1,09 % соответственно;  $p = 0,02$  во всех случаях). Достоверных различий в частоте преждевременных родов в анамнезе среди исследуемых групп выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). Изучение паритета беременности обследованных показало, что женщины в группе с ПЭ чаще по сравнению с беременными с ХАГ ( $p = 0,00$ ) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p = 0,003$ ) были первобеременными.

Таблица 5 – Акушерско-гинекологический анамнез обследованных

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Возраст начала половой жизни, лет	18 (17–20)	18 (17–19)	18 (17–19)	18 (17–19)
Нарушения менструальной функции	2 (2,7 %)	3 (3,7 %)	2 (4,4 %)	10 (10,5 %)
Вульвовагинит	33 (45,8 %)	32 (39,5 %)	25 (55,5 %)	47 (48,9 %)
Эндометриит	4 (5,5 %)	11 (13,2 %)	1 (2,2 %)	9 (9,3 %)
Аднексит	12 (16,6 %)	17 (20,4 %)	8 (17,7 %)	8 (8,3 %) $p_2 = 0,033$
Неопухольевые заболевания шейки матки	39 (54,1 %)	37 (44,5 %)	22 (48,8 %)	34 (35,4 %) $p_1 = 0,023$
Эндометриоз	4 (5,5 %)	10 (12,0 %)	4 (8,8 %)	5 (5,2 %)
Кисты яичников	7 (9,7 %)	8 (9,6 %)	5 (11,1 %)	12 (12,5 %)
Миома матки	6 (8,3 %)	29 (34,9 %) $p_1 = 0,000$	4 (8,8 %) $p_2 = 0,001$	12 (12,5 %) $p_2 = 0,000$
Бесплодие всего	8 (11,1 %)	18 (21,6 %)	9 (20 %)	10 (10,4 %)
Бесплодие первичное	2 (2,7 %)	11 (13,2 %) $p_1 = 0,034$	6 (13,3 %)	6 (6,25 %)
Бесплодие вторичное	6 (8,3 %)	7 (8,4 %)	3 (6,6 %)	4 (4,1 %)
Первобеременные	27 (37,5 %)	19 (22,8 %)	10 (22,2 %) $p_3 = 0,003$	47 (48,9 %) $p_2 = 0,000$
Повторно-беременные	45 (62,5 %)	64 (77,1 %)	35 (77,7 %) $p_3 = 0,003$	49 (51,0 %) $p_2 = 0,000$
Первородящие	34 (47,2 %)	30 (36,1 %)	17 (37,7 %)	49 (51,5 %)
Повторнородящие	30 (46,8 %)	53 (63,8 %)	27 (61,3 %)	47 (48,9 %)

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Медицинские аборты в анамнезе Всего:	20 (27,7 %)	36 (43,3 %)	14 (31,1% ) p2 = 0,00	21 (21,8% ) p2 = 0,002
Медицинские аборты 1	6 (8,3 %)	18 (21,6 %) p1 = 0,035	9 (20,0 %)	16 (16,8 %)
Медицинские аборты 2	8 (11,1 %)	11 (13,2 %)	4 (8,8 %)	2 (2,0 %) p1 = 0,033 p2 = 0,008
Медицинские аборты 3 и более	6 (8,3 %)	7 (8,4 %)	1 (2,2 %)	3 (3,1 %)
Самопроизвольные выкидыши	10 (13,8 %)	17 (20,4 %)	5 (11,1 %)	11 (11,5 %)
Внематочная беременность	8 (11,1 %)	5 (6,0 %)	3 (6,6 %)	1 (1,0 %) p1 = 0,010
Погибшая беременность	4 (5,5 %)	6 (7,2 %)	9 (20,0 %) p1 = 0,036	8 (8,3 %)
Перинатальные потери	3 (4,1 %)	3 (3,6 %)	1 (2,2 %)	5 (5,2 %)
Преждевременные роды	4 (5,5 %)	11 (13,4 %)	10 (22,2 %)	13 (13,5 %)
Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях	0	28 (33,7 %) p1 = 0,00	13 (29,5 %) p1 = 0,00 p3 = 0,003	8 (8,4 %) p1 = 0,019 p2 = 0,000
Рубец на матке после кесарева сечения	24 (33,3 %)	21 (25,3 %)	10 (22,2 %)	15 (15,6 %)

*Примечание.* p1 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой; p2 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ; p3 – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой с ПЭ.

Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях были выявлены у 33,7 % пациенток с ХАГ, 29,5 % женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ и у 8,0 % беременных с ПЭ, что было достоверно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,00$ ;  $p < 0,00$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Частота гипертензивных расстройств в предыдущих беременностях у пациенток с ПЭ была достоверно ниже, чем у беременных с ХАГ, в том числе и с присоединившейся ПЭ ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

### 3.2. Особенности течения и исходов настоящей беременности у обследованных

Все женщины, вошедшие в исследование, состояли на учете в женской консультации. На учет по беременности до 12-и недель встало большинство обследованных (табл. 6). Исследуемые пациентки с ХАГ вставали на учёт в женской консультации в более ранние сроки беременности по сравнению с пациентками контрольной группы и женщинами с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ ( $p < 0,05$  во всех случаях). Подавляющее большинство женщин регулярно посещали женскую консультацию.

Таблица 6 – Особенности течения настоящей беременности у обследованных

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Постановка на диспансерный учет				
Срок беременности при постановке на учет, недели	9 (7–11)	9 (7–11)	9 (7,75–11,25)	10 (8–11) p1 = 0,019 p2 = 0,009
До 12 недель	48 (66,6 %)	68 (85,0 %) p1 = 0,013	27 (60,0 %) p2 = 0,003	66 (69,4 %) p2 = 0,023
После 12 недель	24 (33,3 %)	12 (15,0 %)	18 (40,0 %) p2 = 0,003	29 (30,5 %) p2 = 0,023
Регулярное посещение женской консультации	71 (98,6 %)	73 (89,0 %)	43 (95,5 %)	88 (91,6 %)
Прибавка массы тела за беременность, кг	12 (8–14,25)	8,5 (5–12) p1 = 0,00	10,5 (8–13,85) p2 = 0,021	12 (10–16) p2 = 0,00
Патологическая прибавка массы тела за беременность	33 (47,8 %)	23 (29,4 %) p1 = 0,034	16 (35,5 %) p3 = 0,02	53 (56,9 %) p2 = 0,00

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
АД при постановке на учет, мм рт. ст.				
САД при постановке на учет, мм рт. ст	110 (105,5–120)	130 (130–140) p1 = 0,00	130 (120–140) p1 = 0,00 p3 = 0,00	112 (110–120) p1 = 0,04 p2 = 0,00
ДАД при постановке на учет, мм рт.ст.	70 (60–70)	80 (80–90) p1 = 0,00	80 (80–90) p1 = 0,00 p3 = 0,00	70 (60–80) p2 = 0,00
Среднее АД	83,3 (76,6–86,6)	99,3 (93,3–106) p1 = 0,00	96,6 (93,3–106,6) p1 = 0,00 p3 = 0,00	83,3 (79,75–90) p2 = 0,00
Среднее АД выше 95 мм рт. ст.	1 (1,3 %)	59 (72,8 %) p1 = 0,00	27 (60,0 %) p1 = 0,000	8 (8,5 %) p2 = 0,00
ДАД выше 80 мм рт. ст.	1 (1,3 %)	38 (47,5 %) p1 = 0,00	20 (45,4 %) p1 = 0,00 p3 = 0,00	8 (8,5 %) p2 = 0,00
Течение настоящей беременности				
Угроза прерывания	13 (18,3 %)	24 (28,9 %)	16 (35,5 %)	25 (26,0 %)
Первый триместр				
Второй триместр	8 (18,6 %)	24 (28,9 %)	10 (22,2 %)	10 (10,4 %) p2 = 0,002
Третий триместр	4 (5,5 %)	6 (7,2 %)	3 (6,6 %)	6 (6,25 %)
Рвота беременных	6 (8,4 %)	12 (14,4 %)	3 (6,6 %)	13 (13,6 %)
Анемия	3 (4,2 %)	3 (3,6 %)	0 (0,0%)	4 (4,1 %)
Первый триместр				
Второй триместр	1 (1,3 %)	4 (4,8 %)	3 (6,6 %)	6 (6,2 %)
Третий триместр	23 (31,9 %)	19 (22,8 %)	10 (22,2 %)	38 (39,5 %) p2 = 0,024

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
ОРЗ Первый триместр  ОШ (95% ДИ)	6 (8,4 %)	13 (15,6 %)	7 (15,5 %)	24 (25,0 %) p1 = 0,008  3,586 (1,424–10,16)
Второй триместр  ОШ(95% ДИ)	1 (1,4%)	14 (16,8 %) p1 = 0,001	5 (11,1 %)	18 (18,7 %) p1 = 0,000  15,98 (2,798–344,4)
Третий триместр	3 (4,1 %)	9 (10,8 %)	3 (6,6 %)	9 (9,3 %)
Гестационный пиелонефрит  ОШ(95% ДИ)	0 (0,0 %)	8 (9,6 %) p1 = 0,012 p1 = 0,000  8,74 (3,08–30,76)	0 (0,0 %) p2 = 0,00	5 (5,2 %) p2 = 0,04 p2 = 0,000
ПН Второй триместр	8 (11,0 %)	4 (4,8 %)	2 (4,4 %)	14 (14,5 %)
Третий триместр  ОШ (95% ДИ)	3 (4,1 %)	16 (19,2 %) p1 = 0,006	22 (48,8 %) p1 = 0,000 p2 = 0,001  3,95 (1,78–8,97)	50 (52,0 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000  24,56 (7,97–104,7)
ЗРП  ОШ (95% ДИ)	2 (5,1 %)	6 (10,0 %)	13 (30,3 %) p1 = 0,006 p2 = 0,019  3,846 (1,339–12,02)	36 (43,3 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000  13,93 (3,62–990,98)
ВПР плода	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)	2 (2,0 %)
Многоводие	1 (2,7 %)	9 (15,2 %)	8 (18,1 %)	6 (7,7 %)
Маловодие	3 (7,6 %)	5 (8,3 %)	4 (9,3 %)	13 (16,2 %)



Общая прибавка массы тела за период беременности составила от 5 до 15 кг. Максимальная прибавка массы тела отмечена у пациенток с ПЭ, что было достоверно выше, чем в группе с ХАГ ( $p = 0,00$ ). Патологическая прибавка массы тела чаще отмечалась в группе с ПЭ по сравнению с группой ХАГ ( $p = 0,00$ ). Минимальная прибавка массы тела за беременность отмечалась у женщин с ПЭ при присоединении к ХАГ по сравнению с таковой у беременных с ПЭ ( $p = 0,02$ ).

При постановке на учет среднее АД было достоверно выше у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 96,6 (93,3–106,6) мм рт. ст. по сравнению с контрольной группой – 83,3 (76,6–86,6) мм рт.ст и группой пациенток с ПЭ – 83,3 (79,75–90) мм рт.ст. ( $p < 0,05$  во всех случаях).

В ходе сравнительной оценки осложнений беременности выявлено, что частота встречаемости рвоты беременных в исследуемых группах не различалась ( $p > 0,05$ ). Угроза прерывания в втором триместре встречалась у 36,4 % женщин с ХАГ, что было достоверно чаще, чем в группе с ПЭ, где данное осложнение развилось у 10,4 % беременных ( $p = 0,002$ ). Анемия в третьем триместре была выявлена у 39,5 % пациенток с ПЭ, что было достоверно чаще, чем в группе женщин с ХАГ ( $p = 0,002$ ). В подгруппе с поздним началом ПЭ отмечена более высокая частота анемии беременных – в 40,22 % случаев по сравнению с другой подгруппой (22,48 %,  $p = 0,01$ ).

Пациентки с ПЭ достоверно чаще болели ОРЗ в первом триместре (25 %, ОШ – 3,58; ДИ 1,42–10,16,  $p = 0,00$ ) по сравнению с группой контроля. Во втором триместре у женщин с ПЭ ОРЗ отмечено в 18,7 % случаев (ОШ – 15,98; ДИ 2,79–344,4) по сравнению с группой контроля ( $p = 0,000$ ). У беременных с ХАГ (9,6 %) достоверно чаще беременность осложнилась гестационным пиелонефритом по сравнению с женщинами контрольной группы (0 %) ( $p = 0,012$ ) и группы с ПЭ (5,2 %) ( $p = 0,04$ ). Гестационный СД также чаще выявлялся у пациенток с ХАГ по сравнению с обследуемыми без гипертензивных расстройств и беременными с ПЭ, в том числе при присоединении к ХАГ ( $p = 0,00$  во всех случаях).

Оценка данных ультразвуковых исследований показала, что во втором триместре частота выявления ПН не различалась в исследуемых группах ( $p > 0,05$  во всех случаях). ПН достоверно развивалась в третьем триместре беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля ( $p = 0,00$  во всех случаях). Она диагностирована у 19,6 % женщин с существовавшей ранее АГ, у 48,8 % пациенток с ХАГ с присоединившейся ПЭ – 3,95 (1,78–8,97) и у 52,0 % женщин с ПЭ (ОШ – 24,56; ДИ 7,97–104,7). У пациенток с ранней ПЭ чаще отмечались ПН и ЗРП (74,31 и 57,80 % против 53,26 и 32,61 % соответственно;  $p = 0,01$  во всех случаях), а также маловодие (13,76 и 4,35 %;  $p = 0,01$ ) относительно подгруппы с поздним развитием ПЭ.

ЗРП достоверно чаще отмечена в группах с ПЭ (43,3 %) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ (30,2 %) по сравнению с группой контроля (5,1 %) и с группой с ХАГ (10,0 %) ( $p < 0,01$  во всех случаях). Развитие ПЭ у беременных в 13,9 раза (ОШ – 13,9; ДИ 3,62–990,98) увеличивало риск развития ЗРП по сравнению с группой контроля ( $p = 0,000$ ). В то время как присоединение ПЭ к ХАГ увеличивало риск ЗРП в 3,8 раза (ОШ – 3,8; ДИ 1,3–12,0) по сравнению с группой с ХАГ ( $p = 0,019$ ).

В ходе анализа показателей АД на амбулаторном этапе выявлено, что у женщин с гипертензивными расстройствами максимальные и средние значения САД, ДАД и среднего АД были достоверно выше, чем у беременных контрольной группы ( $p = 0,00$  во всех случаях).

На амбулаторном этапе антигипертензивную терапию достоверно чаще получали пациентки с ХАГ (92,77 %) по сравнению с беременными с ХАГ и присоединившейся ПЭ (72,72 %;  $p = 0,00$ ). Сравнение частоты использования моно- и двухкомпонентной схем лечения АГ показало, что в большинстве случаев монотерапию получали беременные с ХАГ (84,33 %) по сравнению с пациентками с ХАГ и присоединившейся ПЭ (63,63 %;  $p = 0,00$ ). Отсутствие монотерапии у женщин с ХАГ на амбулаторном этапе увеличивало риск присоединения ПЭ к ХАГ в 9,3 раза (ОШ – 9,3; ДИ 4,0–22,9). Анализ сроков начала антигипертензивной терапии в группах пациенток с ХАГ достоверной разницы не

показал (ХАГ – 10,0 (2,0–14,0), ХАГ с присоединившейся ПЭ – 9,0 (3,0–19,0);  $p > 0,05$ ).

Нами были изучены особенности течения основного заболевания и результатов применения инструментальных методов у беременных с гипертензивными расстройствами на стационарном этапе лечения (табл. 7).

Таблица 7. – Характер течения основного заболевания и данные инструментальных исследований у беременных с гипертензивными расстройствами на этапе стационарного лечения

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Срок госпитализации в стационар	38 (36–38,4)	33 (27–36,8)	34 (31,5–37,2)	35 (32,2–36,4)
САД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	120 (114,25–127,25)	140 (130–145) $p1 = 0,00$	165 (155–175) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$ $p3 = 0,00$	145 (135–160) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$
ДАД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	75 (70–80)	90 (80–95) $p1 = 0,00$	105 (100–115) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$ $p3 = 0,00$	94 (83,7–100) $p1 = 0,00$
Среднее АД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	89,3 (85–95)	106,6 (99,3–111,6) $p1 = 0,00$	128,3 (116,6–136,6) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$ $p3 = 0,00$	111,6 (101,6–118,3) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$
САД при поступлении в стационар 160 мм рт. ст. и выше	0	0	31 (70,45%) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$ $p3 = 0,00$	40 (41,66%) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$
ДАД при поступлении в стационар 110 мм рт. ст. и выше	0	0	20 (44,44 %) $p1 = 0,00$ $p2 = 0,00$ $p3 = 0,00$	9 (9,37 %) $p1 = 0,01$ $p2 = 0,00$

Продолжение табл. 7

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Уровень протеинурии в разовой порции мочи, г/л	0	0	0,6 (0,4–1,6) p3 = 0,049	1,2 (0,6–3,3)
Уровень максимальной протеинурии в разовой порции мочи за время нахождения в стационаре, г/л	0	0	1,2 (0,5–3,0) p3 = 0,00	2,7 (0,99–4,9)
Уровень протеинурии в суточной моче за время нахождения в стационаре, г/л	0	0	1,1 (0,3–2,3) p3 = 0,017	3,1 (0,8–5,1)
<b>Антигипертензивная терапия</b>				
Монотерапия	0	63 (75,9 %) p1 = 0,00	16 (36,36 %) p1 = 0,00 p2 = 0,000	32 (33,33 %) p1 = 0,00 p2 = 0,000
ОШ (95% ДИ)			5,42 (2,47–12,29)	
Прием двух и более препаратов	0	20 (24,09 %) p1 = 0,00	28 (63,63 %) p1 = 0,00 p2 = 0,00	64 (66,66 %) p1 = 0,00 p2 = 0,00
Магнезиальная терапия	0	0	36 (80,0 %) p1 = 0,00 p2 = 0,00 p3 = 0,00	45 (46,8 %) p1 = 0,00 p2 = 0,00
<b>Преэклампсия</b>				
Срок госпитализации в ПИТ, недели	0	0	33 (31–35)	30,1 (28,4–33,7)
Количество госпитализаций в ПИТ	0	0	36 (80,0 %)	45 (46,8 %)
Церебральная симптоматика	0	0	6 (13,3 %)	23 (24,2 %)
Олигоурия	0	0	4 (8,8 %)	13 (13,8 %)
Нарушения зрения	0	0	0 (0,0 %)	8 (8,4 %)
Нарушения кровотока в маточных артериях и артериях пуповины	0	0	29 (64,4 %)	45 (46,8 %)

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Профилактика РДС плода проведена/проведена не полностью	0	7 (8,47 %) p1 = 0,022	8 (18,18 %) p1 = 0,000 p3 = 0,043	35 (36,45 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000
Не проведена		3 (3,61 %)	21 (47,72 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000	32(33,33%) p1=0,000
ОШ(95% ДИ)			23,59 (6,99–107,1)	17,27 (4,62–110,9)
Количество койко-дней в ПИТ	–	–	3 (2–7)	2 (1–5)

*Примечание:* p1 – уровень значимости отличий при сравнении с контрольной группой; p2 – уровень значимости отличий при сравнении с группой с ПЭ; p3 – уровень значимости отличий при сравнении с группой с ХАГ.

Сроки госпитализации в стационар у пациенток в рассматриваемых группах достоверно не различались ( $p > 0,05$ ). При поступлении в стационар САД, ДАД и среднее АД были достоверно выше во всех группах пациенток с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). У беременных с ТПЭ САД при поступлении было достоверно выше – 155 (140–165,75) мм рт. ст.), чем у беременных с ПЭ средней тяжести – 140 (135–150) мм рт. ст.) ( $p = 0,00$ ). Среднее АД при поступлении также было выше у пациенток с ТПЭ ( $p = 0,01$ ). На момент поступления в стационар САД, превышающее 160 мм рт. ст., и ДАД выше 110 мм рт. ст. достоверно чаще отмечались в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ и у пациенток с ПЭ по сравнению с группой контроля и беременными с ХАГ ( $p < 0,05$  во всех случаях). Уровень протеинурии в разовой порции мочи при поступлении в стационар, а также суточной протеинурии были достоверно выше у женщин с ПЭ по сравнению с беременными с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p < 0,05$  во всех случаях). Пациентки с ранней ПЭ при поступлении в стационар имели более высокий уровень среднего АД, чем при позднем ее начале: 118,3 (113,3–126,3) против 116,7 (110,0–120,0) мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ); протеинурия более 3 г/л в разовой

порции мочи у них фиксировалась статистически значимо чаще (26,8 против 16,2 %;  $p = 0,04$ ).

По наличию церебральной симптоматики (головных болей, головокружения, нарушений зрения), а также по частоте олигоурии беременные с ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Анализ назначения антигипертензивной терапии обследуемым в стационаре, показал, что мототерапию достоверно чаще получали пациентки из группы ХАГ (75,9 %) по сравнению с беременными с ПЭ (33,3 %) и женщинами с ХАГ с ПЭ (36,3 %) ( $p < 0,05$  во всех случаях). Чаще всего назначались альфа2-адреномиметики и блокаторы кальциевых каналов. Комбинированная антигипертензивная терапия достоверно чаще использовалась при лечении женщин с ПЭ (66,6 %) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ (63,6 %), нежели пациенток с ХАГ (24,0 %) ( $p = 0,00$  в обоих случаях). При комбинированной терапии чаще применялось сочетание препаратов: альфа2-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов; блокаторов кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторов. Магнезиальная терапия назначалась всем беременным с клиническими проявлениями тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ.

Нами был выполнен анализ эффективности проводимой в условиях отделения патологии беременных антигипертензивной терапии у пациенток с клиническими проявлениями ПЭ средней тяжести (независимо от наличия ХАГ) (59 женщин), на его основании были выделены следующие подгруппы: 28 пациенток, у которых лечение оказалось эффективным, и 31 беременная, у которых произошло утяжеление гипертензивных нарушений и возникла необходимость родоразрешения.

Количество койко-дней в стационаре с момента поступления до родоразрешения у обследуемых с ХАГ составило 8,0 (5,0–11,5) койко-дня, с ХАГ с присоединившейся ПЭ – 4,0 (2,0–8) койко-дня, с ПЭ – 3,0 (1,0–6,5) койко-дней. Выявлено, что пациентки с ХАГ находились на стационарном лечении дольше, чем с беременные ПЭ различной степени тяжести ( $p = 0,002$ ). Лечение в палате интенсивной терапии (ПИТ) получали 46,8 % женщин с ПЭ, из них 100 % –

с тяжёлой ПЭ и 80,0 % – с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Срок беременности на момент госпитализации в ПИТ обследуемых с ХАГ и присоединившейся ПЭ составил 33 (31–35) недели и 30,1 (28,4–33,7) недели – у беременных с ТПЭ. Количество койко-дней пребывания в ПИТ у беременных с ПЭ составило 2,0 (1,0–5,0) дня, в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 2,0 (1,0–5,0) дня.

Ряд ученых предполагает, что один из патогенетических механизмов развития ПЭ основывается на триггерной роли инфекционного агента. Инфекционно-токсическое действие ранее перенесенной инфекции приводит к развитию системного воспалительного ответа и увеличивает риск развития ПЭ.

Нами было проведено исследование наличия маркеров вирусного и бактериального инфицирования у женщин контрольной группы и пациенток с ПЭ, в том числе с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Методом иммуноферментного анализа исследовали наличие IgM антител к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, хламидии трахоматис, IgA и IgG – к хламидии трахоматис, уреаплазмы уреалитикум и микоплазме хоминис.

Маркеры вирусного инфицирования были обнаружены в малом количестве случаев, и их процентное содержание практически не различалось в сравниваемых группах (табл. 8).

Таблица 8 – Частота выявления маркеров вирусного и бактериального инфицирования

Показатель	Контроль n = 54	Беременные с ПЭ n = 88
	абс./%	
ВПГ IgM	6 (11,1 %)	3 (3,4 %)
ЦМВ IgM	9 (16,6 %)	6 (6,8 %)
ВЭБ IgM,G	2 (3,7 %)	7 (7,9 %)
Хл. тр. IgM, IgA, IgG	17 (31,4 %)	25 (28,4 %)
Ур. ур. IgA, IgG	13 (24,0 %)	21 (23,8 %)
Мик. хл. IgA, IgG	18 (33,3 %)	41 (46,5 %)

Аналогично в сравниваемых группах отсутствовали достоверные различия в частоте выявления маркеров бактериального инфицирования. Однако обращает

на себя внимание, что как в контрольной группе, так и в группе женщин с ПЭ была значительно выше частота выявления маркеров бактериального инфицирования, чем маркеров вирусного инфицирования. Тем не менее при неосложненной беременности маркеры бактериального инфицирования встречаются достаточно часто, но патологические реакции, приводящие к развитию осложнений беременности, не развиваются. В связи с этим нами был проведен сравнительный анализ содержания популяций и субпопуляций В-лимфоцитов у женщин контрольной группы и у пациенток с ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, и маркеров бактериального инфицирования.

Таблица 9 – Характеристика исходов беременности у обследованных

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Срок родоразрешения (неделя гестации)	39,2 (39–40) p = 0,000	38 (37,2–39,1) p1 = 0,000	35,1 (32,1–37) p1 = 0,000 p2 = 0,000	35 (33,0–36,4) p1 = 0,000 p2 = 0,000
Своевременные роды	67 (93,0 %)	70 (84,3 %)	20 (45,45 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000	27 (28,12 %) p1 = 0,00 p2 = 0,000
Преждевременные роды	2 (2,7 %)	10 (12,0 %)	29 (65,9 %) p1 = 0,00 p2 = 0,000	67 (69,7 %) p1 = 0,00 p2 = 0,000
ОШ (95% ДИ)			13,71 (5,637–35,5)	78,48 (21,02–505)
Преждевременные роды в сроке 24–27,6 недели	0	0	3 (6,8 %)	2 (2,08 %)
Преждевременные роды в сроке 28–33,6 недель	0	3 (3,6 %)	11 (25 %) p1 = 0,000 p2 = 0,001	22 (22,9 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000
ОШ (95% ДИ)			8,72 (2,408–41,12)	



Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Преждевременные роды в сроке 34–36,6 недель ОШ(95% ДИ)	2 (2,7 %)	7 (8,4 %)	15 (34,0 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000 5,52 (2,068–15,87)	43 (44,7 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000 27,94 (7,552–178,4)
Живорожденные	72 (100 %)	83 (100 %)	44 (100 %)	95 (98,96 %)
Мертворожденные	0	0	0	1 (1,04 %)
Роды per vias naturales	41 (56,9 %)	36 (43,3 %) p1 = 0,017	5 (11,3 %) p1 = 0,0000 p2 = 0,002	14 (14,8 %) p1 = 0,0000 p2 = 0,000
Кесарево сечение ОШ(95% ДИ)	31 (43,0 %)	47 (56,6 %)	39 (88,6 %) p1 = 0,000 p2 = 0,00 9,422 (3,453–29,95) 5,691 (2,121–17,82)	80 (85,1 %) p1 = 0,000 6,949 (3,337–15,02)
Несвоевременное излитие околоплодных вод	14 (21,2 %)	17 (21,2 %)	3 (6,8 %)	5 (5,2 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000
Патология последового периода	–	–	2 (4,5 %)	1 (1,0 %)
Послеродовое кровотечение (раннее)	-	-	2 (4,5 %)	1 (1,0 %)

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Показания к кесареву сечению				
Неэффективность терапии ПЭ	-	-	16 (36,36 %)	26 (27,08 %)
Утяжеление ПЭ средней тяжести			10 (22,72 %)	19 (19,79 %)
Внутриутробное страдание плода ОШ (95% ДИ)	-	2 (2,5 %)	12 (27,2 %) p3 = 0,000 14,29 (3,377–98,76)	19 (2,0 %)
Тазовое предлежание	2 (3,0 %)	3 (3,7 %)	2 (4,4 %)	3 (3,1 %)
Рубец на матке	7 (10,4 %)	18 (22,5 %)	7 (15,5 %)	13 (13,6 %)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0 (0,0 %)	1 (1,25 %)	2 (4,4 %)	5 (5,2 %)
Экстрагенитальные заболевания	0 (0 %)	9 (11,2 %)	2 (4,4 %)	3 (3,1 %)
Клинически/анатомически узкий таз	0 (0,0 %)	4 (5,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)
Симфизит	1 (1,4 %)	4 (5,0 %)	0	0
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	7 (10,4 %)	18 (22,5 %)	5 (11,1 %)	4 (4,1 %) p2 = 0,000
Дистресс плода	3 (7,8 %)	0 (0 %)	1 (2,2 %)	7 (7,3 %) p2 = 0,025
Аномалия родовой деятельности	8 (11,1 %)	4 (4,8 %)	1 (2,2 %)	1 (1,04 %) p1 = 0,01

Средний срок родоразрешения в контрольной группе составил 39,2 (39–40) недель и был достоверно больше, чем у пациенток с гипертензивными расстройствами: с ХАГ – 38 (37,2–39,1) неделя, с ХАГ с присоединившейся ПЭ – 35,1 (32,1–37) неделя, с ПЭ – 35 (33,0–36,4) неделя ( $p = 0,00$  во всех случаях по сравнению с группой контроля) (см. табл. 9). Преждевременными родами завершились беременности у 65,9 % женщин с ХАГ и ПЭ и у 69,7 % женщин с ПЭ, что достоверно чаще, чем в контроле (2,7 %) и у пациенток с ХАГ (12,0 %) ( $p = 0,00$  во всех случаях). Развитие ПЭ у беременных увеличивало риск преждевременных родов в 78,4 раза (95 % ДИ 21,02–505,0) по сравнению с контролем (2,7 %) ( $p=0,000$ ). В то время как присоединение ПЭ к ХАГ увеличивало риск преждевременных родов в 13,7 раза (ОШ – 13,7; ДИ 5,637–35,5) по сравнению с группой с ХАГ (12,0 %) ( $p = 0,000$ ). У пациенток с ранней ПЭ роды завершались в сроке 33,0 (30,1–34,2) недели, что было достоверно раньше, чем при позднем начале ПЭ – 37,0 (35,9–37,5) недели ( $p = 0,00$ ). Число преждевременных родов у беременных с ранней ПЭ (92,2 %) было выше по сравнению с обследуемыми с поздней ПЭ (46,7 %) ( $p = 0,00$ ).

Анализируя способ родоразрешения, мы установили, что путем кесарева сечения достоверно чаще родоразрешались пациентки с ПЭ. В группе женщин с ПЭ частота кесарева сечения составила 85,1 % (ОШ – 6,94; ДИ 3,33–15,02), а с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 88,6 % (ОШ – 9,42; ДИ 3,45–29,95) в отличие от беременных контрольной группы (44,7 %) ( $p = 0,00$  во всех случаях). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ частота кесарева сечения была достоверно выше, чем в группе с ХАГ (57,5 %) (ОШ – 5,6; 95 % ДИ 2,12–17,82). Кесарево сечение достоверно чаще проводилось пациенткам с ПЭ (100 %) по сравнению с женщинами с ПЭ средней тяжести (74,0 %) ( $p = 0,00$ ).

Основными показаниями к оперативному родоразрешению у пациенток без гипертензивных расстройств были: рубец на матке после КС (10,4 %), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (10,4 %), острая гипоксия плода в родах (7,8 %). У пациенток с АГ к этим показаниям добавлялся симфизит (5,0 %), клинически/анатомически узкий таз (5,0 %), экстрагенитальные заболевания (11,2 %). У беременных с ПЭ, в том числе при присоединении к ХАГ,

основными показаниями для операции являлись неэффективность лечения и утяжеление ПЭ.

Из осложнений родов у пациенток с ХАГ достоверно чаще встречалось несвоевременное излитие околоплодных вод в отличие от беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p = 0,000$ ). Только у женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ отмечено наличие раннего послеродового кровотечения (1,0 и 4,5 % соответственно). В группе контроля и у пациенток с ХАГ данное осложнение родов не встречалось.

Таблица 10 – Состояние детей обследованных женщин при рождении

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Всего детей	72 (100 %)	83 (100 %)	44 (100 %)	96 (100 %)
Новорожденные: живорожденные	72 (100 %)	83 (100 %)	44 (100 %)	95 (98,96 %)
мертвоорожденные	–	–	–	1 (1,04 %)
доношенные	70 (97,2 %)	73 (87,9 %) p1 = 0,017	15 (34,09 %) p1 = 0,00 p2 = 0,00	29(30,3%) p1 = 0,00 p2 = 0,00
недоношенные	2 (2,7 %)	10 (12,04 %)	29 (65,9 %) p1 = 0,00 p2 = 0,00	67 (69,7 %) p1 = 0,00 p2=0,00
ОШ (95% ДИ)			13,71 (5,637–35,5)	78,48 (21,02–505)
Массо-ростовые показатели новорожденных				
Масса недоношенных, г	–	2515 (2107,5–3015)	1872 (1490–2490) p1 = 0,049 p3 = 0,019	2000 (1490–2400) p1 = 0,028
доношенных, г	3390 (3130–3690)	3175 (2935–3527,5)	3140 (2915–3305)	3040 (2837,5–3587,5)

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Рост: недоношенных, см	52 (50–53)	49 (46,25–50,75)	44 (38–47) p2 = 0,022	44 (40–47) p1 = 0,02 p2 = 0,004
доношенных, см	53,5 (52,75–54,5)	51 (50–53) p1 = 0,02	51 (50–53) p1 = 0,04	50 (50–54) p1 = 0,014
Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Оценка состояния новорожденного				
По шкале Апгар на 1-й минуте, баллы, из них: у доношенных	8 (7–8)	8 (7–8)	8 (7–8)	8 (7–8)
у недоношенных	8 (8–8)	7 (6,25–7)	6 (5–7) p1 = 0,03 p2 = 0,049	6(5–6,75) p1 = 0,022 p2 = 0,011
По шкале Апгар на 5-й минуте, баллы, из них: у доношенных	9 (8–9)	9 (8–9)	9 (8–9)	9 (8–9)
у недоношенных	9 (9–9)	8 (7,25–8)	7 (6–8) p1 = 0,036 p2 = 0,049	7 (6–7,5) p1 = 0,022 p2 = 0,01
Оценка степени ДН				
По шкале Сильвермана, баллы	–	0 (0–2,75)	4 (2–5)	4 (4–5) p2 = 0,02

Таблица 11 – Структура перинатальной патологии детей обследованных женщин в неонатальном периоде

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Наличие перинатальной патологии ОШ (95% ДИ)	22 (26,50 %)	28 (38,8 %)	29 (65,90 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000 3,00 (1,38–6,72)	55 (63,21 %) p1 = 0,000 4,718 (2,469–9,213)
Асфиксия при рождении				
Всего:	1 (1,72 %)	1 (1,53 %)	6 (13,63 %) p1 = 0,023 p2 = 0,013	10 (18,51 %) p1 = 0,033 p2 = 0,018
В том числе умеренная асфиксия ОШ (95% ДИ)	1 (1,72 %)	1 (1,53 %)	5 (19,23 %) p1 = 0,019 p2 = 0,037 p3=0,000 10,32 (1,373–252,8)	10 (18,51 %) p1 = 0,005 12,72 (2,023- 288,1)
В том числе тяжелая асфиксия			1 (3,84 %)	
ЗРП ОШ (95% ДИ)	2 (2,77 %)	8 (12,30 %)	9 (34,61 %) p1 = 0,00 p2 = 0,00 6,362 (2,597–16,77)	25(47,16% ) p 1 = 0,00 p 2=0,032 30,36 (7,734–201,3)
ЗРП недоношенные	0	2 (20,0 %)	7 (25,92 %)	19 (29,23 %)
ЗРП доношенные	2 (2,85 %)	4 (5,47 %)	1 (6,66 %)	4 (12,28 %)
Маловесные к гестационному сроку	0	3 (3,65 %)	2 (4,54 %)	2 (5,88 %)

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Малые к гестационному сроку	0	5 (6,09 %)	10 (22,72 %) p2 = 0,016	25 (26,0 %) p1 = 0,00 p2 = 0,000
Перинатальное поражение ЦНС:				
Гипоксического генеза доношенных	0	7 (9,58 %) p1 = 0,015	2 (13,3 %)	1 (3,57 %)
Геморрагическог о генеза недоношенных	0	1 (10,0 %)	7 (24,13 %)	7 (10,6 %)
Дыхательные нарушения специфичные для перинатального периода				
Врожденная пневмония всего ОШ(95%ДИ)	0	5 (6,02%)	15 (34,09%) p1 = 0,000 p2 = 0,000 6,664 (2,331– 21,66)	16 (30,18 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000
Врожденная пневмония доношенных	0	4 (5,47 %)	1 (6,78 %)	0
Врожденная пневмония недоношенных	0	1 (10 %)	14 (48,27 %) p3 = 0,017	14 (21,53 %)
Респираторный дистрессиндром у недоношенных	0	1 (10,0 %)	6 (20,67 %)	19 (29,23 %)
Респираторный дистрессиндром + пневмония у недоношенных	0	2 (20,0 %)	20 (68,9 %) p2 = 0,019	33 (50,76 %)

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%			
	контрольная n = 72	1-я (ХАГ) n = 83	2-я (ХАГ и ПЭ) n = 44	3-я (ПЭ) n = 96
Энтероколит	1 (1,75 %)	3 (3,65 %)	2 (7,69 %)	4 (7,54 %)
Неонатальная желтуха	7 (12,06 %)	17 (20,48 %)	4 (9,09 %)	8 (9,30 %)
Врожденные пороки сердца	1 (1,38 %)	3 (3,61 %)	0	2 (2,32 %)
Диабетическая фетопатия	–	2 (3,07 %)	1 (2,27 %)	3 (3,44 %)
Выписаны домой	66 (91,66 %)	35 (52,23 %) p1 = 0,000	9 (32,14 %) p1 = 0,000	10 (26,31 %) p1 = 0,00 p2 = 0,016
Лечение в ОРИТН	1 (1,49 %)	7 (8,53 %)	21 (47,72 %) p1 = 0,000 p2 = 0,000	45 (48,91 %) p1 = 0,00 p2 = 0,000
Лечение в ОПННД ОШ (95% ДИ)	–	3 (3,61 %) p1 = 0,000	15 (35,71 %) p2 = 0,000 9,859 (3,429– 32,47)	38 (52,77 %) p2 = 0,000
Умерли в неонатальный период	–	–	4 (9,52% ) p1 = 0,037 p2 = 0,026	2 (2,08 %)

Анализ состояния детей, рожденных от обследуемых женщин, показал, что доношенные дети достоверно реже рождались у пациенток с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля: у 97,2 % женщин в контрольной группе, у 87,9 % женщин с ХАГ, у 34,09 % пациенток с ПЭ на фоне ХАГ и у 30,2 % – с ПЭ ( $p < 0,05$  во всех случаях) (см. табл. 10). Недоношенные дети чаще рождались у пациенток с ПЭ (69,7 %) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ (65,9 %) по сравнению с группой контроля ( $p = 0,00$  в обоих случаях) (см табл.



10). У пациенток с ТПЭ (82,2 %) частота рождения недоношенных детей была больше по сравнению с пациентками с ПЭ средней тяжести (58,8 %;  $p = 0,02$ ). Развитие ПЭ у беременных увеличивало риск рождения недоношенных детей в 78,48 раза (95 % ДИ 21,02–505) по сравнению с группой контроля. А присоединение ПЭ к ХАГ (69,7 % случаев) увеличивало риск рождения недоношенного ребенка в 13,71 раза (95 % ДИ 5,63–35,5) по сравнению с пациентками с ХАГ (12,04 %;  $p = 0,00$ ).

Наименьшие ростовые показатели имели недоношенные дети, рожденные от пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, по сравнению с женщинами с ХАГ ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,004$ ). Средний рост доношенных новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами был достоверно ниже, чем у новорожденных контрольной группы ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Наиболее низкую оценку по шкале Апгар имели недоношенные дети с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, по сравнению с контрольной группой и группой с ХАГ ( $p < 0,05$  во всех случаях). По шкале Сильвермана наиболее низкую оценку имели дети, рожденные от матерей с ПЭ ( $p = 0,02$ ). Средняя масса тела недоношенных новорожденных была достоверно ниже в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с таковой в группе с ПЭ ( $p = 0,019$ ).

Дети с перинатальной патологией чаще рождались у женщин с ПЭ (63,2 %) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ (65,9 %) по сравнению с контрольной группой (26,5 %;  $p = 0,00$  в обоих случаях) (см. табл. 11). Развитие ПЭ (63,21 %) увеличивало риск перинатальной патологии в 4,7 раза (95 % ДИ 2,46–9,21) по сравнению с группой контроля (26,5 %;  $p = 0,000$ ). Присоединение ПЭ к ХАГ (65,9 %) увеличивало шанс рождения ребенка с перинатальной патологией в 3 раза (95 % ДИ 1,38–6,72) по сравнению с таковым у пациенток с ХАГ (38,8 %;  $p = 0,00$ ).

У женщин с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, в отличие от контрольной группы, чаще рождались дети в состоянии асфиксии ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Умеренная асфиксия достоверно чаще встречалась у детей, рожденных от пациенток с ПЭ (18,51 %) по сравнению с группой контроля (1,7 %) и с ХАГ и

присоединившейся ПЭ (19,23 %) ( $p < 0,05$  во всех случаях). В группе с ПЭ средней тяжести (29,03 %) достоверно чаще встречалась умеренная асфиксия по сравнению с ПЭ тяжелой степени (4,34 %;  $p = 0,03$ ). Развитие ПЭ повышало риск рождения детей с асфиксией в 12,7 раза (95 % ДИ 2,023–288,1), а присоединение ПЭ к ХАГ – в 10,3 раза (95 % ДИ 1,37–252,8).

Дети с ЗРП достоверно чаще рождались у пациенток с ПЭ (47,1 %) (ОШ – 30,36; 95% ДИ 7,74–201,3) по сравнению с группой контроля и у женщин с ПЭ на фоне ХАГ (34,6 %) (ОШ – 6,362; 95% ДИ 2,597–16,77) по сравнению с беременными с ХАГ (12,3 %). Процент маловесных детей был сопоставим во всех группах ( $p > 0,05$  во всех случаях), в то время как частота рождения детей, малых к гестационному сроку, была выше у женщин с ПЭ (26 %) по сравнению с группой контроля (0 %) и пациентками с ХАГ (3,65 %) ( $p < 0,05$  во всех случаях). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (22,7 %) достоверно чаще рождались дети, малые к сроку гестации, по сравнению с группой ХАГ (6,09 %;  $p = 0,01$ ).

Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза, такие как церебральная ишемия и нетравматические внутричерепные кровоизлияния, достоверно чаще диагностировались у детей, рожденных от женщин с ХАГ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,015$ ).

Врожденная пневмония достоверно чаще встречалась у детей, рожденных от женщин с ПЭ на фоне ХАГ – 15 (34,09 %) по сравнению с обследуемыми с ХАГ – 5 (6,02 %) ( $p = 0,000$ ), что повышало риск ее развития в 6,6 раза (ОШ – 6,664; ДИ 2,331–21,66).

Анализ этапов маршрутизации новорожденных показал, что количество детей, поступивших в отделение детской реанимации, было достоверно больше у пациенток в группах с ПЭ в отличие от контрольной группы и группы с ХАГ ( $p = 0,00$  во всех случаях), так как в этой группе был высокий процент недоношенных детей. У пациенток с гипертензивными расстройствами дети достоверно чаще переводились в отделение патологии новорождённых для дальнейшего наблюдения и лечения по сравнению с группой контроля ( $p = 0,00$ ).

во всех случаях), при этом наибольшее их число родилось от женщин с ХАГ с ПЭ и с ПЭ ( $p = 0,00$  по сравнению с ХАГ).

Аntenатальная гибель плода встретилаь только у женщин с ПЭ – один случай (1,04 %) в результате врождённой аномалии развития дыхательной системы. В неонатальный период умерло 4 ребенка (9,52 %) от пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, что было достоверно чаще по сравнению с группой контроля и женщин с ХАГ ( $p < 0,05$  в обоих случаях), и 2 ребенка (2,08 %) – у женщин с ПЭ. Двое детей от обследованных с ХАГ и присоединившейся ПЭ умерли по причине нетравматического двухстороннего внутрочерепного кровоизлияния, третий ребенок – из-за тяжёлой врождённой пневмонии, четвертый – из-за врожденного порока желудочно-кишечного тракта. Двое детей от пациенток с ПЭ умерли из-за тяжелой врожденной пневмонии.

Таким образом, гипертензивные расстройства у беременных неблагоприятно влияют на течение беременности и ее исходы, особенно при наличии ПЭ.

Факторами риска развития ПЭ являются: табакокурение, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе, принесённые во время беременности ОРЗ. Факторы риска присоединения ПЭ к ранее существовавшей ХАГ: бронхит в анамнезе, мочекаменная болезнь. Развитие ПЭ различной степени тяжести и ПЭ на фоне ХАГ повышают вероятность развития ПН и рождения детей с ЗРП. Было отмечено неблагоприятное влияние гипертензивных расстройств на состояние здоровья новорожденных.

## **Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

### **4.1. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза**

При поступлении в стационар с целью установления степени АГ, динамики АД в течение суток, уточнения диагноза пациенткам с гипертензивными нарушениями был проведен СМАД. В таблице 12 представлены основные показатели суточного профиля АД: усредненные и максимальные значения САД, ДАД, ПАД за сутки, в дневные и ночные часы; ИВ САД и ИВ ДАД и индекс площади АД (ИП САД и ИП ДАД) за дневные и ночные часы, вариабельность САД и ДАД и частота пульса в различные периоды суток, утренний подъем по Карио (табл. 12). Анализ выполнен за весь период наблюдений (24 часа), полученные данные разделены по периодам: сутки, день, ночь – для изучения суточного профиля и вариабельности АД.

Установлено, что в группах женщин с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ ДАД, САД<sub>max</sub>, ДАД<sub>max</sub> независимо от временного интервала (за сутки, день, ночь) были достоверно выше, чем у пациенток с ХАГ ( $p < 0,05$  во всех случаях) (табл. 12). Максимальные значения выявлены у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ. У женщин с ХАГ частота пульса при обследовании составила: за сутки – 81,5 (76–85,75) уд./мин, за день – 85,5 (79,5–89) уд./мин, за ночь – 73 (68,25–79) уд./мин и была достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с ПЭ: 74 (67–82), 76 (72–87) и 71 (63–76) уд./мин соответственно ( $p = 0,0$ ;  $p_1 = 0,0$ ,  $p_2 = 0,016$ ).

Таблица 12 – Основные показатели суточного мониторинга артериального давления у беременных с гипертензивными расстройствами

Показатель Me (Q <sub>25%</sub> -Q <sub>75%</sub> )	Группы обследованных				
	1-я (ХАГ) n = 58	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 27	3-я (ПЭ) n = 57	3а (ПЭ средней тяжести) n = 32	3б (ТПЭ) n = 22
Сутки					
САД	124,5 (116–134,5)	140 (125,5–148) p1 = 0,000	133 (125–139) p1 = 0,006	126,5 (122,25–135,5)	135,0 (133,0–143,0) p3 = 0,004
ДАД	79 (72–85,75)	90 (81–95) p1 = 0,000	86 (80–90) p1 = 0,000	85,0 (80,0–88,75)	87,0 (80,0–88,75)
ПАД	45,5 (40–55)	49 (44–56) p2 = 0,030	45 (41–50)	43,0 (37,5–49,75)	46,0 (44,0–51,0) p3 = 0,025
САД <sub>max</sub>	147 (139–157)	155 (147,5–174,5) p1 = 0,005	152 (148–167) p1 = 0,011	149,0 (146,0–160,0)	158,0 (151,0–167,0) p3 = 0,012
ДАД <sub>max</sub>	98,5 (90–107)	109 (99–112,5) p1 = 0,000	103 (96–109) p1 = 0,031	103 (96,0–107,75)	103,0 (97,0–110,0)
ПАД <sub>max</sub>	63 (55–70)	61 (58,5–76,5)	64 (56–74)	60,0 (54,25–72,75 )	68,0 (60,0–79,0)
Вариабельность САД	12 (10–14)	13 (10–15)	12 (9–14)	11,5 (9,0–14,0)	12,0 (9,0–15,0)
Вариабельность ДАД	10,5 (8–12)	10 (8–12)	10 (8–11)	10,0 (9,0–11,0)	9,0 (8,0–10,0)
Частота пульса	81,5 (76–85,75)	82 (70–92) p2 = 0,018	74 (67–82) p1 = 0,000	75,5 (77,0–82,0)	72,0 (63,0–82,0)

Показатель Me (Q <sub>25%</sub> -Q <sub>75%</sub> )	Группы обследованных				
	1-я (ХАГ) n = 58	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 27	3-я (ПЭ) n = 57	3а (ПЭ средней тяжести) n = 32	3б (ТПЭ) n = 22
День					
САД	128,5 (120–140)	139 (125,5–148,5) p1 = 0,006	133 (126–141)	129,0 (122,25–135,75)	136 (132,0–142,0) p3 = 0,008
ДАД	82 (73–89)	91 (81,5–97,5) p1 = 0,000	88 (81–92) p1 = 0,005	87 (80–92)	88 (84,0–92)
ПАД	45,5 (40–53,75)	47 (42–57,5)	45 (41–50)	42,5 (37,25–47,75)	46,0 (44–50,0) p3 = 0,028
САДmax	146,5 (138,25–156,75)	153 (146,5–167) p1 = 0,007	150 (146–161) p1 = 0,036	148,0 (144,25–156,5)	156,0 (149,0–166,0) p3 = 0,018
ДАДmax	97,5 (89,25–107)	106 (96,5–112,5) p1 = 0,000	103 (96–109) p1 = 0,019	103,0 (95,25–107,75)	101,0 (97,0–109,0)
ПАДmax	62 (53–69,75)	61 (56,5–74)	59 (53–73)	57,0 (51,25–65,0)	62 (57,0–79)
Вариабельность САД	10 (9–12)	13 (8,5–15,5)	11 (9–14) p1 = 0,041	11,0 (8,5–13,75)	11,0 (9,0–15,0)
Вариабельность ДАД	9 (7,25–11)	9 (7,5–12,5)	9 (8–12)	9,0 (8,0–12,0)	9,0 (8,0–11,0)
Частота пульса	85,5 (79,5–89)	84 (72–94)	76 (72–87) p1 = 0,000	76,5 (73,25–86,75)	75,0 (63,0–87,0)

Показатель Me (Q <sub>25%</sub> -Q <sub>75%</sub> )	Группы обследованных				
	1-я (ХАГ) n = 58	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 27	3-я (ПЭ) n = 57	3а (ПЭ средней тяжести) n = 32	3б (ТПЭ) n = 22
Ночь					
САД	116 (107,25–130,75)	133 (122–146) p1 = 0,000	130 (122–137) p1 = 0,000	126,5 (118,25–131,75)	133,0 (130,0–148,0) p3 = 0,006
ДАД	74 (67–82,75)	85 (75,5–95,5) p1 = 0,000	83 (78–89) p1 = 0,000	82,5 (80,0–86,0)	85 (78–91)
ПАД	44 (37–52,75)	49 (44–55)	46 (41–51)	43,5 (40–47,75)	47,0 (44,0–52,0) p3 = 0,033
САД <sub>max</sub>	130 (120,5–144,5)	146 (133,5–167) p1 = 0,000	146 (137–156) p1 = 0,000	139,5 (133,25–147,75)	150 (143–158) p3 = 0,008
ДАД <sub>max</sub>	85 (78–95,75)	100 (86–106) p1 = 0,001	94 (88–103) p1 = 0,000	92,5 (87,25–101,75)	95 (91–104)
ПАД <sub>max</sub>	57 (45,25–64)	58 (53–66)	59 (51–67)	55,5 (49,25–63)	60 (58–68)
Вариабельность САД	10 (8–11)	10 (6–13)	9 (8–12)	9 (8–12)	9 (8–13)
Вариабельность ДАД	8 (7–10)	7 (4,5–10,5)	8 (6–9)	8 (7–9)	8 (5–9)
ЧСС	73 (68,25–79)	77 (66–83,5)	71 (63–76) p1 = 0,016	69,5 (64,25–75)	71 (61,0–77,0)

Примечание. p1 – статистически значимая разница значений с группой ХАГ, p2 – статистически значимая разница значений с ПЭ, p3 – статистически значимая разница значений с ПЭ средней тяжести.

За сутки было выявлено достоверное повышение среднего САД у пациенток с ПЭ – 133 (125–139) мм рт. ст. и с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 140 (125,5–148) мм рт. ст.) по сравнению с женщинами с ХАГ – 124,5 (116–134,5) мм рт. ст.) ( $p = 0,006$  и  $p = 0,0$  соответственно). У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ ПАД составило 49 (44–56) мм рт. ст. и частота пульса – 82 (70–92) уд. /мин, что были достоверно выше, чем в группе ПЭ: 45 (41–50) мм рт. ст. и 74 (67–82) уд./мин соответственно ( $p = 0,030$  и  $p = 0,018$  соответственно). У женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ САД (139 (125,5–148,5) мм рт. ст.) в дневное время (с 7:00 до 22:00) было достоверно выше, чем у обследуемых с ХАГ (28,5 (120–140) мм рт. ст.;  $p = 0,006$ ). САД при анализе в ночное время (с 22:01 до 06:59) у пациенток с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, было достоверно выше по сравнению с женщинами с ранее существовавшей АГ ( $p < 0,05$  во всех случаях) (см. табл. 12).

При анализе данных обследования в группах с ПЭ средней тяжести и тяжелой было выявлено, что у женщин с ТПЭ САД, ПАД и САД max, независимо от временного интервала (за сутки, день, ночь) были достоверно выше относительно пациенток с ПЭ средней тяжести ( $p < 0,05$  во всех случаях). Также ПАДmax в ночной период времени было статистически значимо выше у обследуемых с ТПЭ ( $p = 0,038$ ).

При рассмотрении показателей нагрузки повышенным давлением в обследуемых группах было выявлено, что ИВ и ИП САД и ДАД в дневное и ночное время были достоверно выше во всех рассматриваемых группах относительно группы с ХАГ ( $p < 0,05$  во всех случаях). Показатель степени ночного снижения САД и ДАД был статистически значимо выше у пациенток с ХАГ по сравнению с женщинами с ПЭ независимо от наличия ХАГ ( $p < 0,05$  во всех случаях) (табл. 13). У женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ показатель среднего ПАД (49 (44–56) мм рт. ст.) был достоверно выше по сравнению с обследуемыми с ПЭ (45 (41–50) мм рт. ст.) ( $p = 0,030$ ).



Таблица 13 – Показатели нагрузки повышенным давлением по данным суточного мониторирования артериального давления у беременных с гипертензивными расстройствами

Показатель Me (Q25%-Q75%)	Группы обследованных				
	1-я (ХАГ) n = 58	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 27	3-я (ПЭ) n = 57	3а (ПЭ средней тяжести) n = 32	3б (ТПЭ) n = 22
Нагрузка повышенным давлением					
ИВ САД день, %	8 (0–46,5)	42 (7–86,5) p1 = 0,007	19 (7–51) p1 = 0,049	10,5 (6,25–33,5)	29 (17–54) p3 = 0,028
ИВ ДАД день, %	14 (0–46,75)	71 (14,5–86) p1 = 0,003	43 (14–67) p1 = 0,005	46 (10,25–65,25 )	42 (14–61)
ИВ САД ночь, %	13,5 (0–76)	70 (25,5–98,5) p1 = 0,001	74 (27–93) p1 = 0,000	62 (19,5–81)	92 (66–100) p3 = 0,004
ИВ ДАД ночь, %	39,5 (8–83,75)	89 (53–100) p1 = 0,001	95 (62–100) p1 = 0,000	89,5 (59,75–98,75)	100 (68–100)
ИП САД день, мм рт. ст.*ч	3 (0–34,25)	33 (5–107)	12 (3–48) p1 = 0,014	5 (2–25)	30 (10–63) p3 = 0,014
ИП ДАД день, мм рт. ст.*ч	6 (0–41)	66 (5–92) p1 = 0,003	26 (5–60) p1 = 0,005	26 (5,25–46,75 )	25 (4–68)
ИП САД ночь, мм рт. ст.*ч	3,5 (0–49,25)	43 (15–136,5) p1 = 0,001	58 (18–108) p1 = 0,000	36,5 (8,25–65,75)	83 (53–203) p3 = 0,002

Показатель Me (Q <sub>25%</sub> -Q <sub>75%</sub> )	Группы обследованных				
	1-я (ХАГ) n = 58	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 27	3-я (ПЭ) n = 57	3а (ПЭ средней тяжести) n = 32	3б (ТПЭ) n = 22
ИП ДАД ночь, мм рт. ст.*ч	16,5 (2,25–65,25)	86 (19,5–145) p1 = 0,003	77 (31–128) p1 = 0,000	72,5 (33,25–101)	91 (39–143)
Среднее ПАД, мм рт. ст.	45,5 (40–55)	49 (44–56) p2 = 0,030	45 (41–50)	43 (37,5–49,75)	46 (44–51) p3 = 0,025
СНС САД, %	6 (1–11,75)	1 (-1,5–6,5) p1 = 0,002	2 (-2–4) p1 = 0,000	2,5 (-1–7)	1,0 (-4,0–4,0)
СНС ДАД, %	7,5(3–13)	5(0–8) p1=0,027	4(-3–9) p1=0,002	5,5(-3–10,5)	2,0(-4,0–8,0)
Утренний подъем по Карио, мм рт. ст.	17,5 (10–24,75)	24 (17,5–35,5) p1 = 0,017	17 (10–26)	18 (12,25–22,0)	15,0 (8,0–29,0)

*Примечание.* p1 – статистически значимая разница значений с группой ХАГ, p2 – статистически значимая разница значений с ПЭ; p3 – статистически значимая разница значений с ПЭ средней тяжести.

Параметр отражающий утреннюю динамику АД – утренний подъем по Карио, у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ (24 (17,5–35,5) мм рт. ст.) был достоверно выше по сравнению с таковым у пациенток с ХАГ (17,5 (10–24,75) мм рт. ст.) ( $p = 0,017$ ).

В группах женщин с ПЭ средней тяжести и тяжелой выявлено, что ИВ САД день и ночь (%), ИП САД день и ночь (мм рт. ст.\*ч), а также среднее ПАД имело статистически значимо более высокие значения у пациенток с ТПЭ по сравнению с женщинами с ПЭ средней тяжести ( $p < 0,05$  во всех случаях).

По данным ROC-анализа в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ наибольшая информативность была отмечена для показателя «утренний подъем по Карио». По данным ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,774. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ, было значение 18 мм рт. ст. Чувствительность составила 80,0 %, специфичность – 62,3 %. При данном показателе более 18 мм рт. ст. диагностируют ХАГ с присоединившейся ПЭ; менее или равно 18 мм рт. ст. – ХАГ (рис. 1).

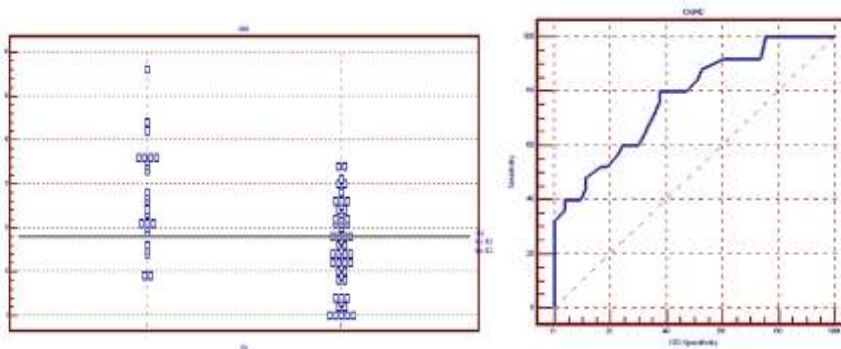


Рисунок 1 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя утреннего подъёма по Карио у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии (1)

Оценка циркадианного ритма колебаний АД является важной составляющей СМАД – единственного неинвазивного метода, позволяющего оценить различие АД во время работы и сна. С практической точки зрения

наибольший интерес представляет оценка различий между дневным и ночным АД – степень ночного снижения (СНС), или суточный индекс (СИ). СИ рассчитывается отдельно для САД и для ДАД.

В таблице 14 представлен СИ в группах беременных с гипертензивными расстройствами.

Таблица 14 – Суточный индекс у женщин с гипертензивными расстройствами

Суточный индекс	Группы обследованных, абс./%		
	1-я (ХАГ) n = 58	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 27	3-я (ПЭ) n = 57
СИ САД, абс./%			
Dipper	20 (34,4 %)	2 (7,4 %) p1 = 0,011	5 (8,7 %) p1 = 0,001
Non-dipper	26 (44,8 %)	12 (44,4 %)	28(49,1%)
Night-peaker	9 (15,5 %)	13 (48,1 %) p1 = 0,004	24(42,1%) p1=0,002
Over-dipper	3 (5,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
СИ ДАД, абс./%			
Dipper	16 (27,5 %)	5 (18,5 %)	14 (24,5 %)
Non-dipper	27 (46,5 %)	12 (44,4 %)	22 (38,5 %)
Night-peaker	8 (13,7 %)	9 (33,3 %)	21 (36,8 %) p1 = 0,007
Over-dipper	7 (12,0 %)	1 (3,7 %)	0 (0 %) p1 = 0,013

*Примечание.* p1 – статистически значимая разница значений с группой ХАГ.

Минимальные и максимальные значения СИ по САД в группе женщин с ХАГ колебались в пределах 1,0–11,75 %, а СИ по ДАД – 3,0–13,0 %, т. е. в группе пациенток с ХАГ преимущественно встречались беременные с высоким нормальным АД и принадлежали к двум типам суточного ритма АД: «dippers» (оптимальная степень ночного снижения АД) – 20 (34,4 %) по САД и 16 (27,5 %) по ДАД), «non-dippers» (недостаточная степень ночного снижения АД) – 26 (44,8 %) по САД и 27 (46,5 %) по ДАД (см. табл. 15). Данные СИ по САД у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ находились в пределах от -1,5 до 6,5 %;

а СИ по ДАД – от 0 до 8,0%, что указывает на преобладание в данной группе пациенток с СИ САД non-dipper – 12 (44,4 %) и night-peaker – 13 (48,1%), СИ ДАД – non-dipper – 12 (44,4%), night-peaker – 9 (33,3 %). В группе пациенток с ПЭ показатели СИ по САД составили интервал от -2 до 4 %, по ДАД – от -3 до 9 %, что указывает на такие суточные ритмы АД, как non-dipper (СИ САД – 28 (49,1 %), СИ ДАД – 22 (38,5 %), night-peaker (СИ САД – 24 (42,1 %), САД ДАД – 21 (36,8 %) и dipper (СИ САД – 5 (8,7 %), САД ДАД – 14 (24,5 %) (рис. 2 и 3).

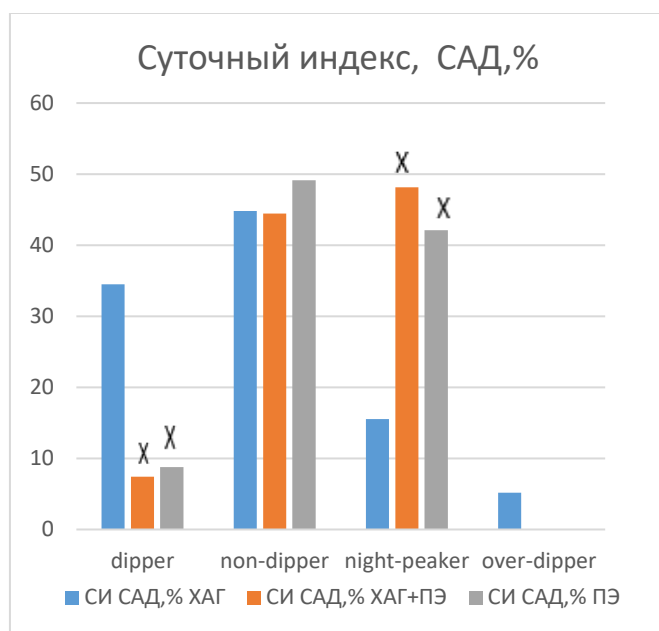


Рисунок 2 – Суточный индекс систолического артериального давления у женщин с гипертензивными расстройствами. x – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с хронической артериальной гипертензией ( $p < 0,05$ )

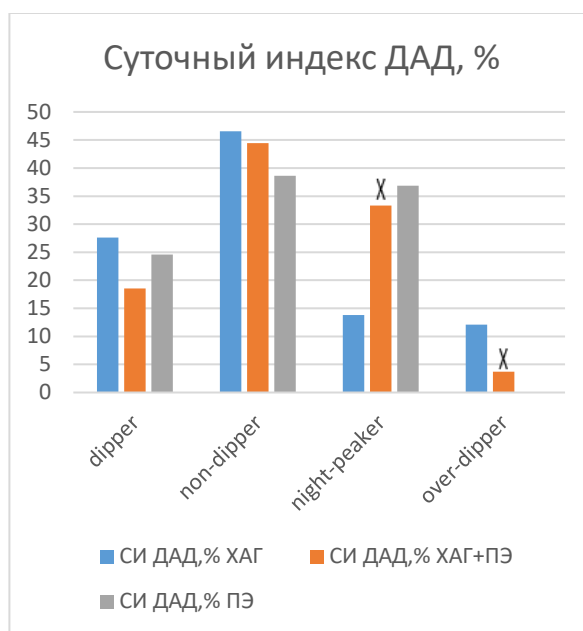


Рисунок 3 – Суточный индекс, диастолического артериального давления у женщин с гипертензивными расстройствами. x – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с хронической артериальной гипертензией ( $p < 0,05$ )

При анализе суточного ритма АД выявлено, что тип «dipper» (нормальная степень снижения) только по САД достоверно превалировал в группе с ХАГ по сравнению с ПЭ и ХАГ в сочетании с ПЭ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,011$  соответственно). Также у пациенток с ХАГ суточный ритм по САД night-peaker встречался достоверно реже по сравнению с пациентками с ПЭ, независимо от наличия ХАГ

(ПЭ –  $p = 0,002$ , ПЭ на фоне ХАГ –  $p = 0,004$ ). СИ night-peaker по ДАД достоверно чаще встречался в группе пациенток с ПЭ, чем у женщин с ХАГ (ХАГ – 13,7 % , ПЭ – 36,8 % ,  $p = 0,007$ ). Профиль типа «over-dipper» (повышенная степень ночного снижения АД) САД практически отсутствовал во всех группах беременных с гипертензивным синдромом (ХАГ – 5,1 % , ПЭ на фоне ХАГ – 0 % , ПЭ – 0 % ,  $p > 0,05$  во всех случаях). Следует отметить, что этот же тип СИ ДАД достоверно преобладал в группе пациенток с ХАГ по сравнению с ПЭ (ХАГ – 12,0 % , ПЭ – 3,7 % ,  $p = 0,013$ ). Обращает на себя внимание, что СИ «non-dipper» по САД и ДАД не имел достоверных различий в обследуемых группах.

Анализ параметров СМАД у женщин с ранней ( $n = 45$ ) и поздней ПЭ ( $n = 38$ ), в том числе на фоне ХАГ, показал достоверную разницу только в степени ночного снижения САД: достоверное повышение у пациенток с поздней ПЭ – 3 (-0,75–8,0) % по сравнению с беременными с ранней ПЭ – 1 (-5–4) % ( $p = 0,014$ ).

По данным ROC-анализа удалось установить пограничное значение степени ночного снижения САД, при котором достигается наибольшая чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике ранней и поздней ПЭ – 1,1 %. Чувствительность составила 71,8 %, специфичность – 84,2 %. Площадь под кривой при этом составила 0,791 ( $AUC = 0,791$ ) (рис. 4).

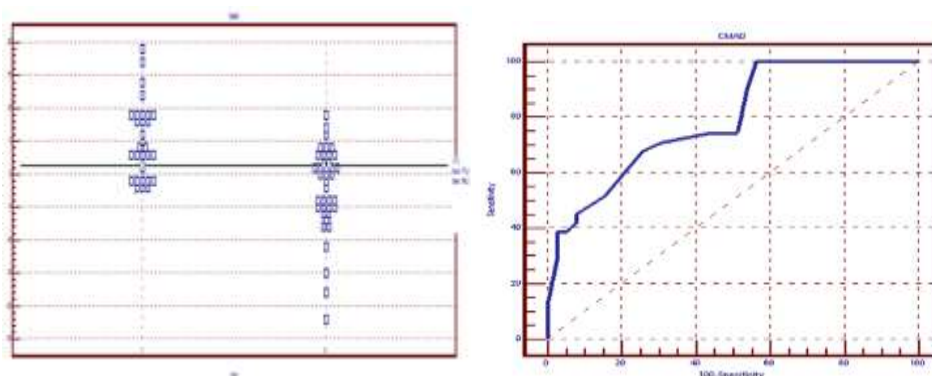


Рисунок 4 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя степени ночного снижения систолического артериального давления у женщин с ранней (0) и поздней преэклампсией (1).

Пограничное значение степени ночного снижения САД составило 1,1 %. Данный показатель более 1,1 % соответствовал дифференциально-диагностическому критерию поздней ПЭ; 1,1 % и менее – ранней ПЭ.

На основании данных СМАД о динамике АД в течение суток, в дневные и ночные часы, можно сделать заключение, что у обследуемых с ПЭ, независимо от присоединения ХАГ, достоверно чаще встречалось повышение как среднего, так и максимального САД и ДАД относительно группы ХАГ, наиболее выраженное у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ.

Показатели нагрузки повышенным давлением (ИБ и ИП САД и ДАД в дневное и ночное время) были достоверно выше во всех рассматриваемых группах с ПЭ относительно группы с ХАГ.

Степень ночного снижения САД и ДАД была статистически значимо выше у пациенток с ХАГ по сравнению с женщинами с ПЭ независимо от наличия ХАГ. У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ среднее ПАД было достоверно выше, чем у обследуемых с ПЭ. Утренний подъем по Карио у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ был достоверно выше по сравнению с пациентками с ХАГ. Этот параметр выявлен как дополнительный дифференциально-диагностический критерий ХАГ с присоединившейся ПЭ.

У женщин с ПЭ достоверно чаще встречалось повышение основных показателей СМАД (САД, ПАД и САД<sub>max</sub>) независимо от времени суток по сравнению с пациентками с ПЭ средней тяжести. Показатели нагрузки давлением (ИБ, день и ночь САД, ИП, день и ночь САД, а также среднее ПАД) были достоверно выше по сравнению с таковыми у обследованных с ПЭ средней тяжести.

При анализе суточного ритма АД установлено, что среди пациенток с ХАГ встречались преимущественно беременные с высоким нормальным АД и принадлежали к двум типам суточных ритма АД: «dippers» и «non-dippers» по САД и по ДАД. Среди беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ преобладали пациентки с СИ non-dipper и night-peaker. В группе пациенток с ПЭ показатели СИ соответствовали типам non-dipper, night-peaker и dipper.

Анализ параметров СМАД у женщин с ранней и поздней ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, выявил достоверную разницу только в степени ночного снижения САД. Данный параметр является дифференциально-диагностическим критерием ранней и поздней ПЭ.

#### **4.2. Особенности эластических свойств артерий у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза**

Проводилось обследование пациенток при поступлении в стационар на сфигмографической приставке аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», Иваново). Полученные нами данные СРПВ и Ем мышечного и эластического типов, характеризующих жесткость и сосудистое сопротивление артериальной стенки, у беременных с различными видами гипертензивных расстройств (ХАГ, ХАГ с ПЭ, ПЭ) представлены в таблице 15.

Анализ полученных данных показал, что во всех обследуемых группах женщин с гипертензивными расстройствами при поступлении в стационар средние значения СРПВм и СРПВэ были достоверно выше относительно контрольной группы, в которой они составили 6,81 (6,36–7,24) и 6,15 (6,04–6,2) м/с соответственно ( $p = 0,000$  во всех случаях). Показатели СРПВм у женщин с ПЭ (7,89 (7,74–8,05) м/с) были достоверно выше по сравнению с группой пациенток с ХАГ (7,74 (7,29–7,92) м/с;  $p = 0,008$ ). У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ СРПВэ была достоверно выше (7,51 (7,32–7,77) м/с), чем у пациенток с ПЭ (7,03 (6,72–7,48) м/с;  $p = 0,005$ ).

Соотношение СРПВм/СРПВэ у женщин в группах с ХАГ и присоединившейся ПЭ было достоверно ниже – 1,02 (1,01–1,08) относительно контрольной группы – 1,11 (1,02–1,18) ( $p = 0,03$ ). У беременных с ПЭ данный показатель – 1,11 (1,04–1,18) был статистически значимо выше, чем у женщин с ХАГ – 1,04 (0,98–1,13) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 1,02 (1,01–1,08) ( $p = 0,036$  и  $p = 0,012$  соответственно).



Таблица 15 – Скорость распространения пульсовой волны и модуль упругости артерий мышечного и эластического типов у обследованных

Показатель Ме (Q25%–Q75%)	Группы обследованных					
	контрольная n = 64	1-я (ХАГ) n = 39	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 21	3-я (ПЭ) n = 54	3а (ПЭ средней тяжести) n = 37	3б (ТПЭ) n = 17
СРПВм, м/с	6,81 (6,36–7,24)	7,74 (7,29–7,92) p1 = 0,00	7,88 (7,84–7,95) p1 = 0,00	7,89 (7,74–8,05) p1 = 0,00 p2 = 0,008	7,78 (7,69–7,92) p1 = 0,000	8,06 (7,89–8,17) p1 = 0,000 p2 = 0,000 p4 = 0,004
СРПВэ, м/с	6,15 (6,04–6,2)	7,26 (6,88–7,76) p1=0,00	7,51 (7,32–7,77) p1=0,00 p3= 0,005	7,03 (6,72–7,48) p1=0,00	6,84 (6,62–7,38) p1=0,000	7,05 (6,88–7,66) p1=0,000
СРПВм/СРПВэ	1,11 (1,02–1,18)	1,04 (0,98–1,13)	1,02 (1,01–1,08) p1 = 0,03 p3 = 0,012	1,11 (1,04–1,18) p2 = 0,036	1,13 (1,04–1,19) p2 = 0,044	1,08 (1,03–1,16)
Ем, 1000·дин/см <sup>2</sup>	4,15 (3,61–4,68)	5,35 (4,74–5,59) p1 = 0,00	5,55 (5,49–5,84) p1 = 0,00 p2 = 0,049	5,56 (5,28–5,74) p1 = 0,00	5,39 (5,22–5,56) p1 = 0,000	5,62 (5,39–5,79) p1 = 0,000 p2 = 0,018 p4 = 0,042

Показатель Me (Q25%–Q75%)	Группы обследованных					
	контрольная n = 64	1-я (ХАГ) n = 39	2-я (ХАГ с ПЭ) n = 21	3-я (ПЭ) n = 54	3а (ПЭ средней тяжести) n = 37	3б (ТПЭ) n = 17
Еэ, 1000·дин/см <sup>2</sup>	5,13 (4,94–5,23)	7,12 (6,39–8,13) p1 = 0,00	8,04 (7,24–8,2) p1 = 0,00 p2 = 0,038 p3 = 0,001	6,5 (5,94–7,54) p1 = 0,00	6,15 (5,74–7,37) p1 = 0,000	6,67 (6,29–7,64) p1 = 0,000
Ео, дин/см <sup>5</sup>	1036 (952–1089)	1058 (964–1166,5)	1222 (1082–1256) p1=0,00 p2= 0,001 p3= 0,000	1013 (908–1169)	959 (891,5–1117,25)	1088(936–1191)
Заключение о скорости распространения пульсовой волны артерий мышечного типа, абс./%						
СРПВм в норме	58 (85,93 %)	14 (35,89 %)	2 (9,52 %)	3 (5,55 %)	2 (6,89 %)	1 (4,0 %)
СРПВм увеличена	9 (14,06 %)	25 (64,10 %)	19 (90,47%)	51 (94,44 %)	27 (93,1 %)	24 (96 %)
Заключение о скорости распространения пульсовой волны артерий эластического типа, абс./%						
СРПВэ в норме	57 (89,06 %)	5 (12,82 %)	0 (0 %)	4 (7,40 % )	2 (6,89 %)	2 (8 %)
СРПВэ увеличена	7 (10,93 %)	34 (87,17 %)	21 (100 %)	50 (92,59 %)	27 (93,1 %)	23 (92,0 %)

*Примечание.* p1 – статистически значимая разница значений с контрольной группой, p2 – статистически значимая разница значений с ХАГ, p3 – статистически значимая разница значений с ПЭ, p4 – статистически значимая разница значений с ПЭ средней тяжести.

У всех обследованных с гипертензивными расстройствами  $E_m$  и  $E_z$  были достоверно выше, чем в контроле, где они составили 4,15 (3,61–4,68) и 5,13 (4,94–5,23)  $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$  соответственно ( $p = 0,000$  во всех случаях). Наибольшие значения  $E_m$  и  $E_z$  выявлены в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ – 5,55 (5,49–5,84) и 8,04 (7,24–8,2)  $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$  соответственно), которые были достоверно выше по сравнению с пациентками с ХАГ – 5,35 (4,74–5,59) и 7,12 (6,39–8,13)  $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$  ( $p = 0,049$  и  $p = 0,038$  соответственно). Статистически значимых различий  $E_m$  и  $E_z$  в группе женщин с ПЭ по сравнению с группой ХАГ выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В то время как у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ  $E_z$  (8,04 (7,24–8,2)  $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ) был достоверно выше относительно беременных с ПЭ (6,5 (5,94–7,54)  $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ) ( $p = 0,001$ ).

У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ  $E_o$  был статистически значимо выше (1222 (1082–1256)  $\text{дин}/\text{см}^5$ ) по сравнению с контрольной группой (1036 (952–1089)  $\text{дин}/\text{см}^5$ ) ( $p = 0,000$ ). У женщин данной группы при обследовании было также выявлено достоверное повышение  $E_o$  (1222 (1082–1256)  $\text{дин}/\text{см}^5$ ) относительно группы с ПЭ (1013 (908–1169)  $\text{дин}/\text{см}^5$ ) ( $p = 0,000$ ).

У пациенток с различными гипертензивными расстройствами во всех группах достоверно чаще встречался повышенный тип СРПВ<sub>m</sub> и СРПВ<sub>z</sub> относительно группы контроля ( $p = 0,000$  во всех случаях). У женщин с ХАГ отмечалось повышение СРПВ<sub>m</sub> и СРПВ<sub>z</sub> в 64,10 и 87,17 %; с ХАГ и ПЭ – в 90,47 и 100 %; с ПЭ – в 94,44 и 92,59 % случаев соответственно, тогда как в группе контроля – 14,06 и 10,93 % ( $p = 0,000$  во всех случаях) (рис. 5).



Рисунок 5 – Скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типа у женщин с гипертензивными расстройствами. x – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой

Анализ результатов исследования эластических свойств сосудистой стенки, позволил при помощи ROC-анализа выделить наиболее информативные критерии диагностики гипертензивных расстройств у беременных. Качество выбранного критерия определялось по площади под ROC-кривой – AUC согласно принятой экспертной шкале, приведенной выше.

По данным ROC-анализа установлено пороговое значение СРПВэ, при котором достигается наибольшая чувствительность и специфичность для дифференциальной диагностики ПЭ на фоне ХАГ и ПЭ. AUC составила 0,708, чувствительность – 76,2 %, а специфичность – 63,0 % (рис. 6).

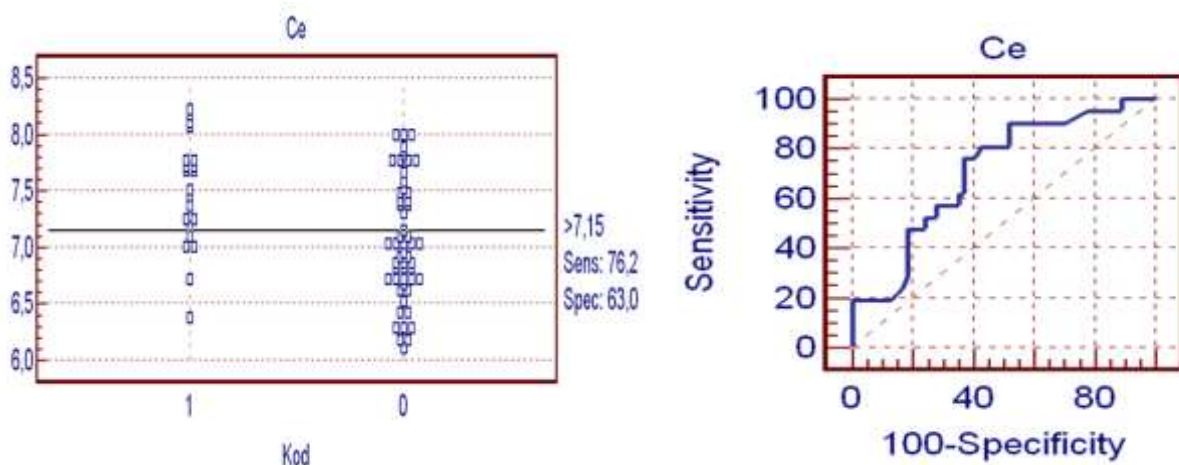


Рисунок 6 – ROC-кривая чувствительности и специфичности скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа у женщин с преэклампсией (0) и преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии (1)

Пограничное значение СРПВэ составило 7,15 м/с. Данный показатель более 7,15 м/с соответствовал диагностическому критерию ПЭ на фоне ХАГ. Значение СРПМэ, равное 7,15 м/с и менее, – дифференциально-диагностическому критерию ПЭ.

В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ наибольшую информативность имела Еэ (AUC = 0,687). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ, было значение 6,81 дин/см<sup>2</sup>. Чувствительность при этом составила 85,0 %, специфичность – 66,7 %. При данном показателе более 6,81 дин/см<sup>2</sup> диагностируют ХАГ с присоединением ПЭ, менее или равно 6,81 дин/см<sup>2</sup> – ПЭ (рис. 7)

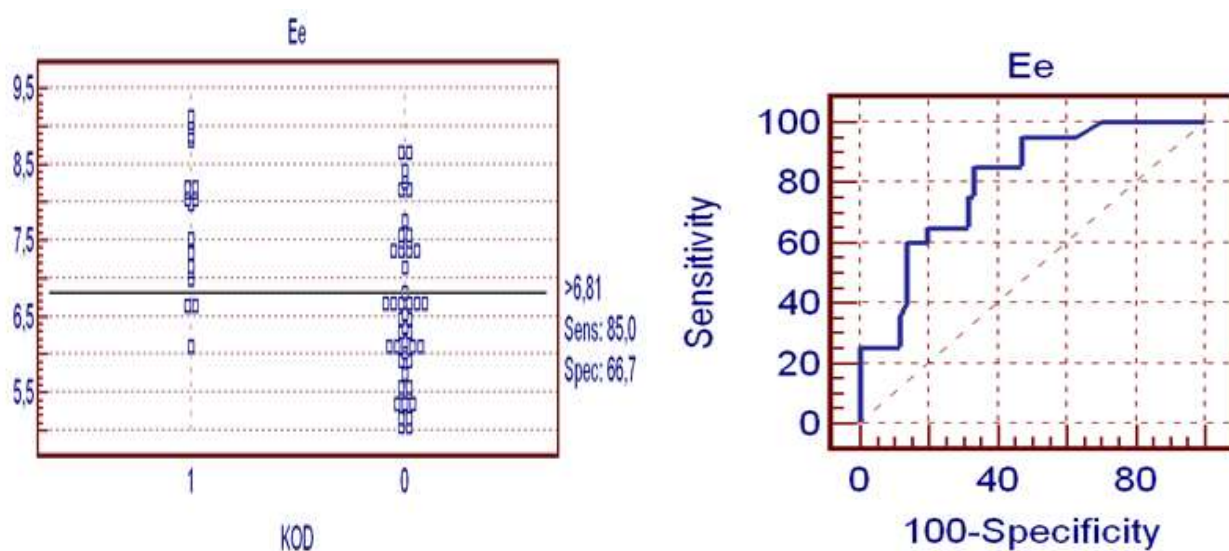


Рисунок 7 – ROC-кривая чувствительности и специфичности модуля упругости артерий эластического типа у женщин с преэклампсией (0) и преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии (1)

Анализ эластических свойств сосудов у пациенток с ПЭ средней тяжести и тяжелой показал, что у всех обследуемых с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, средние значения СРПВм, СРПВэ, Ем и Еэ были достоверно выше относительно контрольной группы ( $p = 0,000$  во всех случаях). Показатели СРПВм, СРПВэ, Ем и Еэ в зависимости от срока манифестации ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Скорость распространения пульсовой волны и модуль упругости артерий мышечного и эластического типов у женщин с ранней и поздней преэклампсией

Показатель Me (Q <sub>25%</sub> –Q <sub>75%</sub> )	Группы обследованных	
	ранняя ПЭ (в том числе на фоне ХАГ) n = 37	поздняя ПЭ (в том числе на фоне ХАГ) n = 38
СРПВ <sub>м</sub> , м/с	7,92 (7,85–8,1)	7,88 (7,66–7,99) p1 = 0,031
СРПВ <sub>э</sub> , м/с	7,03 (6,72–7,52)	7,22 (6,86–7,72)
СРПВ <sub>м</sub> /СРПВ <sub>э</sub>	1,09 (1,03–1,19)	1,07 (1,01–1,13)
Е <sub>м</sub> (1000·дин/см <sup>2</sup> )	5,56 (5,48–5,84)	5,39 (5,22–5,58) p1 = 0,013
Е <sub>э</sub> , 1000·дин/см <sup>2</sup>	6,67 (6,1–8,13)	7,04 (6,19–8,04)
Е <sub>о</sub> , дин/см <sup>5</sup>	1120 (941–1229)	1060 (908–1191)
Заключение о скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа, абс./%		
СРПВ <sub>м</sub> в норме	2 (5,40 %)	3 (7,89 %)
СРПВ <sub>м</sub> увеличена	35 (94,59 %)	35 (92,10 %)
СРПВ <sub>э</sub> в норме	2 (5,40 %)	2 (5,26 %)
СРПВ <sub>э</sub> увеличена	35 (94,59 %)	36 (94,73 %)

*Примечание.* p1 – статистически значимая разница значений с группой с ранней ПЭ.

У женщин с ТПЭ СРПВ<sub>м</sub> (8,02 (7,89–8,17) м/с) был достоверно выше относительно пациенток с ПЭ средней тяжести (7,78 (7,69–7,92) м/с (p = 0,004). Е<sub>м</sub> был статистически значимо выше у пациенток с ТПЭ (5,62 (5,39–5,79) дин/см<sup>2</sup>) по сравнению с ПЭ средней тяжести (5,39 (5,22–5,56) дин/см<sup>2</sup>) (p = 0,042). У беременных с ПЭ средней тяжести отмечалось повышение СРПВ<sub>м</sub>, СРПВ<sub>э</sub> в 92,0 % случаев, с ТПЭ – в 96,0 % случаев (p < 0,05) (рис. 8).



Рисунок 8 – Скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типов у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. УПЭ – преэклампсия средней тяжести, ТПЭ – тяжелая преэклампсия.

По данным ROC-анализа в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между ПЭ средней тяжести и тяжёлой ПЭ наибольшая информативность была выявлена для СРПВм. Площадь под кривой составила 0,726 ( $AUC = 0,726$ ). Значение, соответствующее максимальным показателям чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики умеренной и тяжёлой ПЭ, было 7,9 м/с. Чувствительность при этом составила 70,6 %, специфичность – 64,9 %. При данном показателе более 7,9 м/с диагностируют тяжёлую ПЭ, менее или равном 7,9 м/с – ПЭ средней тяжести (рис. 9).

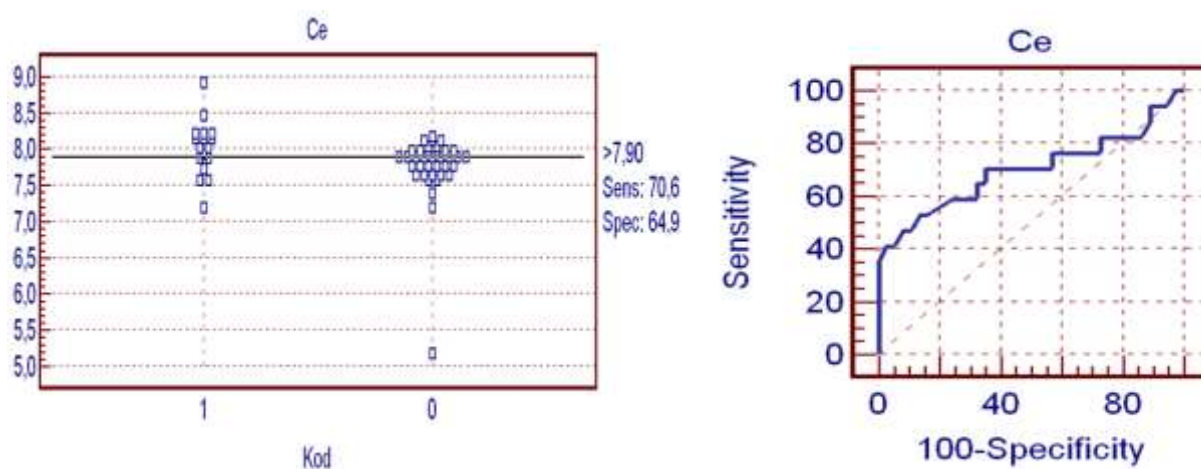


Рисунок 9 – ROC-кривая чувствительности и специфичности скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа у женщин с преэклампсией средней тяжести (0) и тяжелой преэклампсией (1)

Показатели СРПВм в группе с ранней ПЭ (7,92 (7,85–8,1) м/с) были достоверно выше по сравнению с группой с поздней ПЭ (7,88 (7,66–7,99) м/с) ( $p = 0,031$ ). Ем у женщин с ранней ПЭ (5,56 (5,48–5,84)  $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ) были также достоверно выше, чем в группе с поздней ПЭ (5,39 (5,22–5,58)  $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ) ( $p = 0,013$ ). Остальные исследуемые показатели в группах не различались ( $p > 0,05$ ).

В группах пациенток с ранней и поздней ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, отмечалось повышение СРПВм, у обследуемых с ранней ПЭ в 94,59 % случаев, с поздней ПЭ – в 92,1 %. Для беременных с ранней ПЭ было характерно повышение жесткости артерий мышечного ( $p_1 = 0,031$ ).

По данным ROC-анализа в качестве дополнительного диагностического критерия ранней ПЭ наибольшая информативность была выявлена для СРПВм. Площадь под кривой при этом составила 0,725 ( $AUC = 0,725$ ). Значение СРПВм, соответствующее максимальным показателям чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики ранней и поздней ПЭ, – 7,9 м/с. Чувствительность при этом составила 81,8 %, специфичность – 54,1 %. При данном показателе более 7,9 м/с диагностировали раннюю ПЭ, при значениях менее или равно 7,9 м/с – позднюю ПЭ (рис. 10).

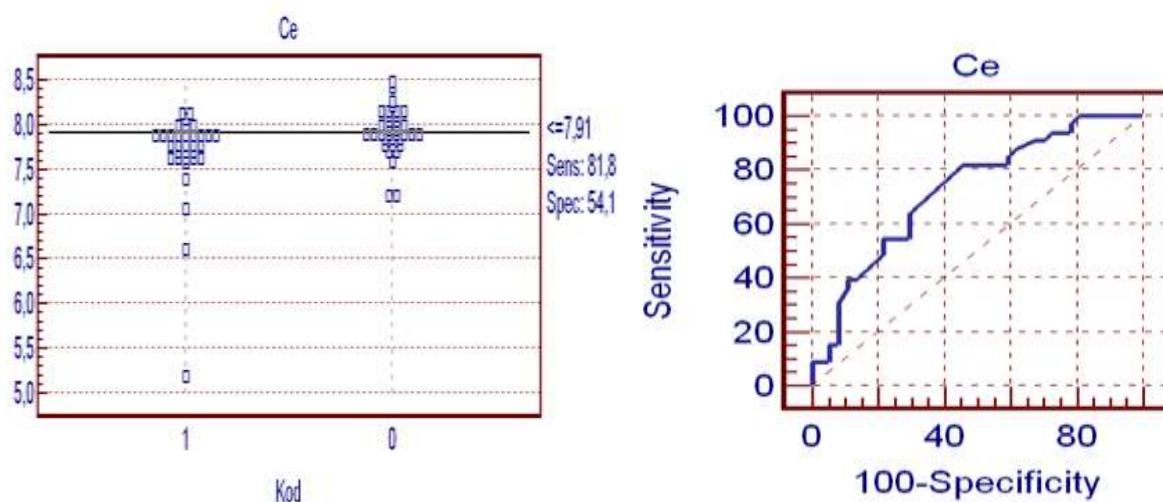


Рисунок 10 – ROC-кривая чувствительности и специфичности скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типов у женщин с ранней (0) и поздней преэклампсией (1)

При проведении ROC-анализа Ем у женщин с ранней и поздней ПЭ было установлено пороговое значение данного показателя – 5,5  $\text{дин}/\text{см}^5$ . При значениях



Ем более  $5,55 \text{ дин/см}^5$  диагностировалась ранняя ПЭ, при значениях менее или равном  $5,5 \text{ дин/см}^5$  – поздняя ПЭ. При этом чувствительность составила 66,7 %, специфичность – 66,6 % и площадь под кривой – 0,749 (AUC = 0,749) (рис. 11).

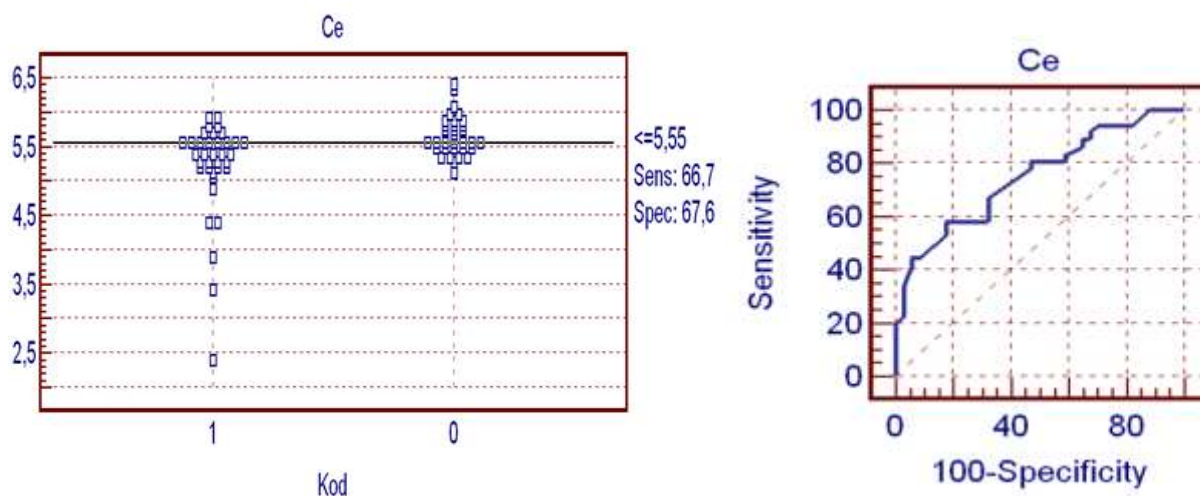


Рисунок 11 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя модуль упругости артерий мышечного типа у женщин с ранней (0) и поздней преэклампсией (1)

У пациенток с ПЭ различной степени тяжести был проведен корреляционный анализ показателей эластичности сосудистой стенки и клинических проявлений данной патологии, основными из которых являются повышенное АД и протеинурия. В группе с ТПЭ были выявлены прямые положительные корреляционные связи умеренной силы между показателями, отражающими эластичность артерий мышечного типа и параметрами АД: СРПВм и среднее АД при поступлении ( $r = 0,521$ ,  $p = 0,004$ ), ДАД при поступлении ( $r = 0,551$ ,  $p = 0,002$ ).

Анализ полученных данных позволил сделать заключение, что для всех обследованных с гипертензивными расстройствами было характерно повышение показателей, отражающих жесткость артерий мышечного и эластического типов (СРПВм, СРПВэ, Ем, Еэ), наиболее выраженные в группах пациенток с ПЭ, особенно при ее присоединении к ХАГ. При анализе данных были выявлены наиболее достоверные критерии диагностики ХАГ с присоединившейся ПЭ: значения СРПВэ и Еэ.

Анализ показателей в группах женщин с ПЭ разной степени тяжести выявил, что у пациенток с ТПЭ СРПВм, как и Ем, были достоверно выше по сравнению с таковыми при ПЭ средней тяжести. Дифференциально-диагностическим критерием тяжести ПЭ является значение СРПВм. У пациенток с ранней ПЭ СРПВм и Ем были достоверно выше, чем в группе поздней ПЭ.

## **Глава 5. АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ В-ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о важной роли аутоиммунных и воспалительных реакций с участием В-лимфоцитов в патогенетических механизмах гипертензивных расстройств у беременных (Magatti M., 2021). Это определяет необходимость подробного изучения дифференцировки и функциональной активности В-клеток с учетом различных форм гипертензивных расстройств (ХАГ и ПЭ) у беременных, степени тяжести и сроков клинических проявлений патологии, а также эффективности проводимой терапии.

### **5.1. Характер дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза**

Изучено относительное содержание популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови женщин с неосложненной беременностью и с гипертензивными расстройствами. В уровне CD19<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup> клеток у обследуемых с гипертензивными расстройствами различного генеза достоверных изменений по сравнению с группой контроля и между собой не выявлено ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 17).

Анализ содержания популяций В1-клеток (CD20<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>)- и В2-клеток (CD20<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>) в венозной крови выявил достоверное увеличение уровня CD20<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> клеток и снижение содержания CD20<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>клеток во всех группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с показателями контроля ( $p < 0,05$  во всех случаях) (табл. 18). Аналогичные изменения отмечены и у пациенток с ПЭ различной степени тяжести: при с ПЭ средней тяжести выявлен достоверно высокий уровень CD20<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-клеток и низкий – CD20<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>клеток ( $p_1 = 0,00$  в обоих случаях), а при тяжелой ПЭ – достоверно высокий уровень CD20<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> по сравнению с группой контроля ( $p_1 = 0,049$ ). Количество В2-клеток (CD20<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>) было достоверно выше у обследуемых с ПЭ по сравнению с женщинами с ПЭ средней тяжести ( $p_2 = 0,014$ ).

Таблица 17 – Относительное содержание популяций В-лимфоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

Показатель, %	CD19+	CD20+	В популяции CD20+ клеток	
			CD20+CD5+	CD20+CD5-
Контроль, n = 53	4,7 (3,5–6,6)	4,9 (3,3–7,0)	10,6 (8,8–13,1)	89,4 (86,8–91,2)
ХАГ, n = 39	5,2 (3,8–8,8)	5,5 (4,3–8,0)	16,1 (10,2–21,9) p1 = 0,001	83,9 (77,7–89,8) p1 = 0,001
ПЭ на фоне ХАГ, n = 35	4,3 (2,4–6,9)	4,2 (2,4–7,4)	21,1 (14,8–22,9) p1 = 0,000	78,9 (77,0–85,2), p1 = 0,000
ПЭ, n = 53	4,2 (3,1–7,3)	4,8 (3,3–7,1)	15,7( 11,3–22,6), p1=0,000	84,3 (77,4–88,6), p1 = 0,000
ПЭ средней тяжести, n = 30	4,0 (3,1–6,8)	4,8 (3,4–7,0)	21,0(13,7–26,0) p1=0,000	79,0 (74,0–86,3) p1 = 0,000
ТПЭ, n = 23	4,3 (3,1–7,6)	4,8 (2,3–7,3)	14,0 (9,4–18,0) p1 = 0,049 p2 = 0,014	86,3 (82,0– 90,6) p2 = 0,014

*Примечание.* Ме (Q25%–Q75%): p1 – уровень значимости различий при сравнении с контролем, p2 – уровень значимости различий при сравнении с ПЭ средней тяжести.

Таблица 18 – Относительное содержание субпопуляций плазмочитов, В-клеток памяти и регуляторных В-клеток у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности различного генеза

Показатель, %	В популяции CD19+ клеток				В популяции CD20+ клеток
	CD19+CD20-CD38+	CD19+CD27+IgD±	CD19+CD27+IgD+	CD19+CD27+IgD-	CD20+IL-10+
Контроль, n = 54	1,2 (0,4–2,8)	25,8 (20,2–32,2)	10,9 (9,2–14,9)	12,6 (7,0–18,0)	21,55 (17,45–24,62)
ХАГ, n = 40	2,4 (1,0–5,9) p1 = 0,013	41,5 (26,8–46,2) p1 = 0,001	12,7 (10,6–17,0)	17,5 (16,1–31,6) p1 = 0,009	14,3 (9,8–18,1) p1 = 0,001
ПЭ на фоне ХАГ, n = 35	2,7 (1,7–7,6) p1 = 0,004	37,95 (18,75–45,97) p1 = 0,037	13,1 (4,0–16,3)	22,0 (15,6–27,9) p1 = 0,014	18,7 (12,85–21)
ПЭ, n = 53	4,2 (1,9–8,4) p1 = 0,000	35,5 (25,4–40,4) p1 = 0,005	13,1 (10,2–23,3)	18,9 (14,7–22,3) p1 = 0,018	17,7 (12,4–22,2), p1 = 0,041
ПЭ средней тяжести, n = 30	4,2 (1,9–8,4)	35,5 (24,7–39,0)	13,1 (11,4–19,7)	19,0 (18,7–22,3) p1 = 0,009	18,8 (17,1–23,0)
ТПЭ, n = 23	3,1 (1,4–7,2)	35,6 (27,6–46,1)	19,2 (8,5–33,6)	14,2 (9,5–19,7)	11,0 (8,3–19,4) p1 = 0,006 p2 = 0,034

*Примечание.* Ме (Q25%–Q75%): p1 – уровень значимости различий при сравнении с контролем, p2 – уровень значимости различий при сравнении с ПЭ средней тяжести.

Анализ данных, приведенных в таблице 19, выявил более высокий уровень плазмоцитов (CD19+CD20-CD38+). При всех гипертензивных расстройствах различного генеза по сравнению с показателями группы контроля отмечено более высокое содержание плазмоцитов ( $p < 0,05$  во всех случаях). Наиболее высокое содержание CD19+CD20-CD38+ клеток было в группе пациенток с ПЭ, в основном за счет показателей в группе женщин с ПЭ средней тяжести.

Согласно полученным данным, было установлено достоверное повышение относительного содержания В-клеток памяти (CD27-IgD $\pm$ ) в популяции CD19+ В-лимфоцитов у беременных с ХАГ, с ПЭ разной степени тяжести и с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p < 0,05$  во всех случаях) по сравнению с группой контроля. Наиболее высокий уровень В-клеток памяти (CD27-IgD $\pm$ ) был характерен для пациенток с существовавшей ранее АГ. Содержание «непереключенных» В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD+) у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза достоверно не различалось как по сравнению с группой контроля, так и между группами ( $p > 0,05$  во всех случаях). В группах пациенток с ХАГ, а также у женщин с ПЭ за счет группы пациенток с ПЭ средней тяжести было выявлено достоверное повышение относительного содержания «переключенных» В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) ( $p < 0,05$  во всех случаях). Максимальный уровень этих клеток был выявлен у пациенток с ранее существовавшей АГ и присоединившейся ПЭ.

При оценке уровня CD20+IL-10+ клеток, составляющих наибольшую часть регуляторных В-лимфоцитов, выявлено достоверное уменьшение этой популяции у пациенток с ХАГ и с ПЭ за счет женщин с ПЭ по сравнению с беременными без гипертензивных расстройств ( $p < 0,05$  во всех случаях). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ отмечалась выраженная тенденция к уменьшению уровня CD20+IL-10+ клеток ( $p = 0,083$ ). У женщин с тяжелой ПЭ выявлено статистически значимое снижение содержания уровня CD20+IL-10+ по сравнению с пациентками с ПЭ средней тяжести ( $p = 0,034$ ).

Поскольку уровень CD20+CD5+ клеток в общей популяции В-лимфоцитов зависит от степени тяжести ПЭ, мы оценили возможность использования данного показателя в качестве диагностического критерия ПЭ. Проведенный ROC-анализ (рис. 12) выявил пороговое значение данного показателя – 18,3 %. При содержании CD20+CD5+ клеток в популяции периферических лимфоцитов, равном и больше 18,3 %, можно диагностировать ПЭ средней тяжести (чувствительность составила 78,3 %, специфичность – 60,0 %, AUC – 0,705).

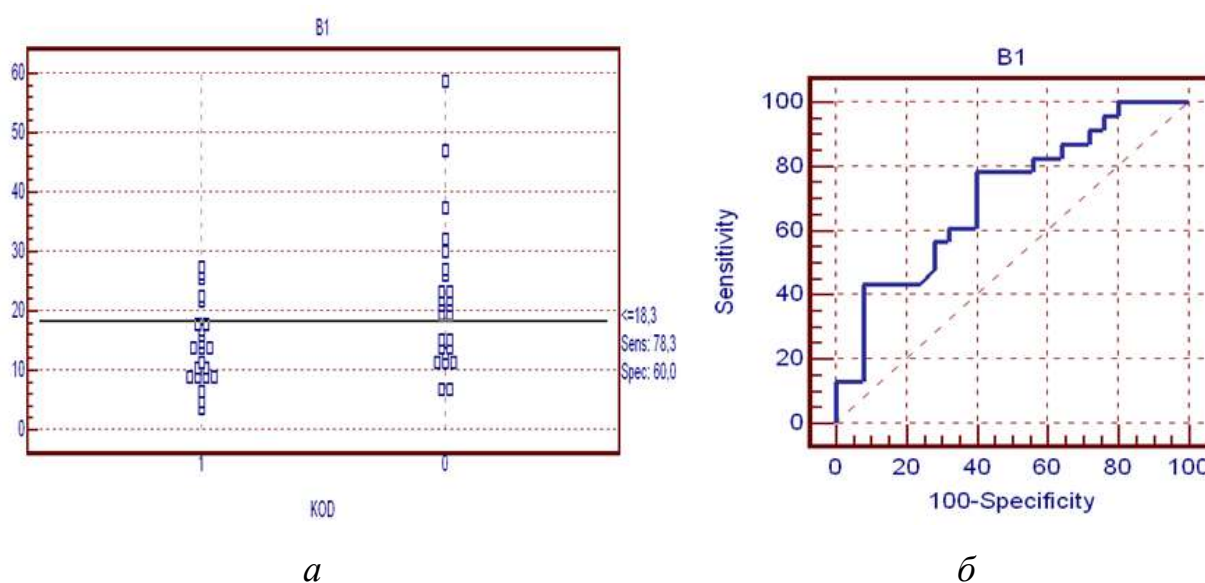


Рисунок 12 – ROC-анализ относительного содержания CD20+CD5+ клеток при преэклампсии: *а* – ROC-кривая чувствительности (ось ординат) и специфичности (ось абсцисс) относительного содержания B1-клеток; *б* – относительное содержание B1-клеток в периферической венозной крови у женщин с преэклампсией средней тяжести (0) и тяжелой преэклампсией (1)

Нами был проведен ROC-анализ содержания IL-10-продуцирующих клеток в популяции CD20+ лимфоцитов (CD20+IL-10+) у женщин с ПЭ средней тяжести и ТПЭ, в ходе которого определено пороговое значение данного показателя – 13,1 %. При уровне IL-10- продуцирующих клеток в популяции CD20+ лимфоцитов (CD20+IL-10+) более 13,1 % диагностировали ПЭ средней тяжести; при значениях, меньших или равных 13,1 %, – тяжелую ПЭ, Показатель чувствительность – 70,0 %, специфичность – 100,0 %, AUC – 0,762 (рис. 13).

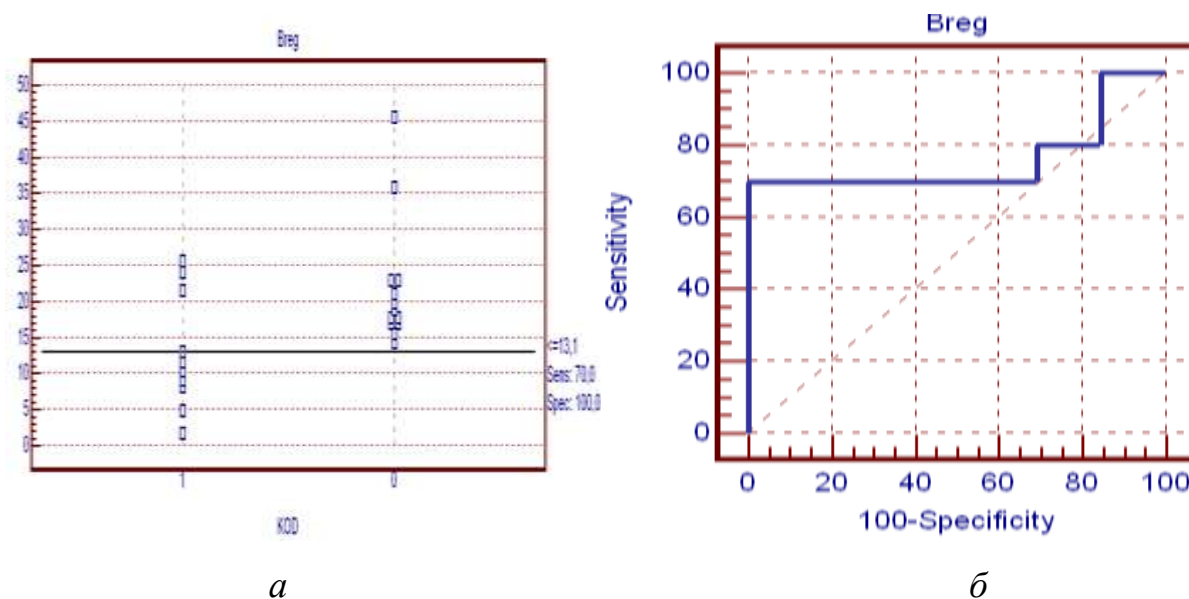


Рисунок 13 – ROC-анализ относительного содержания IL-10-продуцирующих клеток в популяции CD20+IL-10+ CD20+-лимфоцитов у пациенток с преэклампсией различной степени тяжести: *а* – ROC-кривая чувствительности (ось ординат) и специфичности (ось абсцисс) относительного содержания IL-10-продуцирующих клеток в популяции CD20+IL-10+ CD20+-лимфоцитов; *б* – относительное содержание IL-10-продуцирующих клеток в популяции CD20+IL-10+ CD20+-лимфоцитов в периферической венозной крови женщин с преэклампсией средней тяжести (0) и тяжелой преэклампсией (1)

Полученные критерии относительного содержания CD20+CD5+-клеток и IL-10-продуцирующих клеток в популяции CD20+ лимфоцитов (CD20+IL-10+) могут служить для дифференциальной диагностики степени тяжести ПЭ.

Анализ содержания популяций В-клеток у женщин с ПЭ средней тяжести в зависимости от эффективности проводимой терапии показал достоверные различия между исследуемыми группами только в относительном содержании В-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD20+, и плазмочитов CD19+CD20-CD38+ ( $p < 0,05$  в обоих случаях) (табл. 19).

Поскольку именно по этим показателям имелись достоверные различия между группами с положительным ответом на проводимую антигипертензивную терапию и с отсутствием эффекта от лечения, нами был проведен ROC-анализ



полученных результатов, который показал, что относительное содержание CD20+ В-лимфоцитов является недостаточным критерием для определения эффективности лечения ПЭ, так как AUC составила 0,699.

Таблица 19 – Фенотип популяции В-лимфоцитов у беременных с преэклампсией средней тяжести в зависимости от эффективности проводимой терапии

Показатель, %	Положительный эффект	Отсутствие эффекта
	n = 18	n = 18
CD19+	3,9 (2,3–5,5)	4,2 (3,1–6,35)
CD20+	4,3 (2,65–6,73)	4,9 (3,4–7,1) p = 0,029
CD20+CD5+	21,65 (13,77–25,4)	16,7 (11,55–22,92)
CD20+CD5-	78,35 (74,6–86,52)	83,3 (77,07–88,45)
CD19+CD20-CD38+	8,3 (4,675–15,75)	1,65 (0,8–2,575) p = 0,002
CD19+CD27+IgD±	37,0 (29,85–46,37)	38,5 (32,35–44,72)
CD19+CD27+IgD+	19,8 (15,85–27,05)	16,3 (14,4–25,8)
CD19+CD27+IgD-	19,3 (18,75–19,85)	19,7 (18,8–21,85)
CD20+IL-10+	18,8 (17,05–23,5)	17,75 (15,28–23,03)

*Примечание.* p – уровень значимости различий при сравнении с показателями в подгруппе с положительным эффектом от лечения.

При проведении ROC-анализа относительного содержания CD19+CD20-CD38+-плазмоцитов (рис. 14) было определено его пороговое значение, позволяющее прогнозировать положительный эффект от лечения ПЭ средней тяжести, которое составило более 2,8 %. Уровень CD19+CD20-CD38+ клеток в популяции CD19+ лимфоцитов более 2,8 % позволяет прогнозировать положительный эффект от лечения ПЭ средней тяжести; при значениях, меньших или равных 2,8 %, – отсутствие ответа от лечения. AUC составила 0,931. Чувствительность – 83,3 %, специфичность – 93,7 %.

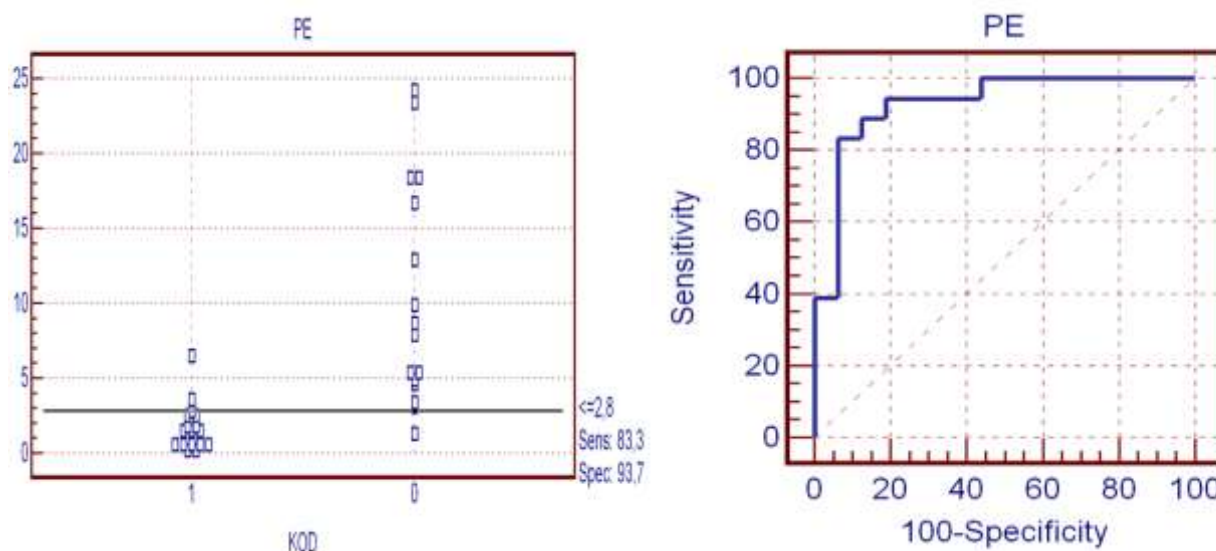


Рисунок 14 – ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания CD19+CD20-CD38+ клеток в венозной крови женщин с положительным эффектом от лечения преэклампсии средней тяжести (0) и отсутствием эффекта от лечения (1)

На основании выявленного критерия относительного содержания CD19+CD20-CD38+ клеток был разработан «Способ прогнозирования эффективности терапии преэклампсии средней тяжести» и получен патент на изобретение № 2752715 от 30 июля 2021 года.

Для определения особенностей дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с ранним и поздним началом ПЭ нами был проведен анализ данных в контрольной группе и в группах пациенток с ПЭ, в том числе в группе контроля, в сроке гестации до и после 34-х недель (рис. 15). У беременных контрольной группы в сроке после 34-х недель отмечено достоверное снижение содержания CD20+, CD5+ клеток в популяции CD20+ В-лимфоцитов, CD20+IL-10+ в популяции CD19 лимфоцитов и достоверное повышение CD20-CD38+ плазмоцитов и уровня CD27+IgD- по сравнению со сроком до 34 недель ( $p < 0,05$  во всех случаях).

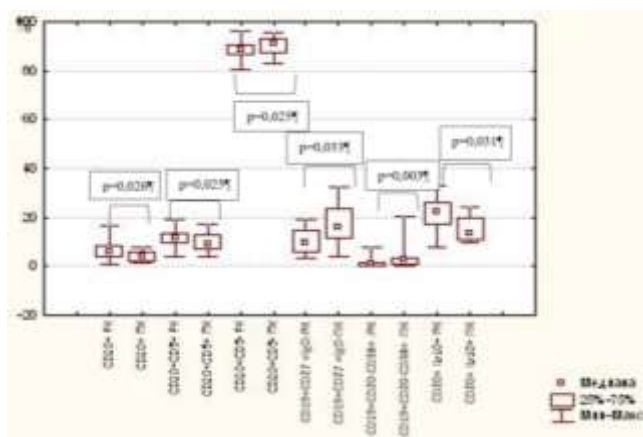


Рисунок 15 – Содержание периферических В-лимфоцитов у женщин в группах контроля в сроке гестации до 34-х и после 34-х недель

Проведен анализ относительного содержания популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови женщин с ПЭ и группы контроля в сроке гестации от 24-х до 34-х недель (табл. 20). В изучаемых группах достоверных различий в содержании CD19+ и CD20+ клеток отмечено не было (контроль: CD19+ – 4,75 (3,38–6,90) %, CD20+ – 5,90 (4,20–8,20) %; ПЭ: CD19+ – 4,79 (3,18–7,25,8) %, CD20+: 4,60 (2,68–7,60) %;  $p > 0,05$  во всех случаях). У пациенток с ранней ПЭ выявлено достоверное повышение уровня CD20+CD5+-клеток по сравнению с контролем и, соответственно, достоверное снижение уровня CD20+CD5- лимфоцитов (контроль CD20+CD5+: 11,35 (9,48–13,23) %, CD20+CD5-: 88,65 (86,78–90,53) %; ПЭ CD20+CD5+: 13,85 (10,10–22,03) %, CD20+CD5-: 86,45 (77,98–89,90) %,  $p = 0,045$  и  $p = 0,046$  соответственно).

Таблица 20 – Содержание субпопуляций В-клеток в периферической крови женщин с ранним началом преэклампсии

Показатель, %	Контроль до 34-х недель	ПЭ до 34-х недель
CD19+CD20-CD38+	0,55 (0,32–1,35)	3,70 (1,73–8,20) $p = 0,000$
CD19+CD27+IgD±	25,10 (17,45–30,15)	39,00 (26,30–43,90) $p = 0,003$
CD19+CD27+IgD+	10,65 (9,33–12,70)	19,20 (6,10–24,30)
CD19+CD27+IgD-	9,9 (5,80–14,50)	19,00 (14,15–30,60) $p = 0,003$
CD20+IL-10+	22,60 (17,25–25,70)	15,60 (12,40–19,00)

Примечание. Me (Q25%–Q75%):  $p$  – уровень значимости различий при сравнении с контролем.

В изучаемых группах достоверных различий в содержании CD19+CD27+IgD+ и CD20+IL-10+-клеток отмечено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). Для женщин с ранним началом ПЭ характерно повышение уровня CD20-CD38+ плазмоцитов ( $p = 0,000$ ) и CD27+IgD $\pm$ -клеток памяти ( $p = 0,003$ ) в популяции CD19+ клеток по сравнению с группой контроля. Эти изменения определялись увеличением доли CD27+IgD- «переключенных» В-клеток памяти в группе обследуемых с ранней ПЭ по сравнению с группой контроля на этом сроке гестации ( $p = 0,003$ ).

Нами проанализировано относительное содержание популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови женщин с ПЭ и группой контроля в сроке гестации после 34-х недель (табл. 21). У пациенток с поздней ПЭ отсутствовали различия в относительном содержании CD19+ и CD20+ лимфоцитов по сравнению с группой контроля (контроль CD19+: 4,70 (3,55–5,75) %, CD20+: 4,00 (2,50–5,60) %; ПЭ CD19+: 4,05 (2,75–6,98) %, CD20+: 4,85 (2,78–7,10) %;  $p > 0,05$  во всех случаях). Содержание CD5+ клеток в популяции CD20+ В-лимфоцитов в группах пациенток с поздней ПЭ было достоверно выше по сравнению с группой контроля (контроль CD20+CD5+: 8,85 (6,98–12,08) %, ПЭ: 21,20 (14,95–24,18) %,  $p = 0,000$ ). Противоположные изменения были выявлены в содержании CD20+CD5- в исследуемых группах (контроль CD20+CD5-: 91,15 (77,93–93,03) %, ПЭ: 78,80 (75,83–85,05) %,  $p = 0,000$ ).

Таблица 21 – Содержание субпопуляций В-клеток в периферической крови женщин с поздним началом преэклампсии

Показатель,%	Контроль после 34-х недель	ПЭ после 34-х недель
CD19+CD20-CD38+	2,60 (0,90–3,60)	3,60 (1,80–8,60)
CD19+CD27+IgD $\pm$	27,70 (23,90–39,40)	33,95 (22,95–37,95)
CD19+CD27+IgD+	13,50 (9,20–18,70)	12,55 (6,98–15,05)
CD19+CD27+IgD-	16,20 (11,93–22,65)	19,20 (14,93–21,70)
CD20+IL-10+	13,70 (11,05–19,85)	21,00 (17,10–24,00)

У пациенток с поздней ПЭ достоверных различий в относительном содержании CD19+CD27+IgD±, CD19+CD27+IgD+, CD19+CD27+IgD- и CD20+IL-10+ клеток отмечено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Проведен анализ относительного содержания популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови женщин с поздним началом ПЭ (после 34-й недели гестации) по сравнению с ранним началом (до 34-й) (рис. 16).

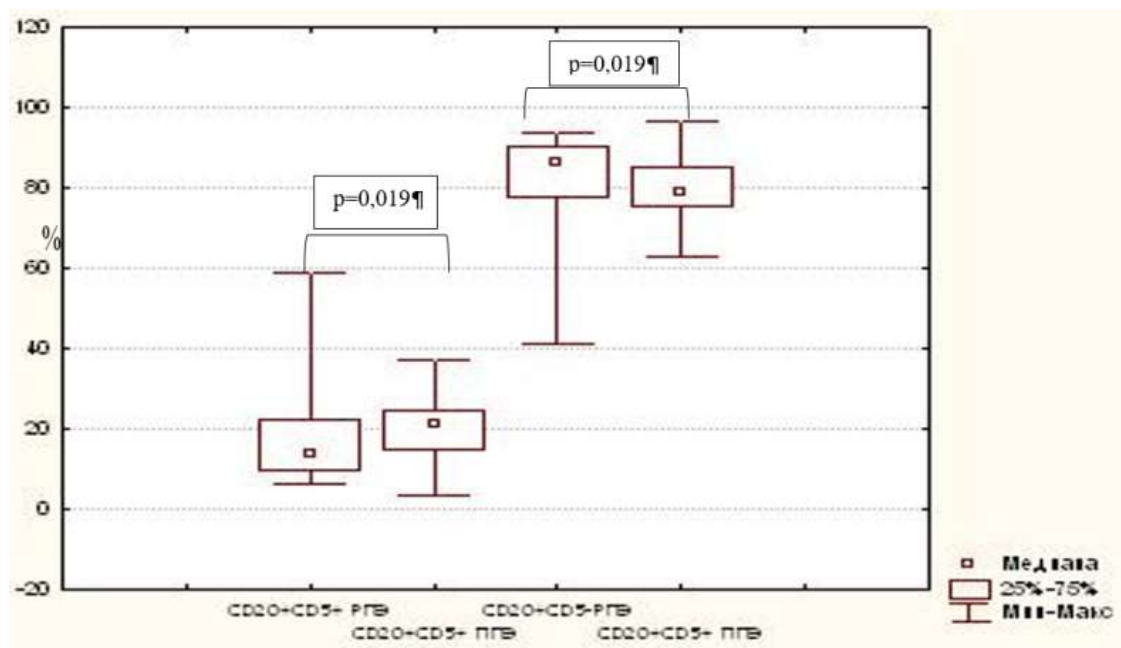


Рисунок 16 – Относительное содержание В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией с поздним началом (после 34-й недели гестации) по сравнению с ранним началом (до 34-й недели гестации)

Различия в относительном содержании CD19+ и CD20+ лимфоцитов между группами пациенток с ранней и поздней ПЭ отсутствовали ( $p > 0,05$  во всех случаях). Уровень CD5+ клеток при сравнении ранней и поздней ПЭ был достоверно выше у пациенток с поздним дебютом заболевания ( $p = 0,019$ ). Обратная динамика изменений выявлена в уровне CD20+CD5- лимфоцитов. Достоверных различий в относительном содержании CD20+IL-10+, CD19+CD20-CD38+, CD19+CD27+IgD+ и CD19+CD27+IgD- клеток в группах с ранней и поздней ПЭ не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таким образом, у женщин с ранней ПЭ отмечались наибольшие изменения в характере дифференцировки В-лимфоцитов по сравнению с контролем и при ПЭ,

развившейся в более поздние сроки. Однако значимых различий исследуемых показателей в группах с ранним и поздним началом ПЭ не установлено.

Функциональную активность В-клеток оценивали по содержанию в сыворотке периферической крови обследуемых иммуноглобулинов классов А, М и G, а также по уровню циркулирующих иммунных комплексов (табл. 23).

У всех беременных с гипертензивными расстройствами было снижено сывороточное содержание IgM по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$  во всех случаях). Этот показатель не имел достоверных различий во всех группах женщин с гипертензивными расстройствами при беременности ( $p > 0,05$  во всех случаях). У женщин с ПЭ различной степени тяжести в периферической крови отмечалось достоверное снижение уровня IgG по сравнению с показателями в контрольной группе ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$  и  $p = 0,049$  соответственно). Сывороточное содержание IgG было достоверно более высоким в группе беременных с ХАГ по сравнению с пациентками с ПЭ, а также с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p < 0,05$  в обоих случаях) (табл. 22).

Сывороточный уровень IgA у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза не имел достоверных различий по сравнению с показателями в контрольной группе ( $p > 0,05$  во всех случаях) и не различалось между собой в группах с ХАГ, с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p > 0,05$ ). Однако у женщин с ТПЭ сывороточное содержание IgA было выше, чем в группе с ПЭ средней тяжести ( $p = 0,039$ ) (табл. 23).

Содержание ЦИК в периферической крови не имело достоверных различий у пациенток с гипертензивными расстройствами относительно группы контроля и не различалось между собой в группах с ХАГ, с ХАГ и присоединившейся ПЭ, с ПЭ ( $p > 0,05$ ). Но при ПЭ средней тяжести содержание ЦИК было достоверно ниже по сравнению с таковым в группе контроля и у обследуемых с ТПЭ ( $p = 0,011$  и  $p = 0,018$ ) (табл. 23).

Таблица 22 – Сывороточное содержание иммуноглобулинов классов А, М и G, циркулирующих иммунных комплексов у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности различного генеза

Показатель	Группы обследованных					
	Контроль n = 53	1-я (ХАГ) n = 39	2-я (ПЭ с ХАГ) n = 35	3-я (ПЭ) n = 53	3а (ПЭ средней тяжести) n = 30	3б (ТПЭ) n = 23
IgG, г/л	13,98 (10,1–16,7)	15,61 (13,25–17,63)	12,5 (8,77–14,94) p2 = 0,001	10,12 (7,52–12,89) p1 = 0,001 p2 = 0,000	9,99 (7,60–12,34) p1 = 0,002	11,51 (7,60–14,47) p1 = 0,049
IgA, г/л	2,24 (1,93–3,08)	2,36 (1,84–2,95)	2,59 (1,85–3,045)	2,27 (1,9–2,82)	2,11 (1,84–2,51)	2,53 (2,00–3,14) p3 = 0,039
IgM, г/л	2,5 (1,71–2,78)	1,87 (1,15–2,6) p1 = 0,006	1,83 (1,22–2,56) p1 = 0,011	1,64 (1,16–2,46) p1 = 0,000	1,70 (1,03–2,43) p1 = 0,002	1,49 (1,24–2,57) p1 = 0,145
ЦИК, %	2,5 (1–4,5)	1 (0–3)	2 (1–3,5)	2 (0–3)	1 (0–2) p1 = 0,011	2,5 (1–4,5) p3 = 0,018

Примечание. Ме (Q25%–Q75%): p1 – уровень значимости различий при сравнении с контролем, p2 – уровень значимости различий при сравнении с ХАГ, p3 – уровень значимости различий при сравнении с ПЭ средней тяжести.

Следовательно, для всех групп женщин с гипертензивными расстройствами при беременности независимо от генеза было характерно: достоверное повышение уровня CD20+CD5+, CD19+CD20-CD38+, CD19+CD27+IgD± клеток и снижение количества CD20+IL-10+ и IgM по сравнению с группой контроля.

Сывороточное содержание IgG было достоверно выше у пациенток с ХАГ по сравнению с обследуемыми групп с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ.

Женщины с ТПЭ по сравнению с обследуемыми с ПЭ средней тяжести в имели повышенный уровень CD20+CD5-, IgA и ЦИК. Содержание CD20+IL-10+ было достоверно ниже у пациенток с ТПЭ по сравнению с ПЭ средней тяжести.

Анализируя исследуемые параметры у беременных с ПЭ средней тяжести в зависимости от эффективности проводимой терапии при отсутствии эффекта от

лечения наблюдалось повышение уровня CD20+CD5+ клеток в общей популяции В-лимфоцитов и снижение содержания IL-10-продуцирующих клеток в популяции CD20+ лимфоцитов (CD20+IL-10+).

Нами был проведен корреляционный анализ клинических проявлений ПЭ и содержания различных популяций В-лимфоцитов в венозной крови у беременных. Учитывая, что основными клиническими критериями оценки степени тяжести ПЭ являются уровни АД и суточной протеинурии, эти характеристики были использованы в корреляционном анализе.

В группе пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ была выявлена положительная прямая корреляционная связь между значениями среднего АД при поступлении пациенток в стационар клиники и уровнем CD20+ клеток ( $r = 0,469$ ;  $p = 0,005$ ) (рис. 17 и 18).

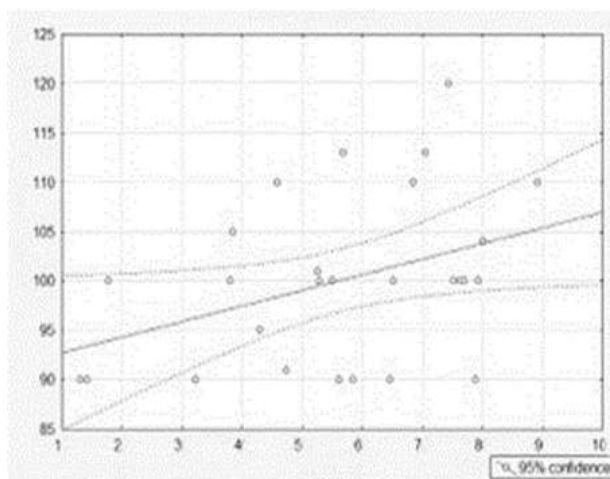


Рисунок 17 – Корреляционная связь между средним артериальным давлением и уровнем CD20+ у пациенток с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии

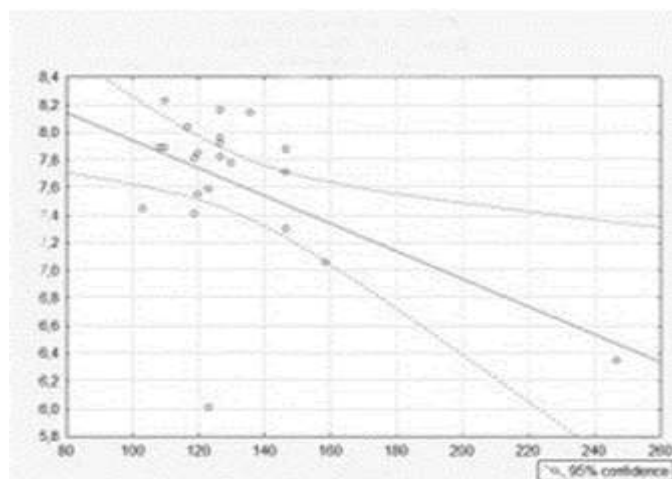


Рисунок 18 – Корреляционная связь между систолическим артериальным давлением и CD20+IL-10 у пациенток с преэклампсией средней тяжести

Также у пациенток с ПЭ средней тяжести выявлена отрицательная корреляционная связь между САД и уровнем CD20+IL-10+клеток ( $r = -0,600$ ,  $p = 0,033$ ). В то время как у беременных с ТПЭ – положительная корреляционная связь между уровнем CD19+CD20-CD38+ клеток и значением среднего АД, САД



и ДАД при поступлении ( $r = 0,560$ ;  $r = 0,550$  и  $r = 0,570$  соответственно,  $p < 0,05$  во всех случаях).

Проведенный корреляционный анализ между показателями СРПВ, отражающими жесткость сосудистой стенки, и содержанием В-лимфоцитов в группе пациенток с гипертензивными расстройствами показал положительную прямую корреляционную связь высокой силы между СРПВм и уровнем CD20+ клеток ( $r = 0,893$ ;  $p = 0,000$ ) (рис. 19 и 20).

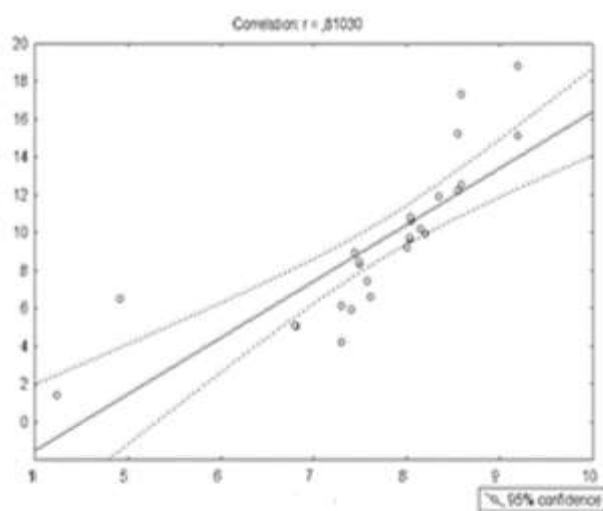


Рисунок 19 – Корреляционная связь между уровнем CD20+CD5+-клеток и скоростью распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа у пациенток с преэклампсией средней тяжести

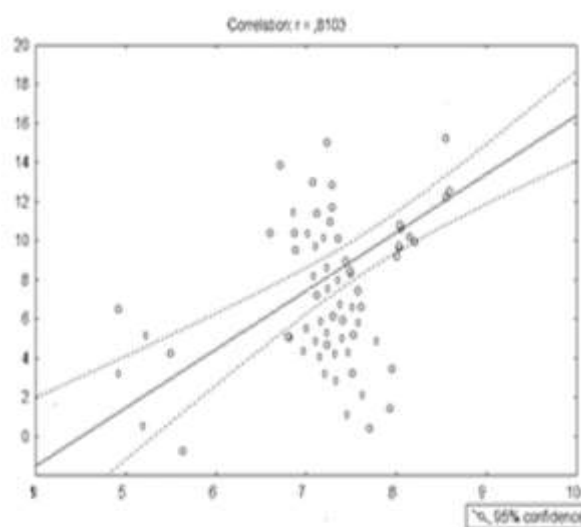


Рисунок 20 – Корреляционная связь между CD27+IgD± В-клеток памяти и скоростью распространения пульсовой волны по артериям эластического типа у пациенток с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии

В группе женщин с ПЭ средней тяжести существовала прямая корреляционная связь высокой силы между содержанием CD20+CD5+ клеток и СРПВм ( $r = 0,882$ ,  $p = 0,00$ ). Кроме того, установлена прямая корреляционная связь высокой силы между уровнем CD27+IgD± В-клеток памяти и СРПВэ у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $r = 0,811$ ,  $p = 0,000$ ).

## 5.2. Содержание цитокинов, регулирующих дифференцировку и функциональную активность В-лимфоцитов в периферической крови беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

С целью уточнения механизмов, определяющих изменения характера дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных, нами было проведено исследование сывороточного содержания ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и ИЛ-15 (табл. 23).

Таблица 23 – Содержание интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и ИЛ-15 в сыворотке периферической крови беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

Содержание интерлейкинов, %	Группы обследованных					
	Контроль n = 53	1-я (ХАГ) n = 39	2-я (ПЭ с ХАГ) n = 35	3-я (ПЭ) n = 53	3а (ПЭ средней тяжести) n = 30	3б (ТПЭ) n = 23
ИЛ-2	19,02 (17,54–21,83)	13,87 (7,01–17,12) p1 = 0,001	7,13 (1,89–15,62) p1 = 0,000	12,59 (3,36–17,16) p1 = 0,000	12,59 (9,61–17,47) p1 = 0,002	11,04 (2,35–16,51) p1 = 0,003
ИЛ-5	0,00 (0,00–0,00)	0,00 (0,00–0,65)	0,00 (0,00–2,33) p3 = 0,039	2,71 (0,00–5,29) p1 = 0,000 p2 = 0,003	1,47 (0,00–5,44) p1 = 0,026	3,10 (1,47–5,14) p1 = 0,000
ИЛ-9	52,09 (47,12–79,44)	73,74 (42,88–85,15)	82,19 (50,31–107,9)	97,74 (71,88–124,5) p1 = 0,004 p2 = 0,009	93,41 (64,45–109,5)	97,74 (79,12–127,6) p1 = 0,002
ИЛ-13	0,07 (0,00–1,47)	0,00 (0,00–0,81)	0,95 (0,07–3,21) p2 = 0,017	2,78 (0,68–6,39) p1 = 0,004 p2 = 0,000	2,01 (0,22–13,77) p1 = 0,046	3,28 (0,95–3,77) p1 = 0,002
ИЛ-15	71,65 (61,41–85,92)	50,92 (19,31–71,45) p1 = 0,045	24,68 (0,00–56,38) p1 = 0,000	42,49 (14,73–70,14) p1 = 0,000	45,82 (29,48–68,01) p1 = 0,001	28,33 (2,28–72,02) p1 = 0,003

*Примечание.* Ме (Q25%–Q75%): уровень значимости различий при сравнении: р1 – с контролем, р2 –с ХАГ, р3 – с ПЭ.

Проведенное исследование показало, что сывороточный уровень IL-2 был достоверно снижен во всех группах женщин с гипертензивными расстройствами по сравнению с показателями в контрольной группе ( $p < 0,05$  во всех случаях). При этом достоверных различий в сывороточном содержании IL-2 между группами беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза не отмечено ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Сывороточный уровень IL-5 был достоверно выше у женщин с ПЭ, в том числе с ПЭ средней тяжести и ТПЭ, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$  во всех случаях). При анализе сывороточного содержания IL-5 между группами обследуемых с гипертензивными расстройствами различного генеза было выявлено достоверное его повышение у пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ ( $p = 0,003$  и  $p = 0,039$  соответственно).

Сывороточное содержание IL-9 было достоверно выше в группе пациенток с ПЭ за счет обследуемых с ТПЭ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,004$  и  $p = 0,002$ ). Уровень IL-9 был достоверно ниже в группе пациенток с ХАГ по сравнению с женщинами с ПЭ ( $p = 0,009$ ).

У пациенток с ПЭ, в том числе различной степени тяжести, сывороточное содержание IL-13 было достоверно выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$  во всех случаях). У пациенток с ПЭ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ уровень IL-13 был достоверно выше по сравнению с женщинами с ХАГ ( $p = 0,000$  и  $p = 0,017$  соответственно).

Сывороточное содержание IL-15 было достоверно снижено у всех пациенток с гипертензивными расстройствами по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, для всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности было характерно снижение сывороточного уровня IL-2 и IL-15. У пациенток с ПЭ отмечено повышение сывороточного содержания IL-5, IL-9 и IL-13. Установлено, что повышение уровня IL-9 у беременных с ПЭ было в основном за счет пациенток с ТПЭ. Для обследуемых с ХАГ, в отличие от женщин с ПЭ, характерно снижение сывороточного содержания IL-5, IL-9

и ПЛ-13. В свою очередь для пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ – снижение сывороточного содержания ПЛ-5 по сравнению с группой с ПЭ.

## Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на то, что в последние десятилетия проводятся многочисленные и глубокие исследования, посвященные патогенезу гипертензивных расстройств при беременности, эта проблема остается до конца не изученной, в то время как повышение АД при беременности является одним из самых важных вопросов современного акушерства [282].

Гипертензивные расстройства во время беременности – глобальная проблема общественного здравоохранения во всех странах [213]. Гипертензия осложняет до 10 % всех беременностей и повышает риск неблагоприятных исходов для плода, новорожденного и матери, включая преждевременные роды, ЗВУР, перинатальную смерть, острую почечную или печеночную недостаточность, дородовое и послеродовое кровотечение и материнскую смерть [244]. Всемирная организация здравоохранения сообщает, что 14,0 % случаев материнской смертности в мире связаны с гипертоническими расстройствами во время беременности [263].

В нашей работе было проведено обследование 295 беременных в сроках 24–41 неделя. Группу контроля составили 72 пациенток, в основную группу вошли 223 женщины с различными формами АГ. Все пациентки с АГ были распределены на группы (согласно МКБ-Х): в 1-ю вошли 83 женщины с ХАГ (код по МКБ-Х – О10.0), во 2-ю – 44 пациентки с ХАГ и присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х – О11), в 3-ю – 96 беременных с ПЭ (код по МКБ-Х – О14). Пациентки 3-й группы с ПЭ были дополнительно распределены на подгруппы в зависимости от степени тяжести ПЭ: 51 женщина с ПЭ средней тяжести (код по МКБ-Х – О14.0) и 45 – с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х – О14.1), а также 47 пациенток с ранней ПЭ и 49 беременных с поздней ПЭ.

Обследуемые находились в возрастном интервале от 18 до 47 лет. Средний возраст женщин, имевших ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, был достоверно выше, чем в группе контроля, причем чаще встречались беременные

в возрасте 36 лет и старше. По данным литературы, у женщин в возрастной категории 35 и старше вероятность развития ПЭ увеличивается в 4,5 раза по сравнению с таковой у женщин в возрасте 25–29 лет [88, 158, 181, 219, 280].

По нашим данным, неработающие пациентки чаще встречались в группе с ПЭ (ОШ – 2,49; ДИ 1,13–5,79) по сравнению с группой контроля, а также в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с пациентками с ХАГ (ОШ – 3,58; ДИ 1,59–8,23,  $p = 0,003$ ). Следует отметить, что наличие среднего образования повышало риск развития ПЭ в 2,05 раза (ОШ – 2,05; ДИ 1,1–3,88), что согласуется с данными литературы, где отмечено, что ПЭ распространена среди женщин с низким социально-экономическим статусом, чему способствует развитие тревожно-депрессивного синдрома, недостаток физической активности, недостаточное поступление в пищу незаменимых аминокислот и микроэлементов [241, 283].

Табакокурение беременных в 3 раза повышало вероятность развития ПЭ (ОШ – 3,0; ДИ 1,253–8,031) по сравнению с пациентками без гипертензивных расстройств. Причем обследуемые с ТПЭ курили достоверно чаще, чем женщины с ПЭ средней тяжести, что согласуется с литературными данными [181, 243].

Нами установлено, что экстрагенитальная патология чаще встречалась у обследуемых с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой, кроме того, экстрагенитальная патология также ухудшает течение гестационного процесса [12, 39, 163]. По нашим данным, инфекционные заболевания в анамнезе чаще встречались у обследуемых с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ. Перенесенная мочекаменная болезнь у пациенток с ХАГ в 9,9 раза увеличивала риск присоединения ПЭ в течение беременности (ОШ – 9,9; ДИ 2,23–70,4). В исследованиях последних лет было показано, что значительная часть нарушений функции сосудов, почек, сердца и повреждений головного мозга, сопровождающих гипертензию, опосредуется воспалением в них. Одной из причин развития воспалительных реакций может быть инфекционный процесс. В экспериментальной работе было описано, что бактериальный агент вызывает системное воспаление, стимулирует развитие гипертензии и протеинурии, а на

уровне плаценты – недостаточную инвазию трофобласта и нарушение ремоделирования спиральных артерий, идентичные таковым при ПЭ. В литературе имеются сведения о частоте выявления маркеров активного инфекционного процесса при ПЭ [60, 85]. В свою очередь воспалительные заболевания мочевыделительных путей приводят к развитию или усугублению системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции за счёт прямого повреждающего воздействия инфекционных агентов на сосудистую стенку [133,177, 214].

У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ в анамнезе чаще имелся хронический бронхит, что в 2,4 раза увеличивало риск развития ПЭ у женщин с ХАГ (ОШ – 2,4; ДИ 1,076–5,77), что согласуется с результатами проведенных ранее исследований [6].

В ходе анализа полученных нами данных было отмечено, что у женщин с гипертензивными расстройствами ожирение встречалось чаще, чем у нормотензивных пациенток. Общая прибавка массы тела за период беременности составила от 5 до 15 кг. А максимальная прибавка массы тела за период беременности была выявлена у пациенток с ПЭ. В литературе описано, что ПЭ характеризуется генерализованной воспалительной системной реакцией, заключающейся в дисфункции эндотелиальных клеток. Жировая ткань является гормонально-активной тканью и производит несколько медиаторов воспаления, которые могут влиять на функцию эндотелия, делая организм женщины более уязвимым для развития ПЭ. Следовательно, не только ожирение, но и чрезмерная прибавка в весе во время беременности могут обусловить повышение концентрации воспалительных факторов и тем самым предрасполагать к развитию ПЭ [177, 181, 256, 258, 276]. Также было выявлено, что ожирение чаще диагностировалось в подгруппе с поздней ПЭ по сравнению с беременными с ранней ПЭ ( $p = 0,04$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [200, 285].

Женщины с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, принявшие участие в нашем исследовании, чаще имели наследственную предрасположенность к ГБ

по сравнению с группой контроля и беременными с ПЭ, а также к СД по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными литературы. Было описано, что у беременных, в анамнезе родственников которых имелась хроническая гипертензия, более чем в два раза повышался риск развития ПЭ (ОШ – 2,1; ДИ 1,06–4,21). А вероятность формирования ПЭ у женщин с семейным анамнезом по СД увеличивала этот риск более чем в два раза (ОШ – 2,35; ДИ 1,07–5,20) [40, 181].

Анализ частоты оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза показал, что их чаще имели пациентки с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля. Операции в анамнезе в 3,32 раза увеличивали риск развития ПЭ (ОШ – 3,32; ДИ 1,48–7,93). Возможно, данные различия связаны с возрастным составом пациенток в этой группе и распространенной на сегодняшний день тенденцией «позднего материнства». По статистике, за последние 10–15 лет произошло повышение среднего возраста рожаящих женщин, имеющих отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, на фоне которого беременность протекает с осложнениями [40].

Проведенный нами ретроспективный анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что у женщин с ХАГ чаще встречались миома матки, первичное бесплодие и один медицинский аборт в анамнезе по сравнению с обследуемыми из группы контроля. Согласно данным крупного когортного исследования, проведенного в Китае (2021), миома матки может являться фактором риска повышения АД при беременности. Описано, что механизм данного осложнения заключается в том, что молекулы, секретируемые лейомиомой, тромбоксан А<sub>2</sub> и эндотелин-, связанные с эндотелиальной дисфункцией, вызывают воспаление и окислительный стресс [294].

По нашим результатам, анамнез пациенток с ПЭ чаще был отягощен неопухолевыми заболеваниями шейки матки, двумя медицинскими абортами и внематочной беременностью, что согласуется с литературными данными. По мнению многих ученых, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез



считается одним из факторов риска развития гипертензивных расстройств во время беременности [2, 34].

Изучая паритет беременности обследованных нами женщин, мы установили, что пациентки в группе с ПЭ чаще были первобеременными. По данным недавно проведенного систематического обзора (2020), риск формирования ПЭ у первородящих женщин увеличивается в 3 раза [2, 34].

В другом обзоре сообщалось, что этот повышенный шанс развития ПЭ сохраняется даже после поправки на другие факторы риска, такие как возраст матери, раса и ИМТ, а суммарное скорректированное ОШ составило 2,71 (ДИ 1,96–3,74) [285].

В ходе динамического анализа АД у обследованных нами беременных на амбулаторном этапе, а также на момент поступления в стационар было выявлено, что в основной группе уровень САД, ДАД и среднего АД был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. На момент поступления в стационар САД, превышающее 160 мм рт. ст., и ДАД выше 110 мм рт. ст. чаще фиксировались у беременных с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, по сравнению с группой контроля и пациентками с ХАГ ( $p < 0,05$  во всех случаях). Сравнительный анализ уровня протеинурии в разовой порции мочи при поступлении, а также суточной протеинурии в стационаре были выше в группе с ПЭ по сравнению с беременными с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Полученные нами результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований [122, 132].

Среди осложнений беременности у женщин с ПЭ достоверно чаще встречалась заболеваемость ОРЗ в первом и втором триместрах в отличие от женщин с неосложненной беременностью. При этом риск развития ПЭ повышался в 3,58 раза (ОШ – 3,58; ДИ 1,42–10,16), в 15,98 раза (ОШ – 15,98; ДИ 2,79–344,4) соответственно. В ранее проведенных исследованиях описана ассоциативная связь ТПЭ с системными инфекционными процессами у матери. Перенесенные инфекции могут способствовать появлению системной воспалительной реакции, что в свою очередь приводит к различным осложнениям беременности, в том числе к ПЭ [42, 214, 105].

Согласно данным ультразвукового исследования, развитие ПН чаще имело место в третьем триместре беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля. У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ риск развития ПН повышался в 3,95 раза (ОШ – 3,95; ДИ 1,78–8,97) по сравнению с группой ХАГ, а у женщин с ПЭ – в 24,56 раза (ОШ – 24,56; ДИ 7,97–104,7) по сравнению с группой контроля. Развитие ПЭ у беременных в 13,9 раза (ОШ – 13,9; ДИ 3,62–990,98) увеличивало риск развития ЗРП по сравнению с группой контроля, в то время как присоединение ПЭ к ХАГ увеличивало риск ЗРП в 3,8 раза (ОШ – 3,8; ДИ 1,3–12,0) по сравнению с группой ХАГ. По данным литературы, нарушение плацентации проявляется у матери в виде нарушения ремоделирования спиральных артерий плаценты, снижения перфузии, что приводит к ишемии плаценты. Впоследствии такая плацента высвобождает антиангиогенные и провоспалительные факторы, такие как цитокины, активные формы кислорода и аутоантитела к рецептору ангиотензина II типа 1 (АТ1-АА) в кровотоке матери. Эти факторы вызывают активацию эндотелиальной системы и сужение сосудов. Происходит усиление системного воспаления и инсулинорезистентности в плаценте из-за ограничения переноса кислорода и питательных веществ и окислительного стресса; нарушения в функциональной системе мать – плацента – плод и приводят к ограничению роста плода [174, 251]. Ученые описывают, что ПН и внутриутробное страдание плода при ПЭ – результат нарушения процессов дифференцировки и инвазии ворсин хориона, приводящих к гипоперфузии плодово-плацентарного комплекса [245].

При анализе развития ПЭ у женщин с ХАГ в зависимости от приема антигипертензивной терапии на амбулаторном этапе, нами было установлено, что отсутствие терапии у пациенток с ХАГ увеличивало риск присоединения ПЭ в 5,42 раза (ОШ – 5,42; ДИ 2,47–12,29), что согласуется с данными литературы [198].

Анализируя исходы беременностей обследованных нами было установлено, что развитие ПЭ увеличивает риск преждевременных родов в 78,4 раза (ОШ – 78,4; ДИ 21,02–505,0) по сравнению с группой контроля, а при

присоединении ПЭ к ХАГ – в 13,7 раза (ОШ – 13,7; ДИ 5,637–35,5) по сравнению с группой ХАГ. При этом оперативными родами чаще завершились беременность у пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ. Кесарево сечение достоверно чаще было проведено в группе с ПЭ в 85,1 % случаев (ОШ – 6,94; ДИ 3,33–15,02), а с ПЭ на фоне ХАГ – 88,6 % (ОШ – 9,42; ДИ 3,45–29,95) в отличие от беременных контрольной группы. Кесарево сечение достоверно чаще проводилось пациенткам с ТПЭ (100 %) по сравнению с женщинами с ПЭ средней тяжести (74,0 %). Основными показаниями к оперативному родоразрешению у пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, являлись неэффективность лечения и утяжеление ПЭ. Полученные нами данные согласуются с литературными [89, 134, 167].

Анализ состояния новорожденных показал, что недоношенные дети, нуждающиеся после рождения в интенсивной терапии, имеющие наиболее низкие баллы по шкале Downs и маршрутизированные в детскую реанимацию из родильного зала, чаще рождались у пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, по сравнению с группой контроля. У беременных с ТПЭ частота рождения недоношенных детей была выше, чем у женщин с ПЭ средней тяжести. Развитие ПЭ у пациенток увеличивало риск рождения недоношенных детей в 78,48 раза (ОШ – 78,48; ДИ 21,02–505) по сравнению с группой контроля, а присоединение ПЭ у женщин с ХАГ – в 13,71 раза (ОШ – 13,71; ДИ 5,63–35,5) по сравнению с пациентками с ХАГ.

Анализ состояния здоровья детей, рождённых от женщин с ПЭ, позволил подтвердить сведения, опубликованные в других научных работ [145, 167, 208].

Было установлено, что наличие ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ, повышало риск рождения детей с перинатальной патологией в 4,7 раза (ОШ – 4,7; ДИ 2,46–9,21) и в 3 раза (ОШ – 3,0; ДИ 1,38–6,72) соответственно; умеренная асфиксия при рождении диагностирована в 18,5 % случаев в группе с ПЭ (ОШ – 12,7; ДИ 2,02–288,1) и в 19,2 % – в группе с ПЭ на фоне ХАГ (ОШ – 10,3; ДИ 1,3–252,8); ЗРП – у 47,1 % пациенток с ПЭ (ОШ – 30,36; ДИ 7,74–201,3) и у 34,6% женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ (ОШ – 6,36; ДИ 2,59–16,77). Также было отмечено, что при присоединении ПЭ к ХАГ в 6,6 раза

повышался риск рождения детей с врожденной пневмонией (ОШ – 6,6; ДИ 2,3–21,6).

Нами было установлено, что у пациенток с ХАГ при присоединении ПЭ вероятность рождения детей с пневмонией возрастала в 6,64 раза (ОШ – 6,64; ДИ 2,33–21,66).

Наличие перинатальной патологии достоверно чаще встречалось у пациенток с ПЭ. По нашим данным, беременные с гипертензивными расстройствами, в частности с ПЭ, входят в группу повышенного риска по перинатальной патологии, что согласуется с мнением других ученых [134, 161, 220]. Отрицательное влияние гипертензивных расстройств на внутриутробное состояние плода и течение неонатального периода не вызывает сомнений

Таким образом, анализ исходов беременностей обследуемых и состояния новорожденных показал, что развитие ПЭ и её присоединение к ХАГ повышает риск преждевременных родов (ОШ – 78,4 и 13,7 соответственно); необходимости оперативного родоразрешения (ОШ – 6,9 и 5,6), формирования перинатальной патологии (ОШ – 4,7 и 3,0), в том числе умеренной асфиксии при рождении (ОШ – 12,72 и 10,32) и ЗРП (ОШ – 30,3 и 6,3). Присоединение ПЭ к ХАГ дополнительно повышает риск развития дыхательных нарушений, таких как врожденная пневмония (ОШ – 6,6).

Ведущим диагностическим симптомом гипертензивных нарушений является АГ. АД – это динамический физиологический параметр, на который влияют поведенческие, эмоциональные факторы и условия окружающей среды. Суточные колебания АД представляют собой сумму ответов на внешние прессорные стимулы, спонтанные и регуляторные колебания, связанные с влиянием центральной нервной системы, механическими силами, создаваемыми дыханием, и эффектами гуморальных и местных вазомоторных явлений [127].

Традиционные разовые измерения АД не дают представления о его суточных колебаниях и затрудняют диагностику АГ при беременности, подбор антигипертензивной терапии, а также на оценку адекватности и эффективности

лечения. Круглосуточный амбулаторный мониторинг АД представляет собой золотой стандарт диагностики гипертонии и оценки контроля над ней [150].

В последние годы во многих исследованиях отмечается тенденция к расширению объема анализируемых данных, полученных при помощи СМАД. Это связано с тем, что даже при нормальных средних уровнях АД более подробный анализ показателей СМАД может выявить факторы, повышающие риск сердечно-сосудистой смерти и заболеваемости [5].

СМАД у беременных также может помочь спрогнозировать развитие ПЭ и эклампсии. Использование СМАД во время беременности наиболее информативно для исключения гипертонии белого халата, распространенность которой составила около 30% в исследовании Bellomo et al. Этим женщинам не потребуется назначение гипотензивных препаратов без какого-либо влияния на исход беременности [172, 236].

Проведенный нами анализ результатов СМАД у обследованных показал, что женщины с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ имели достоверно более высокие САД и ДАД относительно пациенток с ХАГ. Эти данные согласуются с результатами В. С. Чулкова (2014). Для объективной оценки данных СМАД и получаемой терапии целесообразно использовать среднесуточные показатели, т. к. их изменения имеют прямую связь с клиническим течением ПЭ [110].

По нашим данным, у пациенток с ПЭ чаще регистрировалось повышение средненочного САД по сравнению с группой ХАГ. В литературе имеются указания на отсутствие или недостаточное снижение АД в ночное время, которое ассоциируется с высокой частотой кардиальной, церебральной и почечной симптоматики [10, 14].

У пациенток с ПЭ нами был зарегистрирован максимальный уровень протеинурии в разовой порции мочи по сравнению с остальными группами обследуемых.

У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, принявших участие в исследовании, показатель среднего ПАД был достоверно выше по сравнению с обследуемыми с ПЭ. Известно, что ПАД отражает взаимодействие между

сократительной функцией ЛЖ и растяжимостью аорты, а также с величиной волны отражения. ПАД – показатель реального возраста артерий, отображает увеличение жесткости магистральных сосудов [10].

По нашим данным, у женщин с тяжелой ПЭ значения ПАД независимо от временного интервала (за сутки, день, ночь) были выше по сравнению с таковыми у пациенток с ПЭ средней тяжести. Значение высокого ПАД в развитии ПЭ было освещено в большом проспективном исследовании, которое включало в себя 576 беременных. Согласно приведенным данным, среднесуточное ПАД в сроке 30 недель ассоциировано с риском развития ПЭ у беременных с АГ [10].

В группе пациенток с ХАГ преимущественно встречались беременные с высоким нормальным АД и принадлежали к двум типам суточного ритма АД: «dippers» – 20 (34,4 %) – по САД и 16 (27,5%) – по ДАД, «non-dippers» – 26 (44,8 %) – по САД и 27 (46,5 %) – по ДАД. W. Rojo-Contreras et al. (2014) получили аналогичные данные. Так, в их исследовании у 56 % беременных с ХАГ по результатам СМАД не было отмечено снижения САД в ночное время, а у 43,75 % – снижения ДАД. Важно отметить, что 50 % беременных с ХАГ категории «non-dipper» получали длительно действующие антигипертензивные препараты, и у них достигался контроль среднесуточного АД. Можно предположить, что, несмотря на контролируемое лечение ХАГ, у беременных сохраняется высокий риск развития инсульта и других сосудистых осложнений за счет отсутствия снижения АД в ночное время [10]. В нашем исследовании СИ ДАД «over-dipper» достоверно преобладал в группе пациенток с ХАГ по сравнению с ПЭ. В литературе описано, что снижение и повышение СИ, проявления устойчивых ночных подъемов АД опасны для беременных как факторы повреждения органов-мишеней, миокардиальных и церебральных «катастроф» [10].

Среди обследуемых с ПЭ и ХАГ с присоединившееся ПЭ преобладали пациентки с СИ САД non-dipper и night-peaker, СИ ДАД non-dipper, night-peaker. Аналогичные результаты были получены при оценке типов суточных кривых колебаний АД в исследовании В. С. Чулкова (2014) [82].

Корреляционный анализ, проведенный Э. Х. Ахметзяновой (2006), показал, что между частотой выявления профиля «non-dipper» и наличием признаков ПЭ при беременности имеются прямые, сильной степени связи [8, 14]. Также, по данным литературы, наиболее неблагоприятным суточным профилем, при котором чаще встречаются хроническая фетоплацентарная недостаточность и преждевременные роды, а также осложнения у плода/новорожденного, является тип «night-peaker» [14]. По полученным нами клиническим данным, у пациенток в группах с ПЭ, где преобладал тип «night-peaker», наиболее часто встречались недоношенные дети.

У пациенток с поздней ПЭ было выявлено достоверное повышение СНС САД. Данный параметр может быть дифференциально-диагностическим критерием ранней и поздней ПЭ (AUC – 0,791). Значение СНС САД более 1,1 % соответствует диагностическому критерию поздней ПЭ. Поэтому оценка суточного профиля в ряде случаев может использоваться в качестве дополнительного критерия в плане диагностики различных форм АГ.

По полученным нами данным, показатели нагрузки повышенным давлением (ИБ и ИП САД и ДАД в дневное и ночное время) были достоверно выше во всех рассматриваемых группах с ПЭ, относительно группы с ХАГ. По мнению ученых, показатель «нагрузки давлением» имеет высокое прогностическое значение, давая представления о времени, в течение которого сердце работает с двойной нагрузкой [59]. Имеются сведения, что повышение нагрузки давлением является неблагоприятным фактором в отношении прогноза осложнений беременности, так как способствует развитию ПН, утяжелению симптомов ПЭ, внутриутробной гипоксии и ЗРП [53, 59]. Нами установлено, что у пациенток с ПЭ достоверно чаще развивалась ПН и ЗРП по сравнению с обследуемыми из группы контроля.

По нашим данным, в группах женщин со средней и тяжелой ПЭ выявлено, что ИВ САД, ИП САД, а также среднее ПАД было статистически значимо выше у пациенток с ТПЭ. В литературе есть сведения, что выраженность изменений таких параметров СМАД возрастает с увеличением степени тяжести ПЭ [110].

Полученные данные согласуются с данными ранее проведенных исследований, что параметры ИВ САД в утреннее время, СИ ДАД, среднее ПАД были выше у женщин с ПЭ, чем у беременных без признаков ПЭ [8, 10, 26].

У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, принявших участие в исследовании, утренний подъем по Карио был достоверно выше по сравнению с обследуемыми с ХАГ ( $p = 0,017$ ). Нами был проведен ROC-анализ полученных данных и в результате мы выявили, что утренний подъем по Карио можно использовать в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ (AUC – 0,774, чувствительность – 80,0 %, специфичность – 62,3 %. При данном показателе более 18 мм рт. ст. диагностируют ХАГ с присоединившейся ПЭ.

Риск неблагоприятных событий в ранние утренние часы, в том числе ПЭ, обусловлен, по нашим данным, более выраженным максимальным подъемом САД и ДАД утром у беременных с гипертензивным синдромом и ПЭ. Предполагается, что значительный подъем АД в утренние часы у беременных с АГ и ПЭ обусловлен модуляцией вегетативной нервной системы в течение суток, характеризующейся активацией симпатического звена в ночное время и в утренние часы, как показано в работе S. M. Musa et al. (2016). Необходимость оценки уровня АД в ранние утренние часы обусловлена тем, что в этот период происходит наибольшее число инфарктов миокарда, мозговых инсультов, нарушений ритма, приводящих к внезапной смерти [74].

На наш взгляд, СМАД является высокоинформативным методом диагностики гипертензивных нарушений, позволяет изучать АД в ночные часы у беременных с АГ, а также способствует проведению дифференциальной диагностики гипертензивных нарушений при беременности.

АГ – ключевой фактор развития структурно-функциональных нарушений сосудистого русла [73]. Структурные изменения стенок сосудов, сопровождающиеся увеличением их жесткости и сужением просвета, во многом определяют патологические гипертензивные реакции. СРПВ в значительной степени зависит от растяжимости сосудов. По эластичным сосудам пульсовая



волна распространяется медленнее, и наоборот, чем больше жесткость сосуда, тем выше СРПВ [72].

Анализ полученных нами значений, отражающих жесткость сосудистой стенки, показал, что во всех обследуемых группах женщин с гипертензивными расстройствами при поступлении в стационар средние значения СРПВм и СРПВэ, а также Ем и Еэ были выше относительно контрольной группы. Эти данные полностью согласуются с результатами, полученными Е. А. Рокотянской [80, 97].

Нами установлено, что у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ СРПВэ и Еэ, а также Ео были выше по сравнению с пациентками с ПЭ. Полученные результаты согласуются с данными литературы, где описано, что снижение эластичности артериальной стенки наиболее выражено при сочетании ПЭ с ХАГ [53]. Повышенная СРПВэ является независимым предиктором высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациенток с гипертензией [97].

На основании полученных нами данных исследования эластических свойств сосудистой стенки у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ был проведен ROC-анализ. Установлено, что СРПВэ и Еэ являются дифференциально-диагностическими критериями ПЭ на фоне ХАГ. СРПВэ более 7,15 м/с соответствует диагностическому критерию ПЭ на фоне ХАГ, а равное 7,15 м/с и менее – ПЭ (AUC – 0,708, чувствительность – 76,2 %, специфичность – 63,0 %). При Еэ более 6,81 дин/см<sup>5</sup> диагностируют ХАГ с присоединением ПЭ; менее или равно 6,81 дин/см<sup>5</sup> – ПЭ (AUC – 0,687, чувствительность – 85,0 %, специфичность – 66,7 %).

Анализ эластических свойств сосудов у пациенток с ПЭ средней тяжести и ТПЭ показал, что у женщин с ТПЭ СРПВм и Ем были выше, чем у беременных с ПЭ средней тяжести. Обращает на себя внимание, что при ПЭ изменения в сосудистом русле определяются в сосудах мышечного типа, наиболее подверженных влиянию различных факторов. На данный момент исследований СРПВм недостаточно. Ряд авторов предполагает, что повышение СРПВм является показателем эндотелиальной дисфункции, которая прогрессирует в

зависимости от тяжести ПЭ [80, 81, 84]. Возможно, изменения сосудов мышечного типа происходят по действием повышенного АД. Это заключение можно сделать на основании проведенного нами корреляционного анализа. В группе с ТПЭ нами были выявлены прямые положительные корреляционные связи умеренной силы между СРПВм и средним АД при поступлении ( $r = 0,521$ ,  $p = 0,004$ ), ДАД при поступлении ( $r = 0,551$ ,  $p = 0,002$ ). Е. А. Новичковой (2009) по данным СМАД также были выявлены корреляционные связи между СРПВм и повышением средних значений ДАД в дневное время у пациенток с гипертензивными расстройствами [75]. А в исследованиях С. Д. Маянской (2015) увеличение жесткости артериальной стенки приводит к повышению САД и увеличению СРПВ [66]. В основе патогенеза увеличения жесткости артериальной стенки лежит повышение САД, вследствие чего происходит уменьшение расширения крупных артерий эластического типа в систолу, а также увеличение потребности миокарда в кислороде и конечного систолического напряжения стенки ЛЖ. Кроме этого, повышение жесткости сосудистой стенки может привести к нарушению коронарного кровообращения во время диастолы [129].

По данным ROC-анализа, СРПВм является дополнительным дифференциально-диагностическим критерием между ПЭ средней тяжести и ТПЭ. При СРПВм более 7,92 м/с диагностируют тяжёлую ПЭ; менее или равном 7,92 м/с – ПЭ средней тяжести (AUC – 0,726, чувствительность – 64,0 %, специфичность – 75,9 %).

СРПВм и Ем у обследуемых с ранней ПЭ были выше по сравнению с группой с поздней ПЭ. Существует мнение, что ПЭ с ранним началом связана с повышенной жесткостью артерий и сужением сосудов, которые наблюдаются до развития клинических проявлений [129, 147].

В ряде работ описано, что СРПВэ увеличивается у женщин с ранней ПЭ уже на 23-й неделе беременности. Возможно, изменения сосудистой стенки, выявленные в нашем исследовании, были более поздними и проявляются на более поздних этапах гестации, в конце второго и в третьем триместрах. В настоящее время этот вопрос в литературе описан скудно. По данным ROC-анализа, в

качестве дополнительных диагностических критериев ранней ПЭ определены показатели СРПВм и Ем. При значениях СРПВм более 7,9 м/с диагностировали раннюю ПЭ; менее или равно 7,9 м/с – позднюю ПЭ (AUC – 0,725, чувствительность – 81,8 %, специфичность – 54,1 %). При Ем более 5,55 дин/см<sup>5</sup> диагностировалась ранняя ПЭ; менее или равно 5,5 дин/см<sup>5</sup> – поздняя ПЭ (чувствительность – 66,7 %, специфичность – 66,6 %, AUC – 0,749).

Несмотря на то, что в литературе широко обсуждаются факторы и механизмы, способствующие развитию гипертензивных расстройств у беременных, единая картина патогенеза этих осложнений беременности еще не сложилась. Однако несомненной представляется значительная роль иммунных реакций в этом процессе. Установлено, что практически все типы клеток иммунной системы, включая естественные киллеры, Т-хелперы типа 1 или 2 (Th1/Th2) и регуляторные Т-клетки (Treg), а также продуцируемые ими многочисленные цитокины вовлекаются в механизмы развития гипертензивных расстройств при беременности и связанных с ними осложнений [266].

Активацию клеток иммунной системы у беременных с гипертензивными расстройствами в большинстве работ связывают с высоким уровнем микрочастиц плацентарного и плодового происхождения, поступающих в материнский кровоток [180], и последующим развитием воспалительной реакции [16, 259].

Роль В-клеток в формировании гипертензивных нарушений при беременности остается менее исследованной [183, 193, 202, 215, 234, 266, 265].

Отсутствуют данные об изменении уровня В-лимфоцитов и их функциональной активности у беременных с ХАГ, не проводилась подробная оценка дифференцировки В-клеток при различных формах гипертензивных расстройств у беременных, не исследовалась взаимосвязь клинических проявлений гипертензивных расстройств с состоянием В-клеточного иммунитета. В связи с этим в нашем исследовании мы оценили дифференцировку и функциональную активность В-клеток с учетом различных форм гипертензивных расстройств у беременных, степени тяжести и сроков клинических проявлений патологии, а также эффективности проводимой терапии.

По нашим данным, относительное содержание CD19<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитов у всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности достоверных изменений по сравнению с группой контроля и между собой не имело. Но экспериментальными исследованиями С. Т. Chan (2014) были представлены непосредственные доказательства участия В-клеток в развитии гипертонии [234]. На модели крыс линии RUPP с пониженной перфузией плаценты было показано, что применение препарата Ритуксимаб, используемого для подавления проникновения В-лимфоцитов в кровотоки и секреции антител, приводит к ослаблению гипертонии [266]. У мышей линии BAFF-R<sup>-/-</sup>, у которых нет зрелых В-клеток, САД не повышалось в ответ на Ang II, а ослаблялось [232].

Проведенный нами анализ корреляционных связей показал наличие положительной связи высокой силы между уровнем CD20<sup>+</sup> клеток и СРПВм во всех группах беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. В то же время положительная корреляционная связь между уровнем CD20<sup>+</sup> клеток и значениями среднего АД при поступлении пациенток в стационар ( $r = 0,469$ ,  $p = 0,005$ ) была выявлена только в группе пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, что указывает на роль этих клеток в развитии ПЭ у женщин с ранее существовавшей АГ. СРПВ зависит от морфологического строения сосуда (эластический или мышечный типы), его диаметра или поперечного сечения просвета, жесткости сосудистой стенки, состояния свертывающей и противосвертывающей систем крови, нарушения липидного и углеводного обменов, возраста пациента, АД, ЧСС, антропометрических данных и ряда других показателей [37], в том числе развитием системной воспалительной реакции [68]. Многие авторы проводят аналогию между патогенезом ПЭ и системной воспалительной реакцией (SIRS) [205].

Наши данные позволяют предположить, что иммунологические реакции, обусловленные активацией В-лимфоцитов, играют важную роль в изменении структуры и сопутствующем воспалении сосудистой стенки [215]. Вероятно, одним из факторов, активирующих В-лимфоциты, может быть их способность связывать и фагоцитировать СТБМ [284].

В-лимфоциты можно охарактеризовать как В1- или В2-клетки, каждая из которых имеет различные роли в иммунных реакциях [225].

В нашем исследовании анализ содержания популяций В1- (CD20+CD5+) и В2-клеток (CD20+CD5-) в венозной крови пациенток показал увеличение уровня В1-клеток во всех исследуемых группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой. Данное увеличение было наиболее выраженным при ПЭ средней тяжести и при позднем начале ПЭ. В проведенных ранее исследованиях имелись данные о том, что количество В1-клеток в периферической крови женщин с ПЭ значительно увеличено по сравнению с таковым при неосложненном течении беременности [266], однако достоверное увеличение количества В1-клеток у пациенток с ПЭ средней тяжести по сравнению с ТПЭ и при позднем начале ПЭ было показано впервые в наших исследованиях. Кроме того, впервые было выявлено увеличение уровня В1-клеток у беременных с ХАГ. Некоторые исследователи приводят данные о повышенной инфильтрации плацентарных тканей В1-лимфоцитами [38, 155].

Как известно, В1-клетки являются основным источником естественных антител [266].

Циркулирующие в организме в большом количестве естественные антитела прежде всего выполняют функцию распознавания антигенов, участвуя в поддержании гомеостаза в организме [33]. Естественные антитела представляют собой продукт В1(CD5+)-клеток и являются низкоаффинными иммуноглобулинами, циркулирующими в биологических средах [223] и вырабатываемыми IgG, IgM, IgA [289]. Одной из функций естественных антител является защита организма от вирусных и бактериальных инфекций [289]. Некоторые исследователи отмечали, что для женщин с ПЭ характерна повышенная частота выявления маркеров активной уреэплазменной и хламидийной инфекции [170, 214, 257]. Кроме того, было показано, что этиологическую роль в развитии ПЭ могут играть так называемые «спящие микробы» в крови и/или в тканях [214].

Возможно, более высокий уровень В1 у женщин с умеренным течением ПЭ определяет более эффективную антибактериальную защиту по сравнению с женщинами в группе с тяжелым течением ПЭ и, соответственно, меньшую тяжесть патологических процессов.

Однако, как правило, аутоантитела описываются в литературе как участники патологического процесса. Все чаще высказывается мнение о роли аутоиммунных реакций в различных органах-мишенях при гипертензии у беременных, рассматривается патогенетическая роль аутоантител и иммунных комплексов в повреждении эндотелия сосудов и развитии чрезмерного провоспалительного ответа [108].

Известно, что ряд бактериальных инфекционных агентов (*U. urealyticum*, *M. hominis*) могут инициировать аутоиммунные реакции [177], так как они способны вступать в межмембранное взаимодействие с пораженной клеткой, при котором возможен обмен отдельными мембранными компонентами [23, 46]. В результате этого нарушается процесс распознавания антигенов и начинается выработка антител против собственных клеток [7, 245]. Можно предположить, что у беременных с гипертензивными расстройствами на фоне воспалительного иммунного ответа бактериальное инфицирование может стимулировать чрезмерную активацию В-клеток и изменять характер дифференцировки В1-лимфоцитов. Это может способствовать поражению собственных тканей в различных органах-мишенях, тем самым провоцируя утяжеление ПЭ. По некоторым данным, аутоантитела различной специфичности встречаются у 94 % женщин с ПЭ. Причем тяжелая ПЭ отличается наиболее выраженными сдвигами в содержании аутоантител [46]. В литературе отмечена высокая частота генитальной инфекции в первом триместре у пациенток с ПЭ, причем с наибольшей частотой они выявляются у женщин с развившейся тяжелой ПЭ [257]. В проведенных ранее исследованиях установлено, что для женщин с ПЭ характерна повышенная частота выявления маркеров активной уреоплазменной инфекции, вируса простого герпеса [170, 214]. Подчеркивается, что и при неосложненной беременности маркеры бактериального инфицирования

встречаются достаточно часто, но патологические реакции не развиваются [56, 18].

В то же время именно у женщин с ПЭ средней тяжести существовала прямая корреляционная связь высокой силы между содержанием V1-клеток и СРПВм. Как известно, величина СРПВ определяется морфологической структурой сосудистой стенки. Большинство исследователей связывают увеличение популяции V1 клеток при ПЭ с активацией аутоиммунных реакций [265]. Вероятно, для женщин с гипертензией высокий уровень В-лимфоцитов и, особенно, V1-клеток в периферической крови в наибольшей степени ассоциируется с развитием воспалительных и аутоиммунных реакций, изменяющих архитектуру сосудов мышечного типа, приносящих кровь к различным органам и тканям. Инфильтрация иммунными клетками может вызвать ремоделирование стенок сосудов с фрагментацией эластина и заменой его коллагеном с разрастанием интимы и уменьшением просвета сосуда и т. д. [153], тем самым способствовать повышению сосудистого сопротивления и развитию гипертонии [155, 222, 264].

Терминальными этапами дифференцировки В-лимфоцитов является формирование эффекторных плазматических клеток, продуцирующих антитела, и В-клеток памяти.

Нами выявлено, что при гипертензивных расстройствах различного генеза по сравнению с показателями группы контроля имелось более высокое содержание CD19+CD20-CD38+ плазмоцитов. Наиболее высокий уровень этих клеток наблюдался у пациенток с ПЭ, в основном за счет женщин с ПЭ средней тяжести. Однако тот факт, что у обследуемых с ТПЭ были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем CD19+CD20-CD38+ клеток и средним АД, САД и ДАД при поступлении ( $r = 0,560$ ,  $r = 0,550$  и  $r = 0,570$  соответственно,  $p < 0,05$  во всех случаях), позволяет предположить наибольшую значимость данной популяции клеток в патогенезе ТПЭ. В литературе имеются сведения о том, что у женщин с ПЭ увеличивается

содержание предшественников плазматических клеток (CD27+CD38+) по сравнению с таковым при неосложненной беременности [183, 156].

Кроме того, в эксперименте *in vitro* стимуляция митогеном приводит к образованию значительно большего процента плазматических клеток у женщин с ПЭ, чем в группе контроля [265].

Полученные нами данные свидетельствуют, что высокий уровень плазмоцитов в периферической крови характерен не только для беременных с ПЭ, но и для пациенток с ранее существовавшей АГ.

Нами был выполнен анализ эффективности проводимой антигипертензивной терапии у пациенток с клиническими проявлениями ПЭ средней тяжести (независимо от наличия ХАГ). Было выявлено достоверное повышение уровня плазматических клеток CD19+CD20-CD38+ в периферической крови беременных с ПЭ средней тяжести с положительным ответом на проводимую антигипертензивную терапию по сравнению с пациентками с отсутствием эффекта от лечения. ROC-анализ позволил установить пороговое значение плазматических клеток CD19+CD20-CD38+, позволяющее диагностировать наличие положительного эффекта от лечения ПЭ средней тяжести, которое составило более 2,8 %, а при значении, равном или менее 2,8 %, ответ от лечения не наблюдался.

В настоящее время сведения о снижении относительного содержания плазматических клеток в периферической крови при патологических процессах, в том числе и у беременных, практически отсутствуют. Мы предполагаем, что отмеченное нами снижение уровня CD19+CD20-CD38+ плазмоцитов в популяции В-клеток у обследуемых нами беременных с отсутствием эффекта от лечения ПЭ средней тяжести может быть связано с их перераспределением (миграцией) в органы-мишени (сосуды, мозг, почки, печень, плаценту). Это приводит к развитию в них иммунопатологического процесса, способствующего утяжелению ПЭ. На основании выявленного критерия относительного содержания плазматических клеток CD19+CD20-CD38+ был разработан «Способ



прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести» (пат. 2752715 от 30.07.2021).

Несмотря на установленное нами повышение содержания плазмоцитов в периферической крови женщин с гипертензивными расстройствами при беременности, ни в одной группе мы не выявили значительного повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов основных классов IgA, IgM, IgG и ЦИК. Более того, по нашим данным, у всех беременных с гипертензивными расстройствами было снижено сывороточное содержание IgM по сравнению с группой контроля. А в группе женщин с ПЭ различной степени тяжести в периферической крови отмечалось снижение уровня IgG и ЦИК по сравнению с показателями в контрольной группе и более низкий уровень сывороточного IgA, чем в группе с тяжелым течением ПЭ.

В нескольких исследованиях сообщается о высоких уровнях антител IgG, IgM и IgA у лиц с тяжелой гипертензией. Другие исследования выявили у пациенток с гипертензией повышение содержания циркулирующих антиэндотелиальных IgG и IgM [137, 138]. В отдельных работах установлена связь повышенного уровня циркулирующего IgM с развитием ПЭ [411], а нарастание тяжести симптомов ПЭ прямо пропорционально повышению содержания ЦИК в сыворотки крови [28, 36].

По данным других авторов, у женщин с развившейся впоследствии ПЭ имелся повышенный сывороточный уровень IgG в первом триместре по сравнению с неосложненным течением беременности, но эти различия нивелировались к третьему триместру [38]. Антиэндотелиальные антитела были идентифицированы у женщин с ПЭ, и, как предполагается, они вносят вклад в развитие эндотелиальной дисфункции [136].

В литературе есть данные об отложениях IgM, IgG в клубочках относительно небольшого числа женщин с ПЭ [116]. В то же время у пациенток с ПЭ наблюдается повышенное отложение IgM в плаценте и повышенные титры естественных IgM и IgG в сыворотке по сравнению с нормальной беременностью,

что предполагает наличие влияния естественных антител после ишемии плаценты [197, 250, 266].

Некоторые авторы считают, что естественные антиэндотелиальные IgM антитела могут оказывать протективное действие на сосуды плаценты [267], так как их связывание с эндотелиоцитами вызывает модификацию эндотелиального фенотипа с активацией сигнальных противовоспалительных путей [229].

Полученные нами данные об отсутствии значительных изменений в сывороточном уровне IgM и снижении содержания IgG при наличии достоверного повышения количества плазматических клеток позволяют предположить, что эти показатели не отражают истинного характера продукции иммуноглобулинов при гипертензивных расстройствах у беременных. Вероятно, продуцируемые антитела и иммунные комплексы у женщин с ПЭ фиксируются в тканях различных органов-мишеней, что может способствовать развитию патологических процессов на локальном уровне, повреждению эндотелия сосудов в виде набухания, пролиферации, разрыхления и отрыва эндотелия от базальной мембраны, ремоделированию почечной ткани. Так, С. Т. Chan (2014) своих исследованиях обнаружил, что при экспериментальной гипертензии уровень IgG заметно увеличивается и накапливается в аортальной адвентиции [232].

В экспериментальных условиях было показано, что ишемия плаценты на модели крыс RUPP приводит к увеличению отложений IgM и комплемента в плаценте, что сопровождается снижением экспрессии регуляторов комплемента. Кроме того, исследования демонстрируют повышенное отложение IgM в плаценте и повышенные титры естественных IgM и IgG в сыворотке при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью, что предполагает роль естественных антител после ишемии плаценты [148]. По данным литературы, течение беременности на фоне патологического уровня антифосфолипидных антител сопровождается более ранним началом (до 30 недель беременности) и более тяжелым течением ПЭ, а также приводит к частому ухудшению состояния плода. Течение ПЭ на фоне патологического уровня антифосфолипидных антител связано с увеличением количества преждевременных родов, рождения детей с морфофункциональной

незрелостью, более частыми перинатальными потерями и осложнением течения беременности и родов, кровотечениями [54, 121].

Установлено, что у женщин с ПЭ, а также в экспериментальных моделях этого заболевания в периферической крови появляются антитела, которые являются агонистами рецептора ангиотензина 1 типа (AT1R) [215]. Эти антитела индуцируют сигнальные пути, приводящие к сужению кровеносных сосудов, к секреции антиангиогенных факторов и циркуляции эндотелиальных микрочастиц [210, 295]. Аутоиммунные реакции с участием данных антител поражают эндотелий сосудов органов-мишеней, в том числе и плаценты.

При ПЭ в мелких сосудах снижена скорость циркуляции крови и есть возможность фиксации ЦИК, содержащих в качестве антигена церебральные белки плода, специфические им антитела и белки системы комплемента [102]. Все эти данные хорошо согласуются с полученными нами результатами о повышенном уровне В1-клеток у женщин с гипертензией при беременности.

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлено, что гипертензивные расстройства различного генеза являются фактором, способствующим осложненному течению беременности и формированию перинатальной патологии у новорожденных. При этом клинические проявления гипертензивных расстройств у беременных ассоциируются с изменением баланса цитокинов, регулирующих пролиферацию (IL-2, IL-15) и дифференцировку (IL-5, IL-9, IL-13) В-клеток, а также с развитием аутоиммунных реакций (В1-клетки), формированием терминально-дифференцированных форм В-клеток (плазмоцитов, В-клеток памяти) и нарушением иммунного надзора со стороны Vreg. Установленные корреляционные связи показали высокую значимость В-лимфоцитов в изменении структуры сосудистой стенки и регуляции давления. Показано, что относительное содержание в периферической крови беременных CD20-CD38<sup>+</sup> клеток в популяции CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов является критерием положительного эффекта от лечения ПЭ средней тяжести.

Некоторые авторы заявляют о том, что при гипертензивных расстройствах у беременных формируется феномен иммунологической памяти [18, 111].

Подтверждением высокой значимости формирования клеток памяти в развитии гипертензивных расстройств у беременных служат данные о высоком риске присоединения ПЭ при последующей беременности у женщин, имевших ПЭ в анамнезе [50, 109]. По данным литературы, риск развития ПЭ при последующих беременностях у таких пациенток увеличивается в 2,9 раза (95% ОШ 1,7–4,9) [40, 55, 101], а процент В-клеток памяти (CD27+CD38-) значительно увеличивается у женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой [183, 188 265, 266].

Нами выявлено повышение относительного содержания В-клеток памяти (CD27-IgD $\pm$ ) в популяции CD19+ В-лимфоцитов у беременных с ХАГ, с ПЭ разной степени тяжести и с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля. Наиболее высокий уровень В-клеток памяти (CD27-IgD $\pm$ ) был характерен для пациенток с существовавшей ранее АГ. У женщин с ХАГ, а также с ПЭ за счет группы пациенток с ПЭ средней тяжести было выявлено повышение относительного содержания «переключенных» В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-). Высокий уровень CD19+CD27+IgD- клеток был характерен для женщин с ранним началом ПЭ по сравнению с нормативными значениями в соответствующий срок гестации. Максимальный уровень этих клеток был выявлен в группе пациенток с ранее существовавшей АГ и присоединившейся ПЭ. Кроме того, нами установлена прямая корреляционная связь между уровнем В-клеток памяти и СРПВэ у пациенток с ПЭ на фоне ХАГ ( $r = 0,811$ ,  $p = 0,000$ ). Это позволяет предположить большую длительность патологических реакций В-клеток у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ на уровне сосудов эластического типа.

Как известно, «переключенные» (Switched) В-клетки памяти развивают высокоспецифичные реакции при повторном контакте с антигеном и способны к быстрому генерированию пула высокоэффекторных плазматических клеток [173, 188, 240]. Вероятно, у женщин с ПЭ формирование клеток памяти происходит еще в ранние сроки беременности, и антигенами, стимулирующими данный процесс, могут быть провоспалительные, антиангиогенные факторы и частицы синцитиотрофобластов. Данный механизм лежит в основе двухэтапной

теории формирования ранней ПЭ [190,136]. Предполагается, что в первой половине беременности в результате неглубокой инвазии трофобласта происходит неполное ремоделирование маточно-плацентарных спиральных артерий. Нарушение плацентарной перфузии, развитие плацентарного и эндоплазматического оксидативного стресса, проявляется в виде гиперсекреции плацентарных провоспалительных и антиангиогенных факторов и повреждения синцитиотрофобласта, что приводит к их попаданию в материнский кровоток. Материнский эндотелий является основной мишенью для этих воспалительных факторов. Последующая системная дисфункция эндотелия и чрезмерная воспалительная реакция сосудов являются особенностями второй стадии ПЭ. В то время как у женщин с ХАГ в формировании пула клеток памяти могут участвовать не только факторы, связанные с беременностью, но и «неоантигены».

Существует предположение, что потенциальными антигенами, активирующими клетки иммунной системы при гипертензии, могут быть подвергнувшиеся оксидативной модификации компоненты базальной мембраны клеток (белки, липиды или нуклеиновые кислоты), а также высвободившиеся в результате гибели клеток внутриклеточные антигены [136,201]. Все они получили название неоантигенов («neoantigens»).

D. G. Harrison (2018) [201] выдвинули гипотезу, что «неоантиген» является медиатором активации иммунных клеток, лежащих в основе гипертензии. Они предположили, что Ang II, катехоламины и альдостерон изначально вызывают умеренное повышение АД, способствующее удержанию натрия, сужению сосудов. Данное повышение АД вызывает механический и окислительный стресс в стенках кровеносных сосудов, а также в почках, что приводит к структурным и химическим модификациям белков и они перестают распознаваться как «собственные», а скорее как «неоантигены». «Неоантигены» активируют адаптивный иммунный ответ, что вызывает воспаление сосудов и почек и обострение гипертензии [130,201].

Увеличение уровня неоантигенов отмечалось при гипертензии в экспериментальных моделях на животных [275]. Представление этих антигенов

антителопрезентующими клетками лимфоцитам приводит к их активации и продукции провоспалительных цитокинов и может способствовать развитию локальных аутоиммунных реакций.

У беременных развитие гипертензивных расстройств ассоциируется со стимуляцией клеток иммунной системы как микровезикулами плацентарного происхождения [25,99,165], так и из неплацентарных источников (нейтрофилов, эндотелиальных клеток, моноцитов, тромбоцитов, эритроцитов) [48].

Следует отметить, что и при неосложненной беременности в периферической крови женщин циркулируют микрочастицы синцитиотрофобласта [18], ремоделирование сосудов и тканей сопровождаются естественным процессом апоптоза с образованием апоптотических антител. Но это не вызывает патологических реакций. Наряду с этим в некоторых работах отмечалась сопоставимая частота выявления маркеров вирусного и бактериального инфицирования при неосложненной беременности и при гипертензивных расстройствах у беременных [77,262]. По данным С. Redman (2015), нормальная беременность вызывает у матери системную воспалительную реакцию, особенно в конце третьего триместра. Это связано с увеличением системного и плацентарного оксидативного стресса по мере прогрессирования беременности с точки зрения циркулирующих маркеров, в том числе окисленных липидов. Окислительный стресс изменяет функции плаценты, вызывает материнские системные изменения – процесс, в котором частицы трофобласта в материнской циркуляции могут играть важную роль [43, 160].

При ПЭ эти изменения более выражены и лежат в основе многих, если не всех, клинических проявлений. В связи с этим особый интерес представило сопоставление результатов исследования содержания регуляторных В-лимфоцитов в периферической крови беременных с гипертензивными расстройствами и без них.

Согласно недавним исследованиям, регуляторные В-клетки (Breg) могут подавлять провоспалительные реакции, секретировав противовоспалительный цитокин ИЛ-10 [148]. Считается, что ИЛ-10 играет важную роль в защите

беременности от неблагоприятных последствий воспалительного стресса во время беременности [148].

При оценке уровня CD20+IL-10+ клеток, составляющих наибольшую часть регуляторных В-лимфоцитов, нами было выявлено достоверное уменьшение этой популяции у пациенток с ХАГ и с ПЭ за счет беременных с ТПЭ по сравнению с женщинами без гипертензивных расстройств. В группе пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ отмечалась выраженная тенденция к уменьшению уровня CD20+IL-10+-клеток. Как показал корреляционный анализ, у пациенток с ПЭ средней тяжести была выявлена отрицательная корреляционная связь между САД и уровнем CD20+IL-10+-клеток ( $r = -0,600$ ,  $p = 0,033$ ). Вероятно, снижение уровня регуляторных В-клеток более значимо в развитии патологических реакций у женщин с умеренным течением ПЭ.

Как известно, регуляторные В-лимфоциты – это подмножество В2-клеток. Возможно, снижение уровня периферических В2-лимфоцитов, отмеченное нами во всех группах беременных с гипертензивными расстройствами, в значительной степени определялось уменьшением популяции регуляторных В-лимфоцитов. Breg подавляют чрезмерные воспалительные реакции, которые способствуют развитию аутоиммунных заболеваний [209]. У женщин с тяжелой ПЭ нами было выявлено статистически значимое снижение содержания CD20+IL-10+ по сравнению с пациентками с ПЭ средней тяжести. Так как действие Breg направлено на подавление чрезмерной воспалительной реакции, возможно, при недостатке этих клеток, как показано результатами нашего исследования, процесс воспаления идет без ограничения, что может проявляться клинически как ТПЭ.

ROC-анализ относительного содержания В1-клеток и IL-10-продуцирующих клеток в популяции Breg CD20+-лимфоцитов позволил установить дополнительные дифференциально-диагностические критерии тяжести ПЭ.

Исследуя факторы, регулирующие дифференцировку и функциональную активность В-клеток у женщин с гипертензивными расстройствами при

беременности, мы оценили сывороточное содержание ряда интерлейкинов: IL-2, IL-5, IL-9, IL-13, IL-15. Для беременных всех групп было характерно снижение в периферической крови уровня IL-2 и IL-15. Эти цитокины имеют значительное структурное и функциональное сходство, являются членами одного суперсемейства IL-2 и играют важную роль в пролиферации В-клеток, усиливают продукцию и секрецию антител [299]. В литературе имеются данные о том, что для IL-2<sup>-/-</sup>мышей характерны экспансия поликлональных В-клеток, а также аутоиммунные заболевания [186], в то время как IL-15<sup>-/-</sup> мыши производят более низкие уровни антител [287]. Эти данные вполне согласуются с результатами наших исследований, выявивших повышение содержания В1-лимфоцитов и снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови женщин с гипертензивными расстройствами при беременности.

Наряду с этим для женщин с впервые развившейся гипертензией при беременности было характерным повышение сывороточного уровня IL-5, IL-9 и IL-13. Ранее было выявлено, что IL-5 действует как фактор дифференцировки В-клеток, стимулируя активированные В-клетки к секреции антител [288]. Экспериментальными исследованиями было доказано, что IL-5 является критическим цитокином для гомеостатической пролиферации В1-лимфоцитов и продукции ими иммуноглобулинов [195].

S. Takatsuka et al. (2018) показали, что IL-9R селективно экспрессируются на клетках В-памяти, а последние могут продуцировать IL-9 во вторичном ответе [195]. Передача сигнала IL-9/IL-9R инициирует развитие В-клеток памяти и способствует их дифференцировке в плазматические клетки при повторном воздействии антигена [195]. Это хорошо согласуется с нашими данными о наиболее высоком уровне плазматических клеток в периферической крови женщин с ПЭ. Кроме того, Y. Wang et al. (2017), используя IL-9R<sup>-/-</sup> мышей показали, что IL-9 необходим для развития зародышевого центра В-клеток памяти [185]. Как известно, IL-13 действует на разных стадиях созревания В-клеток: он усиливает экспрессию антигенов CD23 и МНС класса II на покоящихся В-клетках;



стимулирует пролиферацию В-клеток в сочетании с антителами против Ig и CD40 [246].

Все эти данные свидетельствуют о том, что в периферической крови беременных с гипертензивными расстройствами создается особое цитокиновое микроокружение, способствующее изменению дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов.

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлено, что гипертензивные расстройства различного генеза являются фактором, способствующим осложненному течению беременности и формированию перинатальной патологии у новорожденных. При этом клинические проявления гипертензивных расстройств у беременных ассоциируются с изменением баланса цитокинов регулирующих пролиферацию (IL-2, IL-15) и дифференцировку (IL-5, IL-9, IL-13) В-клеток, а так же с развитием аутоиммунных реакций (В1 клетки), формированием терминально-дифференцированных форм В-клеток (плазмоцитов, В клеток памяти) и нарушение иммунного надзора со стороны Breg. Установленные корреляционные связи показали высокую значимость В-лимфоцитов в изменении структуры сосудистой стенки и регуляции давления. Показано, что относительное содержание в периферической крови беременных CD20-CD38+ клеток в популяции CD19+ В-лимфоцитов является критерием положительного эффекта от лечения ПЭ средней тяжести. (рис. 21).



Рисунок 21 – Роль В-лимфоцитов в патогенетических механизмах гипертензивных расстройств у беременных

## ВЫВОДЫ

1. Развитие преэклампсии и её присоединение к хронической артериальной гипертензии у беременных повышает риск преждевременных родов (ОШ – 78,4 и 13,7 соответственно), оперативного родоразрешения (ОШ – 6,9 и 5,6); задержки роста плода (ОШ – 30,3 и 6,3), перинатальной патологии (ОШ – 4,7 и 3,0), в том числе асфиксии при рождении (ОШ – 12,72 и 10,32). Присоединение преэклампсии к хронической артериальной гипертензии дополнительно повышает риск развития врожденной пневмонии у новорожденных (ОШ – 6,6).
2. Для пациенток с преэклампсией по данным суточного мониторирования артериального давления характерно повышение среднего и максимального систолического и диастолического артериального давления за сутки, показателей нагрузки повышенным в дневное и ночное время за счет группы с тяжелой преэклампсией по сравнению с женщинами с хронической артериальной гипертензией.
3. Для всех пациенток с гипертензивными расстройствами характерно повышение показателей, отражающих жесткость артерий мышечного и эластического типов (скорость распространения пульсовой волны и модуль упругости), наиболее выраженные в группах пациенток с преэклампсией по сравнению с группой контроля.
4. При всех формах гипертензивных расстройств в популяции периферических В-лимфоцитов повышено относительное содержание В1-клеток, плазматических клеток, клеток памяти за счет переключенных клеток и снижен уровень Vreg, IgM, IL-2 и IL-15 в сыворотке крови в отличие от таковых при неосложненном течении беременности. При преэклампсии имеет место снижение уровня IgG и повышение содержания IL-5, IL-9, IL-13.
5. Для женщин с преэклампсией тяжелой степени характерно снижение содержания В1-клеток и Vreg, повышение сывороточного содержания IgA и циркулирующих иммунных комплексов и по сравнению с пациентками с

преэклампсией средней тяжести. У женщин с ранней преэклампсией в популяции В-лимфоцитов снижен уровень В1-лимфоцитов по сравнению с таковым у беременных с поздней преэклампсией.

6. У беременных с гипертензивными расстройствами показатели артериального давления коррелируют: с уровнем В-лимфоцитов при преэклампсии, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии, с уровнем Breg при преэклампсии средней тяжести, с содержанием плазмоцитов при тяжелой преэклампсии. Показатели скорости распространения пульсовой волны коррелируют с содержанием В-клеток, экспрессирующих CD20+, при всех видах гипертензивных расстройств, с уровнем В1-лимфоцитов у беременных с преэклампсией средней тяжести, а скорость распространения пульсовых волн по сосудам эластического типа – с уровнем В-клеток памяти при преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

7. Уровень относительного содержания плазмоцитов более 2,8 % является прогностическим критерием положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести (чувствительность – 83,3 %, специфичность – 93,7 %).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования эффективности лечения женщин с преэклампсией средней тяжести (независимо от исходного уровня артериального давления) рекомендуется определение относительного содержания плазмоцитов (CD19+CD20-CD38+) в периферической венозной крови. При их значении более 2,8 % прогнозируется положительный эффект от лечения, при значении менее или равно 2,8 % – отсутствие ответа на лечение и нарастание симптомов преэклампсии, что определяет акушерскую тактику.
2. В качестве объективного подтверждения диагноза тяжелой преэклампсии рекомендовано определение скорости распространения пульсовой волны: при значении 7,92 м/с диагностируется тяжелая преэклампсия.
3. Для диагностики присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией дополнительно рекомендовано определение: скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа, при значении более 7,15 м/с диагностируется присоединение преэклампсии; модуля упругости по артериям эластического типа, при значении более 6,81 дин/см<sup>5</sup> диагностируется присоединение преэклампсии; утреннего подъема по Карио (по данным суточного мониторирования артериального давления), при значении более 18 мм рт. ст. диагностируется присоединение преэклампсии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ГАГ	гестационная артериальная гипертензия
ГБ	гипертоническая болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ЗРП	задержка роста плода
ИВ	индекс времени
ИМТ	индекс массы тела
ЛЖ	левый желудочек
МАТ	моноклональные антитела
ОР	относительный риск
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ПАД	пульсовое артериальное давление
ПИТ	палата интенсивной терапии
ПН	плацентарная недостаточность
ПЭ	преэклампсия
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СИ	суточный индекс
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
СРПВ <sub>м</sub>	скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа

СРПВэ	скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа
ТПЭ	тяжелая преэклампсия
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
ЧСС	частоты сердечных сокращений
AngII	ангиотензин II
Breg	B-лимфоцит регуляторный
STBM	плацентарные микровезикулы синцитиотрофобластов
Em	модуль упругости артерий мышечного типа
Eэ	модуль упругости артерий эластического типа
Eo	интегральный параметр упругости артериального русла
IL	интерлейкин
Ig	иммуноглобулин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаева, Л. Х. Роль В-лимфоцитов и аутоантител в развитии наружного генитального эндометриоза и связанного с ним бесплодия : дис. ... канд. мед. наук / Абдуллаева Лейла Хосровна. – Иваново, 2018 – 154 с.
2. Айламазян, Э. К. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия» / Э. К. Айламазян, М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 5. – С. 3–9.
3. Аксенова, А. С. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом / А. С. Аксенова, Н. А. Козиолова, М. М. Падруль // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 349–363.
4. Алексеева, Л. Л. Суточное мониторирование артериального давления как метод оценки состояния гемодинамики при беременности с артериальной гипертензией у коренных жительниц Республики Бурятия / Л. Л. Алексеева, М. Р. Мангатаева, Б. Б. Тудупова // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2009. – № 12. – С. 50–54.
5. Андреева, Г. Ф. Сравнительная характеристика нескольких методов оценки артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией / Г. Ф. Андреева, А. Д. Деев, В. М. Горбунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17(6). – С. 5–12.
6. Ассоциативная связь инфекционно-воспалительных заболеваний при беременности и тяжёлой преэклампсии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Л. И. Анохова // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – № 3(3). – С. 9–14.
7. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии / М. М. Зиганшина, Н. В. Шилова, Н. Р. Хасбиуллина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 24–31.
8. Ахметзянова, Э. Х. Методические аспекты определения типа суточного ритма по данным суточного мониторирования артериального давления /



- Э. Х. Ахметзянова // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 3(59). – С.49–53.
9. Ахунова, С. Ю. Практические аспекты метода суточного мониторирования артериального давления / С. Ю. Ахунова, И. П. Кирилюк, С. Н. Прокопьева // Практическая медицина. – 2011. – № 4(52). – С. 141–145.
  10. Блажевич, Е. С. Суточный профиль артериального давления у беременных женщин с артериальной гипертензией в III триместре беременности / Е. С. Блажевич, И. Д. Евтушенко, Р. В. Волков // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2008. – № 4(1). – С. 20–21.
  11. Бородин, А. С. Вариации системного артериального давления человека : учебно-методическое пособие / А. С. Бородин. – Томск, 2011 – 50 с.
  12. Брагина, Т. В. Клинико-патогенетические аспекты течения беременности и состояния плода у пациенток с хроническим пиелонефритом / Т. В. Брагина, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2021. – № 2(77). – С. 53–56.
  13. Взаимосвязь эластических свойств сосудов и медиаторов воспаления при гипертензивных расстройствах у беременных женщин / Е. А. Рокотянская, И. А. Панова, А. В. Кудряшова, О. В. Тихомирова // Лабораторная служба. – 2018. – № 3(2). – С. 161–162.
  14. Влияние суточного профиля артериального давления беременных женщин на течение беременности, родов и рост плода / И. В. Дорогова, В. Д. Усанов, Д. Ю. Бочарников, Е. Л. Тактаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 2(38). – С. 27–33.
  15. Встречаемость и структура вариантов изолированной ночной гипертензии при гестации в зависимости от критериев диагностики артериальной гипертензии / Л. Ф. Бартош, И. С. Бартош, Е. С. Панина, Т. А. Зубкова // Практическая медицина. – 2017. – № 2(103). – С. 45–49.
  16. Выявление микрочастиц лейкоцитарного происхождения в периферической крови при физиологической беременности и при преэклампсии / В. А. Михайлова, О. М. Овчинникова, М. С. Зайнулина [и др.] // Бюллетень

- экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 721–727.
17. Гаврилюк, Е. В. Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции: автореф. дис. д-ра мед. наук / Гаврилюк Евгения Викторовна. – Москва, 2020. – 49 с.
  18. Гасанова, Д. Д. Дифференцировка и функциональная активность Т-хелперов при гипертензивных расстройствах у беременных: дис. ... канд. мед. наук / Гасанова Жанет Дямуровна. – Иваново, 2012. – 172 с.
  19. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии (обзор литературы) / О. В. Сизова, Е. К. Парамонова, Ю. Вольф [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 33–37.
  20. Гипертензивные расстройства во время беременности и отдаленные терапевтические последствия / В. Ф. Долгушина, Е. Г. Сюдюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 13–19.
  21. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 80–114.
  22. Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова [и др.]. – Москва, 2016 – 72 с.
  23. Гончарова, О. А. Ассоциативные связи между микоплазмой и компонентами иммунного ответа у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / О. А. Гончарова // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 7(63). – С. 18–22.

24. Горбунов, В. М. Некоторые вопросы практического использования суточного мониторирования артериального давления / В. М. Горбунов // Клиницист. – 2008. – № 3. – С. 30–39.
25. Грачева, М. И. Тактика ведения беременных с преэклампсией на основании определения уровня внеклеточной ДНК: дис. ... канд. мед. наук / Грачева Мария Ивановна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. – Москва, 2019. – 123 с.
26. Гуменюк, Е. Г. Взаимосвязь особенностей кровообращения фетоплацентарного комплекса и суточного профиля артериального давления у беременных с гипертензивными нарушениями / Е. Г. Гуменюк, Ю. А. Ревзоева, А. А. Ившин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 51–56.
27. Гурьева, В. М. Артериальная гипертензия у беременных (клиника, диагностика, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук / Гурьева Вера Маратовна. – Москва, 2008 – 236 с.
28. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов при лечении преэклампсии / И. И. Иванов, Е. Н. Прочан, М. В. Черипко, Н. В. Косолапова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. 1, № 3–4. – С. 37–42.
29. Доброхотова, Ю. Э. Преэклампсия: от истории до сегодняшнего дня / Ю. Э. Доброхотова, Л. С. Джохадзе, П. А. Кузнецов // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 120–126.
30. Емельянова, Д. И. Особенности центральной гемодинамики при беременности на фоне хронической артериальной гипертензии / Д. И. Емельянова, Н. В. Яговкина, С. А. Дворянский // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 11(182), Вып. 26. – С. 98–101.
31. Ермакова, М. А. Особенности суточного профиля артериального давления при артериальной гипертензии у лиц различных профессий / М. А. Ермакова,

- Л. И. Афтанас, Л. А. Шпагина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, № 3. – С. 92–97.
32. Жилкова, О. В. Показатели суточного мониторинга артериального давления у женщин с осложненным и неосложненным течением беременности / О. В. Жилкова, О. Л. Барбараш, Н. В. Артымук // Acta Biomedica Scientifica. – 2005. – № 5(43). – С. 34–37.
33. Зиганшина, М. М. Естественные антитела как ключевой элемент механизма, поддерживающего гомеостаз в иммунной системе / М. М. Зиганшина, Н. В. Бовин, Г. Т. Сухих // Иммунология. – 2013. – № 5. – С. 277–281.
34. Значение соматической и акушерско-гинекологической патологии в развитии преэклампсии / Е. Г. Сяндюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 102–107.
35. Иванов, В. А. Внутрисосудистые методы исследования в интервенционной кардиологии / В. А. Иванов, М. Ю. Мовсисянц, И. В. Трунин. – Москва : Медпрактика-М, 2008. – 212 с.
36. Иванов, И. И. Значение определения уровня циркулирующих иммунных комплексов в оценке эффективности лечения преэклампсии беременных / И. И. Иванов, Е. Н. Прочан // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4(52). – С. 62–67.
37. Илюхин, О. В. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки / О. В. Илюхин, Ю. М. Лопатин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2006. – № 1(17). – С. 3–8.
38. Иммунные механизмы развития гестоза / Л. В. Посисеева Н. Ю. Сотникова, И. А. Панова [и др.]. – Иваново : «Иваново», 2008. – 240 с.
39. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии / Т. Е. Белокрыницкая, Н. И. Фролова, К. А. Колмакова, В. А. Плетнева // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2. – С. 45–51.

40. Использование нейросетевой технологии для прогнозирования преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, И. Ф. Ясинский [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 151–158.
41. К вопросу о фармакогенетических подходах в лечении артериальной гипертензии у беременных / Е. В. Ших, О. В. Жукова, О. Д. Остроумова, С. С. Шаронова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 22–28.
42. Калиматова, Д. М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях / Д. М. Калиматова, Е. П. Шатунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1(86). – С. 21–25.
43. Карапетян, А. О. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов / А. О. Карапетян, М. О. Баева, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 10–15.
44. Клинико-диагностическое значение определения аутоантител у беременных с преэклампсией / А. А. Мальсагов, С. Г. Цахилова, Н. Ю. Сакварелидзе // Проблемы репродукции. – 2020. – № 26(1). – С. 90–94.
45. Клиническое значение анализа пульсовой волны у беременных: современное состояние проблемы / Ж. Д. Кобалава, В. А. Кичеева, Ю. В. Котовская, В. Е. Радзинский // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 185–190.
46. Клиническое значение определения уровня аутоантител у беременных с преэклампсией / А. А. Мальсагова, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – № 16(6). – С. 81–84.
47. Количественные критерии диагноза артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления / Е. М. Хурс, П. В. Андреев, А. В. Поддубная [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 104–107.
48. Комплексный подход к прогнозированию преэклампсии с учетом молекулярно-генетических и клинических факторов / Н. Е. Кан, Н. В.

- Тютюнник, Л. А. Беднягин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 4. – С. 35–41.
49. Котовская, Ю. В. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // *Артериальная гипертензия*. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 5–12.
50. Курочка, М. П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М. П. Курочка // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 230–234.
51. Ли, О. А. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у женщин с метаболическим синдромом во II триместре беременности / О. А. Ли // *Клиницист*. – 2011. – № 2. – С. 31–35.
52. Ли, О. А. Результаты суточного мониторирования артериального давления у женщин с метаболическим синдромом во II триместре беременности / О. А. Ли // *Лечебное дело*. – 2011. – № 4. – С. 77–83.
53. Лобанова, О. В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у беременных с гипертонической болезнью и преэклампсией / О. В. Лобанова, Ш. Б. Баранов, Л. А. Дубисская // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 6(19). – С. 74–75.
54. Лоскутова, Т. А. Течение преэклампсии на фоне патологической продукции антифосфолипидных антител / Т. А. Лоскутова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1(58). – С. 199–202.
55. Макаров, О. В. Клинические аспекты преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2011. – № 11(4). – С. 29–35.
56. Макаров, О. В. Клиническое значение исследования содержания естественных аутоантител в сыворотке крови при эклампсии / О. В. Макаров, Ю. А. Богатырев, Н. А. Осипова // *Вестник РГМУ*. – 2012. – № 4. – С. 22–26.

57. Макарова, М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких/ М. А. Макарова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109–117.
58. Мамасаидов, Ж. А. Взаимосвязь сосудистой жесткости, центрального давления и параметров отраженной волны с ремоделированием сердца и каротидных артерий у больных эссенциальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук / Мамасаидов Жахонгир Абдимуталибович. – Бишкек, 2018. – 109 с.
59. Манухина, Е. И. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления в прогнозировании развития преэклампсии у беременных с гиперандрогенией и избыточной массой тела / Е. И. Манухина, Н. Ю. Сакварелидзе, А. А. Испас // Клиническая медицина. – 2020. – № 6. – С. 213–217.
60. Маркеры воспалительной реакции дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 10. – С. 692–696.
61. Масленникова, О. М. Состояние сосудистой стенки у беременных женщин с артериальной гипертензией / О. М. Масленникова // Артериальная гипертензия : вчера, сегодня, завтра : сборник тезисов IX Всероссийского конгресса (Иваново, 20–22 марта 2013 г.) / Правительство Ивановской области [и др.]. – Москва, 2013. – С. 36.
62. Материнская гемодинамика и преэклампсия / Т. М. Нагоев, К. Т. Муминова, З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 5–11.
63. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году : методическое письмо [Электронный ресурс] / О. С. Филиппов, Е. В. Гусева, А. И. Малышкина [и др.]. – Москва, 2019 – 99 с. – URL: [https://oblzdrav.volgograd.ru/upload/iblock/79c/Methodicheskoe\\_pismo\\_po\\_MS\\_2018.pdf](https://oblzdrav.volgograd.ru/upload/iblock/79c/Methodicheskoe_pismo_po_MS_2018.pdf) (дата обращения: 05.04.2021).

64. Материнская смертность на современном этапе развития здравоохранения / О. Г. Фролова, М. П. Шувалов, Е. В. Гусева, И. Н. Рябинкина // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 12. – С. 121–124.
65. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г. В. Хлестова, А. О. Карапетян, М. Н. Шакая [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 6. – С. 41–47.
66. Маянская, С. Д. Показатели жесткости сосудистой стенки у молодых лиц с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии/ С. Д. Маянская, И. А. Гребенкина, Е. Б. Лукша // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2015. – № 14(3). – С. 12–17.
67. Метилирование генов TLR2 и ICR IGF2/H19 в плаценте и плазме крови при преэклампсии / Д. А. Борис, А. М. Красный, С. В. Куревлев [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 7. – С. 93–98.
68. Методика измерения каротидно-феморальной, аортально-феморальной скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина, И. В. Кузнецов // *Ліки України*. – 2016. – № 10(206). – С. 22–32.
69. Милягин, В. А. Современные методы определения жесткости сосудов / В. А. Милягин, В. Б. Комиссаров // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 16(2). – С. 134–143.
70. Молокова, Е. А. Оценка показателей суточного профиля артериального давления и механизмов формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с артериальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук / Молокова Елена Анатольевна. – Саратов, 2007 – 150 с.
71. Муминова, К. Т. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами / К. Т. Муминова, З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков // *Гинекология*. – 2019. – № 11(166). – С. 14–21.
72. Назарова, А. В. Характеристика микроциркуляторных расстройств при гипертонической болезни во взаимосвязи с поражением органов–мишеней и



- сопутствующей ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук / Назарова Анастасия Владимировна. – Иваново, 2015. – 130 с.
73. Назарова, О. А. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней / О. А. Назарова, О. М. Масленникова, Ф. Ю. Фомин. – Иваново, 2007. – 96 с.
74. Никишина, И. Д. Прогностическое значение СМАД и динамической эхографии у беременных с артериальной гипертонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Никишина Ирина Дмитриевна. – Москва, 2013. – 24 с.
75. Новичкова, Е. А. Особенности вегетативного статуса, показателей скорости распространения пульсовой волны и суточного профиля артериального давления у беременных с артериальной гипертензией / Е. А. Новичкова, И. Е. Мишина, Т. С. Полятыкина // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2008. – № 7. – С. 396–400.
76. Новичкова, Е. А. Характеристика эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции у женщин с артериальной гипертонией в период беременности : дис. ... канд. мед. наук / Новичкова Елена Александровна. – Иваново, 2009. – 147 с.
77. Особенности дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией и бактериальным инфицированием / А. В. Кудряшова, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 7–13.
78. Особенности метаболомного профиля при преэклампсии / Н. Е. Кан, Н. А. Ломова, Э. Ю. Амирасланов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 82–88.
79. Особенности эластических свойств артерий и вариабельности ритма сердца у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств на фоне антигипертензивной терапии / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, А. И. Малышкина, О. В. Тихомирова // Медицинский альманах. – 2018. – С. 65–71.
80. Особенности эластических свойств сосудов у беременных с различными видами гипертензивных расстройств / И. А. Панова, С. Б. Назаров, Е. А.

- Рокотянская [и др.] // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.- 2015.-№2.– С. 106–107.
81. Особенности эндотелиальной дисфункции у женщин с различными формами гипертензивных расстройств во время беременности и после родов / Е. В. Смирнова, И. А. Панова, С. Б. Назаров, Е. А. Рокотянская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 21–26.
82. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын, В. Ф. Долгушина // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 12. – С. 15–19.
83. Панащатенко, А. С. Состояние эластических свойств сосудов у беременных с гипертензивными расстройствами / А. С. Панащатенко, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, О. В. Тихомирова // Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2020. – С. 116–117.
84. Панова, И. А. Суточный профиль артериального давления и эластические свойства сосудов у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, А. С. Панащатенко, О. В. Тихомирова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 23–28 ИФ 0,473
85. Патогенетические цитокиновые механизмы прогрессирования хронического гломерулонефрита в условиях микоплазменной инфекции / Ж. Д. Семидоцкая, М. А. Власенко, А. П. Браславская, Е. М. Власенко // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 130–133.
86. Патоморфологические изменения в плацентах женщин с хронической артериальной гипертензией и при сочетании гипертензии с преэклампсией / Е. В. Смирнова, Л. В. Кулида, И. А. Панова, А. И. Малышкина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.

87. Показатели сфигмографии при физиологическом течении беременности/ Р. М. Абрамова, А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина, С. Л. Совершаева // Экология человека. – 2011. – № 4. – С. 26–28.
88. Поликарпов, А. В. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ / А. В. Поликарпов, Г. А. Александрова, Т. Ю. Голубева. – Москва, 2018. – С. 73–85.
89. Преждевременные роды: куда двигаться дальше? / И. В. Фомина, В. А. Полякова, Н. В. Пыленко А. К. Абукеримова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 12(66). – С. 124–127.
90. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.: клинические рекомендации /З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков, Г. М. Савельева [и др.]. – Москва, 2021. — 79 с.
91. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции / Р. И. Шалина, Н. К. Касум-заде, А. Г. Коноплянников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 61–70.
92. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии / Л. Р. Зарипова, Т. В. Галина, Т. П. Голикова, А. С. Гондаренко // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2012. – № 6. – С. 15–20.
93. Пронько, Т. П. Артериальная гипертензия и скорость распространения пульсовой волны, возможности медикаментозной коррекции / Т. П. Пронько // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 4. – С. 7–9.
94. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией (обзор) / Л. В. Боровкова, С. О. Колобова, Д. К. Черневский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6(57). – С. 60–64.
95. Пустотина, О. А. Артериальная гипертензия у беременных: диагностика, лечение, профилактика осложнений / О. А. Пустотина // Фарматека. – 2017. – № 3. – С. 12–21.

96. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, О. С. Филиппов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 4. – С. 64–74
97. Рокотянская, Е. А. Патогенетическое обоснование персонафицированной программы ведения беременных женщин при гипертензивных расстройствах : автореф. дис. д-ра мед. наук / Рокотянская Елена Аркадьевна. – Иваново, 2019. – 484 с.
98. Рябоконь, Н. Р. Влияние преэклампсии на физиологические и патологические процессы в сосудах и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний после родов / Н. Р. Рябоконь, Л. В. Кузнецова, И. Е. Зазерская // *Трансляционная медицина*. – 2014. – № 4. – С. 46–50.
99. Серов, В. Н. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией / В. Н. Серов, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 6. – С. 5–10.
100. Сидорова, И. С. Критические формы преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2017. – № 6. – С. 4–8.
101. Сидорова, И. С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 5. – С. 44–49.
102. Сидорова, И. С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплемент опосредованный эндотелиоз / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 5–11.
103. Сидорова, И. С. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017–2018 гг. / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, Е. В. Гусева // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 1. – С. 119–127.

104. Скрипников, А. В. Магнитно-резонансная и рентгеноконтрастная ангиография при облитерирующих поражениях артерий нижних конечностей : дис. ... канд. мед. наук / Скрипников Андрей Владимирович. – Москва, 2014. – 177 с.
105. Смирнова, Е. В. Факторы риска развития преэклампсии разной степени тяжести и исходы беременности / Е. В. Смирнова, И. А. Панова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 54–56.
106. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных / В. Б. Цхай, Н. М. Яметова, М. Я. Домрачева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 49–55.
107. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15(2). – С. 4–19.
108. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией / Е. Г. Сундюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков [и др.] // Вестник ЮУрГУ. – 2013. – № 13(1). – С. 90–94.
109. Султонова, Н. А. Факторы риска развития преэклампсии у беременных и пути её снижения / Н. А. Султонова, Э. Р. Наврузов // Наука молодых.– 2015. – № 2. – С. 2–8.
110. Суточное мониторирование артериального давления в прогнозировании течения гестоза / Р. И. Шалина, Е. В. Лебедев, М. В. Лукашина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 12–16.
111. Сывороточное содержание цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных / А. В. Кудряшова, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, А. С. Панащатенко // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22), № 2. – С. 353–355.

112. Технологии прогнозирования преэклампсии / Е. А. Рокотянская, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Журнал акушерства и гинекологии, неонатологии. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 78–88.
113. Транскрипционно активные синцитиальные агрегаты в материнской циркуляции могут способствовать циркуляции растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 при преэклампсии / А. Раджакумар, А. С. Кердейра, С. Рана [и др.] // Гипертония. – 2012. – № 59. – С. 256–264.
114. Фаткуллина, И. Б. Влияние параметров суточного профиля артериального давления на состояние плода и весо–ростовые показатели новорожденного от матерей с преэклампсией и эссенциальной гипертензией разных этнических групп / И. Б. Фаткуллина // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – № 6. – С. 47–52.
115. Фаткуллина, И. Б. Изменение системной гемодинамики и маточно-плацентарного кровотока у беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией / И. Б. Фаткуллина // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 167–171.
116. Фаткуллина, И. Б. Критерии дифференциальной диагностики артериальной гипертензии при беременности / И. Б. Фаткуллина, Н. В. Протопопова, Л. Л. Алексеева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 37–40.
117. Фролова, М. В. Характеристика периферических В-лимфоцитов у женщин при беременности, осложненной задержкой роста плода: дис. ... канд мед. наук / Фролова Мария Викторовна. – Иваново, 2017 – 160 с.
118. Функциональная диагностика : учебно-методическое пособие ; составитель Б. В. Ожев. – Майкоп, 2015. – 64 с.
119. Характеристика осложнений у плода, течения беременности и родов в зависимости от уровня артериального давления в ночное время / И. С. Бартош, Л. Ф. Бартош, Е. С. Панина, Т. А. Зубкова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 51–58.

120. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии / О. В. Сизова, О. В. Радьков, С. В. Колбасников, Е. К. Парамонова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 6. – С. 25–30.
121. Циркуляция антифосфолипидных антител у пациенток с преэклампсией в анамнезе / Д. Х. Хизроева, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, М. Д. Андреева // Акушерство. Гинекология. Репродуктология. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 91.
122. Чулков, В. С. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендации / В. С. Чулков, А. И. Мартынов, В. А. Кокорин // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 46–54.
123. Шахбазова, Н. А. Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности / Н. А. Шахбазова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 45–50.
124. Эластичность магистральных сосудов у лиц пожилого и старческого возраста с нормотензией / Е. А. Рябихин, М. Е. Можейко, О. А. Назарова, Т. Е. Капустина // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19, № 5–6. – С. 12–16.
125. Эффективность гипотензивной терапии у беременных / В. М. Гурьева, В. А. Петрухин, А. А. Сидорова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2013. – № 2(6). – С. 77–88.
126. 2018 EOK/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / В. Williams, G. Mancia, W. Spiering [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 158–160.
127. 24-Hour blood pressure variability assessed by average real variability: a systematic review and meta-analysis / L. J. Mena, V. G. Felix, J. D. Melgarejo, G. E. Maestre // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. 1–10.

128. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration/ C. Salomon, M. J. Torres, M. Kobayashi [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, Is. 6. – e98667. DOI 10.1371/journal.pone.0098667.
129. A Systematic review of vascular structure and function in pre-eclampsia: non-invasive assessment and mechanistic links / S. Kirolos, M. Skilton, S. Patel, C. Arnott // *Front Cardiovasc Med*. – 2019. – Vol. 6, № 166. – P. 1–15.
130. Abais-Battad, J. M. Hypertension and immunity: mechanisms of T cell activation and pathways of hypertension / J. M. Abais-Battad, N. P. Rudemiller, D. L. Mattson // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2015. – Vol. 24, № 5. – P. 470–474.
131. Aberrant uterine natural killer (nk)-cell expression and altered placental and serum levels of the nk-cell promoting cytokine interleukin-12 in pre-eclampsia / N. Bachmayer, R. R. Hamad, L. Liszka [et al.] // *AJRI*. – 2006. – Vol. 56, Is. 5–6. – P. 292–301.
132. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / J. S. Cnossen, K. C. Vollebregt, N. Vrieze [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336(7653). – P. 1117–1120.
133. Acute pyelonephritis during pregnancy changes the balance of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma // T. Chaiworapongsa, R. Romero, F. Gotsch [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2010. – Vol. 23, Is. 2. – P. 167–178.
134. Amorim, M. MR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for severe pre-eclampsia/ M. MR. Amorim, A. S. R. Souza, L. Katz // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 2017, Is. 10. – CD009430. DOI 10.1002/14651858.CD009430.pub2. (дата обращения 1.03.2021).
135. Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats / J. Theuer, R. Dechend, D. N. Muller [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord*. – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 1–12.



136. Antibodies in the Pathogenesis of Hypertension / C. T. Chan, M. Lieu, B.-H. Toh [et al.] / *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 504045. – P. 1–9.
137. Antiendothelial cell antibody levels in healthy normotensives with high normal blood pressure / D. P. Papadopoulos, T. K. Makris, P. Krespi [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2006. – Vol. 28, Is. 8. – P. 663–667.
138. Antiendothelial cell antibody levels in patients with masked hypertension / D. P. Papadopoulos, T. K. Makris, U. Papazachou [et al.] // *International Journal of Cardiology.* – 2008. – Vol. 130, Is. 3. – P. 405–408.
139. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? / D. M. Tanase, E. M. Gosav, S. Radu [et al.] // *Int J Hypertens.* – 2019. – Vol. 3159283. – P. 1–17.
140. Arterial stiffness and fetal growth in normotensive pregnancy / A. Elvan-Taspinar, A. Franx, M. L. Bots [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2005. – Vol. 18, Is. 3. – P. 337–341.
141. Arterial stiffness, central hemodynamics and wave reflection in normal pregnancy and control nonpregnant women / M. Wykrętowicz, T. Krauze, P. Guzik [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol. 159(1). – P. 49–52.
142. Assessment of maternal vascular stiffness indices in three trimesters of normal pregnancy / A. K. Pandey, S. Siwach, V. Sangwan [et al.] // *Indian J Physiol Pharmacol.* – 2014. – Vol. 58, № 3. – P. 197–205.
143. Association between cytokine profile and transcription factors produced by T-cell subsets in early- and late-onset pre-eclampsia / V. R. Ribeiro, M. Romao-Veiga, G. G. Romagnoli [et al.] // *Immunology.* – 2017. – Vol. 152(1). – P. 163–173.
144. Association between hypertensive disorders of pregnancy and the risk of postpartum hypertension: a cohort study in women with gestational diabetes / L. Wang, J. Leng, H. Liu [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2017. – Vol. 31(11). – P. 725–730.

145. Association between proteinuria and maternal and neonatal outcomes in pre-eclampsia pregnancy: a retrospective observational study / X. Xu, Y. Wang, H. Xu [et al.] // *J Int Med Res.* – 2020. – Vol. 48, № 4. – 0300060520908114. DOI 10.1177/0300060520908114.
146. Ato, D. Brachial-ankle pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, and prognosis / D. Ato // *Vasc Health Risk Manag.* – 2018. – Vol. 14. – P. 321–348.
147. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies / M. B. Franz, M. Burgmann, A. Neubauer [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – Vol. 92, Is.8. – P. 960–966.
148. B cells: the old new players in reproductive immunology / F. Fettke, A. Schumacher, S.-D. Costa, A. C. Zenclussen // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5, № 285. – P. 1–10.
149. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women / L. T. Petla, R. Chikkala, K. S. Ratnakar [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2013. – Vol. 138, № 1. – P. 60–67.
150. Boos, C. J. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes / C. J. Boos, L. Toon, H. Almahdi // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 139. DOI 10.1186/s12872-021-01946-2.
151. Borhis, G. Subversion of the B-cell compartment during parasitic, bacterial, and viral infections / G. Borhis, Y. Richard // *BMC Immunol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 15.
152. Braunthal, S. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment / S. Braunthal, A. Brateanu // *SAGE Open Med.* – 2019. – Vol. 7. – P. 1–15.
153. Caillon, A. Role of immune cells in hypertension / A. Caillon, P. Paradis, E. L. Schiffrin // *Br J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176, № 12. – P. 1818–1828.
154. Carotid artery elasticity decreases during pregnancy – the Cardiovascular Risk in Young Finns study / H. Kärkkäinen, H. Saarelainen, P. Valtonen [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – Vol. 14, № 98. – P. 2–7.

155. CD19+CD5+ B-cell expansion and risk of pre-eclampsia / R. H. Eledel, M. A. Bassuoni, W. M. Radwan [et al.] // *MMJ*. – 2016. – Vol. 29, Is. 2. – P. 319–323.
156. CD19+CD5+-cells as indicators of preeclampsia / F. Jensen, G. Wallukat, F. Herse [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59, № 4. – P. 861–868.
157. CD4+ T helper cells stimulated in response to placental ischemia mediate hypertension during pregnancy / K. Wallace, S. Richards, P. Dhillon [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 949–955.
158. Chang, J. J. Reassessing the Impact of Smoking on Preeclampsia // *Eclampsia: Are There Age and Racial Differences?* / J. J. Chang, J. F. Strauss, J. P. Deshazo [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, Is. 10. – e106446. DOI 10.1371/journal.pone.0106446.
159. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and preeclampsia: expression of Flt-1 and endoglin / D. S. Tannetta, R. A. Dragovic, C. Gardiner // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, Is. 2. – P. e56754. DOI 10.1111/aji.12311.
160. Characterization of B cells in healthy pregnant women from late pregnancy to postpartum: a prospective observational study / J. Lima, C. Martins, M. J. Leandro [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2016. – Vol. 16, № 139. DOI 10.1186/s12884-016-0927-7.
161. Chattopadhyay, S. Fetomaternal outcome in severe preeclamptic women undergoing emergency cesarean section under either general or spinal anesthesia / S. Chattopadhyay, A. Das, S. Pahari // *J Pregnancy*. – 2014. – Vol. 2014, № 325098. DOI 10.1155/2014/325098.
162. Christensen, M. Preeclampsia and arterial stiffness – a 10-year follow up of previous preeclamptic women / M. Christensen, C. J. Kronborg, U. B. Knudsen // *Pregnancy Hypertension // International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2015. – Vol. 5, Is. 1. – P. 72–73.

163. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIIP-study / I. Kersten, A. E. Lange, J. P. Haas [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – Vol. 14, № 75. DOI 10.1186/1471-2393-14-75.
164. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array / A. Szarka, J. Rigó, L. Lázár [et al.] // *BMC Immunol*. – 2010. – Vol. 11, № 59. – P. 1–9.
165. Circulating microparticles in severe preeclampsia / F. K. Marques, F. M. F. Campos, O. A. M. Filho [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2012. – Vol. 414. – P. 253–258.
166. Classical complement pathway activation in the kidneys of women with preeclampsia / M. Penning, J. S. Chua, C. Kooten [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 117–125.
167. Clinical presentation and outcomes of pre-eclampsia and eclampsia at a national hospital, Kenya: A retrospective cohort study / C. Ndwiga, G. Odwe, S. Pooja [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – e0233323. DOI 10.1371/journal.pone.0233323.
168. Comparing oscillometric and tonometric methods to assess pulse wave velocity: a population-based study / R. D. Giorno, C. Troiani, S. Gabutti [et al.] // *Comparative Study Ann Med*. – 2021. – № 53(1). – P. 1–16.
169. Comparison of arterial stiffness in preeclamptic and normotensive pregnant women from a semi-rural region of South Africa / A. Namugowa, J. Iputo, J. Wandabwa [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2017. – Vol. 39, Is. 3. – P. 277–283.
170. Cornelius, D. C. Preeclampsia from inflammation to immunoregulation / D. C. Cornelius // *Clin Med Insights Blood Disord*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1–6.
171. Cutting edge: differential fine-tuning of IL-2- and IL-15-Dependent functions by targeting their common IL-2/15R $\beta$ / $\gamma$ c Receptor / D. Meghnem, S. Morisseau, M. Frutoso [et al.] // *J Immunol June*. – 2017. – Vol. 198, Is. 12. – P. 4563–4568.

172. Dadlani, A. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice / A. Dadlani, K. Madan, J. P. S. Sawhney // *Indian Heart J.* – 2019. – Vol. 71, Is. 1. – P. 91–97. DOI 10.1016/j.ihj.2018.11.015.
173. Davey, A. M. Intrinsic differences in the initiation of B cell receptor signaling favor responses of human IgG(+) memory B cells over IgM(+) naive B cells / A. M. Davey, S. K. Pierce // *J Immunol.* – 2012. – Vol. 188, № 7. – P. 3332–3341.
174. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat / G. Barrientos, M. Pussetto, M. Rose [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 2017. – Vol. 23, Is. 7. – P. 509–519.
175. Early and late onset pre-eclampsia and small for gestational age risk in subsequent pregnancies / T. P. Bernardes, B. W. Mol, A. C. J. Ravelli [et al.] / 2020. – Vol. 15, № 3. – e0230483.
176. Early intervention of long-acting nifedipine GITS reduces brachial-ankle pulse wave velocity and improves arterial stiffness in Chinese patients with mild hypertension: a 24-week, single-arm, open-label, prospective study / J. Zhang, Y. Wang, H. Hu [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 3399–3406.
177. Early-pregnancy weight gain and the risk of preeclampsia: a case-cohort study / L. M. Bodnar, K. P. Himes, B. Abrams [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 14. – P. 205–212.
178. El-Baradie, S. M. Y. Elevated serum levels of interleukin-15, interleukin-16, and human chorionic gonadotropin in women with preeclampsia / S. M. Y. El-Baradie, M. Mahmoud, H. H. Makhlof // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2009. – Vol. 31, Is. 2. – P. 142–148. DOI 10.1016/s1701-2163(16)34098-1.
179. Extracellular Vesicle Heterogeneity: Subpopulations, Isolation Techniques, and Diverse Functions in Cancer Progression / E. Willms, C. Cabañas, I. Mäger [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9, № 738. DOI 10.3389/fimmu.2018.00738

180. Extracellular Vesicles in Feto-Maternal Crosstalk and Pregnancy Disorders / D. Buca, G. Bologna, A. D'Amico [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 1–17.
181. Family history of chronic illness, preterm gestational age and smoking exposure before pregnancy increases the probability of preeclampsia in Omo district in southern Ethiopia: a case-control study / K. Fikadu, F. G. Meskel, F. Getahun [et al.] // *Clin Hypertens.* – 2020. – Vol. 26, № 16. DOI 10.1186/s40885-020-00149-9.
182. Functional capacities of human IgM memory B cells in early inflammatory responses and secondary germinal center reactions / M. Seifert, M. Przekopowicz, S. Taudien [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2015. – Vol. 112, № 6. – P. 546–555.
183. Functional changes of human peripheral B-lymphocytes in pre-eclampsia / A.-H. Liao, L.-P. Liu, W.-P. Ding, L. Zhang // *Am J Reprod Immunol.* – 2009. – Vol. 61, Is. 5. – P. 313–321.
184. Gabriel, F. Cardiovascular effects of the angioten sin type 2 receptor / F. Gabriel, A. Moreira, T. Henriques-Coelho // *Revista Portuguesa de Cardiologia.* – 2014. – Vol. 33, № 07. – P. 439–449.
185. Germinal-center development of memory B-cells driven by IL-9 from follicular helper T cells / Y. Wang, J. Shi, J. Yan [et al.] // *Nat Immunol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 921–930.
186. Gill, N. Interleukin-15 expression affects homeostasis and function of B-cells through NK cell-derived interferon gamma / N. Gill, G. Paltser, A. A. Ashkar // *Cell. Immunol.* – 2009. – Vol. 258, Is. 1. – P.59–64.
187. Harrison, D. G. Vascular inflammatory cells in hypertension / D. G. Harrison, P. J. Marvar, J. M. Titze // *Frontiers in hysiolog, Vascular Physiology.* – 2012. – Vol. 3. – Article 128.
188. Hoffman, W. B. Cells, Antibodies, and More / W. Hoffman, F. G. Lakkis, G. Chalasani // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 137–154.

189. Hollegaard, B. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children / B. Hollegaard, J. A. Lykke, J. J. Boomsma // *Evol Med Public Health*. – 2017. – Vol. 2017, Is 1. – P. 53–66.
190. Huppertz, B. The critical role of abnormal trophoblast development in the etiology of preeclampsia / B. Huppertz // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2018. – Vol. 19, Is. 10. – P. 771–780.
191. Hydrogen peroxide promotes the activation of preeclampsia peripheral T-cells / L. Jingzhu, X. Zhang, C. Wang [et al.] // *Innate Immun*. – 2018. – Vol. 24(4). – P. 203–209.
192. Hypertension in pregnancy and future cardiovascular event risk in siblings / T. L. Weissgerber, S. T. Turner, T. H. Mosley [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol. 27(3). – P. 894–902.
193. Hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: Role of B-lymphocytes / B. LaMarca, K. Wallace, F. Herse [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, Is. 4. – P. 865–871.
194. IL-15 temporally reorients IL-10 biased B-1a cells toward IL-12 expression / A. K. Ghosh, D. Sinha, S. Mukherjee [et al.] // *Cell Mol Immunol*. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 229–239.
195. IL-9 receptor signaling in memory B-cells regulates humoral recall responses / S. Takatsuka, H. Yamada, K. Hanniuda [et al.] // *Nature Immunology*. – 2018. – Vol. 19. – P. 1025–1034.
196. Immunity and Hypertension / R. M. Zhang, K. P. McNerney, A. E. Riek, C. Bernal-Mizrachi // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2021. – Vol. 231, № 1. – e13487.
197. Immunological and biochemical markers in preeclampsia / A. Kestlerová, J. Feyereisl, V. Frisová [et al.] // *J Reprod Immunol*. – 2012. – Vol. 96, Is.1. – P. 90–94.
198. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis / L. M. Webster, F. Conti-Ramsden, P. T. Seed [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6, № 5. – e005526. DOI 10.1161/JAHA.117.005526.

199. Impact of chronic hypertension and antihypertensive treatment on adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis / S. Y. Al Khalaf, É. J. O'Reilly, P. M. Barrett [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10(9). – e018494.
200. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: An individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts / S. Santos, E. Voerman, P. Amiano [et al.] // *BJOG.* – 2019. – Vol.126, Is. 8. – P. 984–995.
201. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage / W. G. McMaster, A. Kirabo, M. S. Madhur, D. G. Harrison // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 116(6). – P. 1022–1033.
202. Inflammatory mediators: a causal link to hypertension during preeclampsia / D. C. Cornelius, J. Cottrell, L. M. Amaral, B. LaMarca // *Br J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176, Is. 12. – P. 1914–1921.
203. Influence of the menstrual cycle, pregnancy, and preeclampsia on arterial stiffness / A. O. Robb, N. L. Mills, J. N. Din [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53, № 6. – P. 952–958.
204. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension / A. Vinh, W. Chen, Y. Blinder [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, № 24. – P. 2529–2537.
205. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia / N. G. Than, R. Romero, A. L. Tarca [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9, № 1661. DOI 10.3389/fimmu.2018.01661.
206. Interleukin-9 Deletion Relieves Vascular Dysfunction and Decreases Blood Pressure via the STAT3 Pathway in Angiotensin II-Treated Mice / Y. Yang, S. Tang, C. Zhai [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 5741047. DOI 10.1155/2020/5741047.
207. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / G. Cormick, A. P. Betrán, A. Ciapponi [et al.] // *Reprod Health.* – 2016. – Vol. 13, № 83. – P. 1–10.



208. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation / D. Churchill, L. Duley, J. G. Thornton [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 2018, Is. 10. – CD003106. DOI 10.1002/14651858.CD003106.pub3. (дата обращения 10.03.2021).
209. Intracellular B Lymphocyte Signalling and the Regulation of Humoral Immunity and Autoimmunity / T. E. Taher, J. Bystrom, V. H. Ong [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 53, № 2. – P. 237–264.
210. Investigation of interleukin-2-mediated changes in blood pressure, fetal growth restriction, and innate immune activation in normal pregnant rats and in a preclinical rat model of preeclampsia / M. W. Cunningham, L. M. Amaral, N. E. Campbell [et al.] // *Biol Sex Differ.* – 2021. – Vol. 12, № 4. – DOI 10.1186/s13293-020-00345-0.
211. Jin, J. Placental exosomes: a proxy to understand pregnancy complications / J. Jin, R. Menon // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – Vol. 79, Is. 5. – P. 1–17.
212. Jorism, A. M. Placental Extracellular Vesicles and Feto-Maternal Communication / M. Tong, L. W. Chamley // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2015. – Vol. 5(3). – a023028. DOI 10.1101/cshperspect.a023028.
213. Kahsay, H. B. Risk factors for hypertensive disorders of pregnancy among mothers in Tigray region, Ethiopia: matched case-control study / H. B. Kahsay, F. E. Gashe, W. M. Ayele // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18, № 482. – P. 1–10. DOI 10.1186/s12884-018-2106-5.
214. Kell, D. B. A Dormant microbial component in the development of preeclampsia / D. B. Kell, L. C. Kenny // *Front Med (Lausanne).* – 2016. – Vol. 3, № 60. DOI 10.3389/fmed.2016.00060.
215. LaMarca, B. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy / B. LaMarca, D. Cornelius, K. Wallace // *Physiology (Bethesda).* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 225–233.
216. LaMarca, B. Role of angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies (AT1-AA) in preeclampsia / B. LaMarca, K. Wallace, J. Granger // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 175–179.

217. Longitudinal change in arterial stiffness after delivery in women with preeclampsia and normotension: a prospective cohort study / S. Kim, H. J. Lim, Jeung-Ran Kim [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2020. – Vol. 20. – P. 685.
218. Maric-Bilkan, C. Portfolio analysis on preeclampsia and pregnancy-associated hypertension research funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute / C. Maric-Bilkan // *Physiol Genomics*. – 2018. – Vol. 50(11). – P. 982–987.
219. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. Khalil, A. Syngelaki, N. Maiz [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 42, Is. 6. – P. 634–643.
220. Maternal and infant health care costs related to preeclampsia / J. Hao, D. Hassen, Q. Hao [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 134, Is. 6. – P. 1227–1233. DOI 10.1097/AOG.0000000000003581.
221. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia / A. Khalil, R. Akolekar, A. Syngelaki [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2012. – Vol. 40, Is. 1. – P. 28–34.
222. Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia / I. Aneman, D. Pienaar, S. Suvakov [et al.] // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11, № 1864. DOI 10.3389/fimmu.2020.01864.
223. Melchers, F. Checkpoints that control B-cell development / F. Melchers // *J Clin Invest*. – 2015. – Vol. 125, № 6. – P. 2203–2210.
224. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes affect mrna expression and function of B-lymphocytes / D. Khare, R. Or, I. Resnick [et al.] // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9, № 3053. DOI 10.3389/fimmu.2018.03053
225. Mikolajczyk, T. P. Adaptive Immunity in Hypertension / T. P. Mikolajczyk, T. J. Guzik // *Curr Hypertens Rep*. – 2019. – № 21(9). – P. 68.
226. Mincheva-Nilsson, L. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov // *Am. J. Reproductive Immunol*. – 2014. – Vol. 72, Is. 5. – P. 440–457.

227. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study / K. Kario, T. G. Pickering, Y. Umeda [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 1401–1406.
228. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress, and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension / Y. Bravo, Y. Quiroz, A. Ferrebuz [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2007. – Vol. 293, Is. 2. – P. 616–623.
229. Myocardial ischemia and reperfusion injury is dependent on both IgM and mannose-binding lectin / M. N. Busche, V. Pavlov, K. Takahashi, G. L. Stahl // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. 1853–1859.
230. Nguyen, T. G. To B- or not to B-cells-mediate a healthy start to life / T. G. Nguyen, C. M. Ward, J. M. Morris // *Clin Exp Immunol*. – 2013. – Vol. 171, Is. 2. – P. 124–134.
231. No receptor stands alone: IgG B-cell receptor intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to antibody memory / Y. Xu, L. Xu, M. Zhao [et al.] // *Cell Res*. – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 651–664.
232. Norlander, A. E. The immunology of hypertension / A. E. Norlander, M. S. Madhur, D. G. Harrison // *J Exp Med*. – 2018. – Vol. 215, № 1. – P. 21–33.
233. Novel adaptive and innate immunity targets in hypertension / J. M. Abais-Battad, J. H. Dasinger, D. J. Fehrenbach, D. L. Mattson // *Pharmacol Res*. – 2018. – Vol. 120. – P. 109–115.
234. Obligatory Role for B Cells in the Development of Angiotensin II-Dependent Hypertension / C. T. Chan, C. G. Sobey, M. Lieu [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 1023–1033.
235. Oligoclonal CD8<sup>+</sup> T cells play a critical role in the development of hypertension / D. W. Trott, S. R Thabet, A. Kirabo [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 64(5). – P. 1108–1115.
236. Out of office blood pressure measurement in pregnancy and the postpartum period / N. A. Bello, E. Miller, K. Cleary [et al.] // *Curr Hypertens Rep*. – 2018. – Vol. 20(12). – P. 101.

237. Park, S. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness / S. Park, E. G. Lakatta // *Yonsei Med J.* – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 258–261.
238. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta / M. K. Jena, N. R. Sharma, M. Petitt [et al.] // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10(6). – P. 953.
239. Pathophysiology of preeclampsia: the role of exosomes / K. Matsubara, Y. Matsubara, Y. Uchikura, T. Sugiyama // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 2572. DOI 10.3390/ijms22052572.
240. Pieper, K. B-cell biology and development / K. Pieper, B. Grimbacher, N. Eibel // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 131, № 4. – P. 959–971.
241. Placenta Previa and Pre-Eclampsia: Analyses of 1645 Cases at Medani Maternity Hospital, Sudan / I. Adam, A. D. Haggaz, O. A. Mirghani, E. M. Elhassan // *Front Physiol.* – 2013. – Vol. 4, № 32. DOI 10.3389/fphys.2013.00032
242. Placenta-derived exosomes continuously increase in maternal circulation over the first trimester of pregnancy / S. Sarker, K. Scholz-Romero, A. Perez [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 12, № 204. – P. 1–19.
243. Plasma cotinine indicates an increased risk of preeclampsia in previous and passive smokers / Z. Luo, P. Julien, S. Wei [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 210, Is. 3. – P. 232–232. DOI 10.1016/j.ajog.2013.09.041.
244. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study / C. L. Roberts, J. B. Ford, C. S. Algert [et al.] // *BMJ Open.* – 2011. – Vol. 1, Is. 1. – e000101. DOI 10.1136/bmjopen-2011-000101.
245. Possomato-Vieira, J. S. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / J. S. Possomato-Vieira, R. A. Khalil // *Adv Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 361–431.
246. Potential risks related to modulating Interleukin-13 and Interleukin-4 signalling: a systematic review / M. Braddock, N. A. Hanania, A. Sharafkhaneh [et al.] // *Drug Saf.* – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 489–509.

247. Prediction of pre-eclampsia in nulliparous women using routinely collected maternal characteristics: a model development and validation study / Z. T. A. Al-Rubaie, H. M. Hudson, G. Jenkins [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2020. – Vol. 20, № 23. – P. 1–14
248. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llorba, F. Chantraine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374, № 1. – P. 13–22.
249. Preeclampsia and vascular function: a window to future cardiovascular disease risk / D. Enkhmaa, D. Wall, P. K. Mehta [et al.] // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 284–291.
250. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation / A. Buurma, D. Cohen, K. Veraar [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 1332–1337.
251. Preeclampsia: linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction / B. A. Bakrania, F. T. Spradley, H. A. Drummond [et al.] // *Compr Physiol*. – 2020. – Vol. 11, Is. 1. – P. 1315–1349.
252. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors / T. Tomimatsu, K. Mimura, S. Matsuzaki [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20(17). – P. 4246.
253. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches / Z. Armaly, J. E. Jadaon, A. Jabbour, Z. A. Abassi [et al.] // *Front Physiol*. – 2018. – Vol. 9, № 973. DOI 10.3389/fphys.2018.00973.
254. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzinger, S. A. Karumanchi // *Nat Rev Nephrol*. – 2020. – № 15(5). – P. 275–289.
255. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring / R. Fox, J. Kitt, P. Leeson [et al.] // *J Clin Med*. – 2019. – Vol. 8(10). – P. 1625.
256. Pregnancy weight gain before diagnosis and risk of pre-eclampsia: a population-based cohort study in nulliparous women / J. A. Hutcheon, O. Stephansson, S. Cnattingius [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 2. – P. 433–441.

257. Prenatal Chlamydia trachomatis infection increases the risk of preeclampsia / C. L. Haggerty, M. A. Klebanoff, I. Panum [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 151–154.
258. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China / Y. Shao, J. Qiu, H. Huang [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17, № 400. DOI 10.1186/s12884-017-1567-2.
259. Proteomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in preeclampsia / S. Baig, N. Kothandaraman, J. Manikandan [et al.] // *Clin Proteomics.* – 2014. – Vol. 11(1). – P. 1–8.
260. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / L. Brouwers, A. J. van der Meiden-van Roest, C. Savelkoul [et al.] // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125(13). – P. 1642–1654.
261. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia / A. Martínez-Varea, B. Pellicer, A. Perales-Marín, A. Pellicer // *J Immunol Res.* – 2014. – Vol. 2014, № 210241.
262. Review: Does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia / C. W. G. Redman, D. S. Tannetta, R. A. Dragovic [et al.] // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33. – P. 48–54.
263. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study / I. Behrens, S. Basit, M. Melbye [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 358. – j3078. DOI 10.1136/bmj.j3078.
264. Rodriguez-Iturbe, B. Role of the Immune System in Hypertension / B. Rodriguez-Iturbe, H. Pons, R. J. Johnson // *Physiol Rev.* – 2017. – Vol. 97(3). – P. 1127–1164.
265. Role of B-cells in pe pathophysiology: a potential target for perinatal cell-based therapy? / M. Magatti, A. Masserdotti, A. Cargnoni [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, Is. 7. – P. 3405.

266. Role of B1- and B2-lymphocytes in placental ischemia-induced hypertension / C. F. Laule, E. J. Odean, C. R. Wing [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2019. – Vol. 317, № 4. – P. 732–742.
267. Role of IgM and angiotensin II Type I receptor autoantibodies in local complement activation in placental ischemia-induced hypertension in the rat / J. F. Rega, M. E. Strehlke, J. M. Peterson [et al.] // *Mol Immunol.* – 2016. – Vol. 78. – P. 38–47.
268. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases / L. Guo, M. Liu, J. Huang [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2020. – Vol. 24, Is. 13. – P. 7094–7101.
269. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia / P. Guerby, O. Tasta, A. Swiader [et al.] // *Redox Biol.* – 2021. – Vol. 40. – C. 101861.
270. Role of the T-cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / T. J. Guzik, N. E. Hoch, K. A. Brown [et al.] // *J Exp Med.* – 2007. – Vol. 204, № 10. – P. 2449–2460.
271. Serum levels of neopterin and interleukin-2 receptor in women with severe preeclampsia / I. Kaleli, B. Kaleli, M. Demir [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2005. – Vol. 19, Is. 2. – P. 36–39.
272. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery and the postpartum period / J. Lima, G. Cambridge, A. Vilas-Boas [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2019. – Vol. 81, Is. 3. – e13090.
273. Setting and techniques for monitoring blood pressure during pregnancy / D. C. Ashworth, S. P. Maule, F. Stewart [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. (8). – CD012739. – DOI 10.1002/14651858.CD012739.pub2 (дата обращения: 20.04.2021).
274. Spironolactone is superior to hydrochlorothiazide for blood pressure control and arterial stiffness improvement / Y. Liu, S. Dai, L. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 16. – e0500.
275. Syncytiotrophoblast-derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia / Y. Chen, Y. Huang, R. Jiang, Y. Teng // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2012. – Vol. 119. – P. 234–238.

276. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa / M. W. Meazaw, C. Chojenta, M. D. Muluneh, D. Loxton // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 8. – e0237600. DOI 10.1371/journal.pone.0237600.
277. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia / E. Antwi, M. Amoakoh-Coleman, D. L. Vieira [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 4. – e0230955.
278. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury / T. Barhoumi, D. A. Kasal, M. W. Li [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 469–476.
279. Taylor, J. J. Heterogeneity in the differentiation and function of memory B-cells / J. J. Taylor, M. K. Jenkins, K. A. Pape // *Trends Immunol*. – 2012. – Vol. 33, № 12. – P. 590–597.
280. Tessema, G. A. Preeclampsia and associated factors among pregnant women attending antenatal care in Dessie referral hospital, Northeast Ethiopia: a hospital-based study / G. A. Tessema, A. Tekeste, T. A. Ayele // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015. – Vol. 15, № 73. DOI 10.1186/s12884-015-0502-7.
281. The association between preeclampsia and arterial stiffness / A. Hausvater, T. Giannone, Y.-H. G. Sandoval [et al.] // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30, Is.1. – P. 17–33.
282. The effect of walking on pregnancy blood pressure disorders in women susceptible to pregnancy hypertension: A randomized clinical trial / S. Khoram, M. Loripoor, M. Pirhadi, M. Beigi // *J Educ Health Promot*. – 2019. – Vol. 8. – P. 1–13.
283. The Feto-Maternal Outcome of Preeclampsia with Severe Features and Eclampsia in Abakaliki, South-East Nigeria / L. O. Ajah, N. C. Ozonu, P. O. Ezeonu [et al.] // *J Clin Diagn Res*. – 2016. – Vol. 10, Is.9. – P. 18–21.
284. The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles / J. Southcombe, D. Tannetta, C. Redman, I. Sargent // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, Is.5. – P. e20245.



285. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2020. – Vol. 145 (Suppl 1). – P. 1–33.
286. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study / O. Erez, R. Romero, E. Maymon [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 7. – e0181468. DOI 10.1371/journal.pone.0181468.
287. The regulatory B-cell-mediated peripheral tolerance maintained by mast cell IL-5 suppresses oxazolone-0induced contact hypersensitivity / H. S. Kim, M. B. Lee, D. Lee [et al.] // *Sci Adv.* – 2019. – Vol. 5, № 7. – eaav8152.
288. The role of IL-5 for mature B-1-cells in homeostatic proliferation, cell survival and Ig production / B. Moon, S. Takaki, K. Miyake, K. Takatsu // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 10. – P. 6020–6029.
289. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia / A. C. Harmon, D. C. Cornelius, L. M. Amaral [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2016. – Vol. 130, Is. 6. – P. 409–419.
290. Thilaganathan, B. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond / B. Thilaganathan, E. Kalafat // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 522–531.
291. Tihtonen, K. M. H. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies / K. M. H. Tihtonen, T. Kööbi, J. T. Uotila // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2006. – Vol. 128, Is. 1–2. – P. 180–186.
292. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy / L. A. Magee, A. Khalil, N. Kametas, P. Dadelszen // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. DOI 10.1016/j.ajog.2020.07.026 (дата обращения 1.02.2021)
293. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia / A. Rajakumar, A. S. Cerdeira, S. Rana [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 256–264.

294. Uterine fibroids increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study / Y. Chen, M. Lin, P. Guo [et al.] // *J Hypertension*. – 2021. – Vol. 39, Is. 5. – P. 1002–1008.
295. Vascular endothelial mitochondrial oxidative stress in response to preeclampsia: a role for angiotension II type 1 autoantibodies / E. Deer, V. R. Vaka, K. M. McMaster, K. Wallace [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2021. – Vol. 3, Is. 1. – P. 100275. DOI 10.1016/j.ajogmf.2020.100275
296. Wainstock, T. Who is at risk for preeclampsia? Risk factors for developing initial preeclampsia in a subsequent pregnancy / T. Wainstock, R. Sergienko, E. Sheiner // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9(4). – P. 1–7.
297. WHO recommendations: Policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term. – Source Geneva : World Health Organization, 2018. – 32 p.
298. Wu, B. Y-C. The relationship between CD27 negative and positive B cell populations in human peripheral blood / Y-C. B. Wu, D. Kipling, D. K. Dunn-Walters // *Front. Immunol*. – 2011. – Vol. 2, № 81. – P. 1–12.
299. Zhou, J. Y. Integration of IL-2 and IL-4 signals coordinates divergent regulatory T-cell responses and drives therapeutic efficacy / J. Y. Zhou, C. A. Alvarez, B. A. Cobb // *eLife*. – 2021. – Vol. 10. – e57417. DOI 10.7554/eLife.57417.